



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BİREYSEL SİRKADİYEN RİTİM VE MİCRORNA DÜZEYİ
FARKLILIKLARI İLE DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Rukiye TEKDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Yavuz SELVİ

KONYA-2020

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BİREYSEL SİRKADİYEN RİTİM VE MİCRORNA DÜZEYİ
FARKLILIKLARI İLE DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Rukiye TEKDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Yavuz SELVİ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 19102003 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2020

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Rukiye TEKDEMİR

Uzmanlık Dalı: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yavuz SELVİ

Tezin Adı: Bireysel Sirkadiyen Ritim Ve Microrna Düzeyi Farklılıkları İle Duygudurum Bozuklukları Arasındaki İlişki

Dr. Rukiye TEKDEMİR hazırlamış olduğu tezini 12/10/2020 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ:

TEZ BAŞARILI ☒

TEZ BAŞARISIZ ()

Prof. Dr. Yavuz SELVİ

S.Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağ. ve Hast. AD

Prof. Dr. Kürşat ALTINBAŞ

S.Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağ. ve Hast. AD

Dr. Öğr. Üyesi Şakir GICI

N.E.Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağ. ve Hast. AD.

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, onunla çalışabildiğim için kendimi şanslı hissettiğim, değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Yavuz Selvi'ye; ihtisasım süresince akademik ortamda ve insani ilişkilerde desteğini hep yanımda hissettiğim, tez çalışmamın yürütülmesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Kürşat Altınbaş'a; kendilerinden çok şey öğrendiğim, bilgi ve birikimlerinden istifade ettiğim Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'ndaki diğer hocalarım; Prof. Dr. Özkan Güler, Doç. Dr. Memduha Aydın, Dr. Öğr. Üyesi Ali Kandeğer, Dr. Öğr. Üyesi Alparslan Cansız'a;

Tezimin hazırlık aşamasında desteklerini esirgemeyen başta Doç. Dr. Nadir Koçak olmak üzere Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndaki hocalarıma;

Rotasyon yaptığım sürede eğitimime değerli katkılarından dolayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı ve Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği'ndeki hocalarıma;

Asistanlık yıllarımda keyifli geçmesinde büyük payı olan sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına;

Bana kattıkları her şey için değerli hastalarım;

Sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim eşim İlyas Emre'ye, varlığıyla dünyamı aydınlatan kızım İpek Beyza'ya ve sahip olduğum her şey için aileme çok teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR-----	i
TABLolar LİSTESİ -----	iv
ŞEKİL LİSTESİ -----	v
SİMGELER VE KISALTMALAR -----	vi
1. GİRİŞ -----	1
1.1. Bipolar bozukluk genel bilgiler-----	2
1.1.1. Tarihçe ve sınıflandırma -----	2
1.1.2. Epidemiyoloji-----	7
1.1.3. Etiyoloji -----	8
1.2. Bipolar Bozukluk ve Sirkadiyen Ritim İlişkisi -----	9
1.3. Bipolar Bozukluk ve Genetik -----	12
1.4. MicroRNA’lar ve Bipolar Bozukluk ile İlişkisi -----	15
1.5. Lityum’un Etki Mekanizması, Tolerabilitesi ve Yan Etkileri -----	18
1.6. Lityum tedavi yanıtı ve genetik-----	20
1.7. Bipolar Bozuklukta Lityum Tedavi Yanıtı ve MicroRNA İlişkisi -----	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM-----	23
2.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi -----	23
2.2. Çalışma Örneklemi, Evreni ve Süresi -----	23
2.2.1 Hasta Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri-----	24
2.2.2 Kontrol Grubu için Çalışmaya Alınma Kriterleri -----	25
2.3. Gereçler -----	25
2.3.1. Hasta Veri Kayıt Formu -----	25
2.3.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği -----	26
2.3.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği -----	26
2.3.4. Alda Lityum Yanıtı Değerlendirme Ölçeği-----	27
2.3.5. Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi -----	27
2.3.6. Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği -----	28
2.3.7. Mevsimsel Gidiş Değerlendirme Formu -----	28
2.4. Verilerin Toplanması ve İşlenmesi -----	28
2.4.1. Veri İşlem -----	29
2.4.2. Örnek İşlem -----	29
2.4.2.1. Hedef miRNA seçimi -----	29
2.4.2.2. Kullanılan Kimyasallar ve Deney Malzemeleri -----	30
2.4.2.3. Yöntem -----	31
2.5. İstatistiksel Analiz -----	35
2.6. Etik Kurul Onay Tarihi ve Numarası-----	36
3. BULGULAR-----	37

3.1. Sosyodemografik Özellikler	37
3.2. Hastaların Klinik Özellikleri	38
3.3. Hasta ve kontrol grubu sirkadiyen ritim parametreleri	40
3.4. Lityum yanıtına göre sosyodemografik ve klinik değişkenler	41
3.5. MicroRNA düzeyleri ile ilgili veriler	45
3.5.1. Örneklemin miRNA düzeylerinin karşılaştırılması	46
3.5.2. Hasta grupta tedavi yanıtı, klinik değişkenler, ölçek puanları ile miRNA düzeyleri korelasyon analizi	47
3.5.3 Bipolar hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre miRNA düzeylerinin ROC analizi	49
3.5.4. Bipolar hasta ve kontrol gruplarına ait lojistik regresyon analizi sonuçları	52
3.5.5 Lityum yanıt durumuna göre miRNA düzeylerinin karşılaştırılması	54
3.5.6. Lityum tedavi yanıtını bulmada ROC analizi sonuçları	55
3.5.7. Lityum tedavi yanıtını bulmada regresyon analizi	55
4. TARTIŞMA	56
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
6. KAYNAKLAR	67
ÖZET	77
ABSTRACT	79
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	81
EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	82
EK-3:SOSYO-DEMOGRAFİK VERİ FORMU	88
EK 4: HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	90
EK 5: YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ	93
EK-6: LİTYUM YANIT ÖLÇEĞİ	96
EK 7: MEVSİMSSEL GİDİŞ DEĞERLENDİRME FORMU	99
EK 8: SABAHLILIK AKŞAMLILIK ÖLÇEĞİ	102
ÖZGEÇMİŞ	108

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1: Poly (A) mix içeriği
Tablo 2.2: Poly (A) ‘nın bağlanması için gereken süre
Tablo 2.3: cDNA mix 1’in içeriği
Tablo 2.4: cDNA mix 2’nin içeriği
Tablo 2.5: BrightGreen Mastermix ve U6 primer mastermix içeriği
Tablo 2.6: Real time PCR ısı protokolü
Tablo 3.1: Sosyodemografik veriler
Tablo 3.2: Hastaların klinik özellikleri.....
Tablo 3.3: Hasta ve kontrol grubu sirkadiyen ritim parametreleri
Tablo 3.4: Lityum yanıtına göre sosyodemografik ve klinik değişkenler.....
Tablo 3.5: Lityum yanıtına göre sirkadiyen ritim parametreleri
Tablo 3.6: Hasta ve kontrol gruplarının miRNA düzeylerinin karşılaştırılması
Tablo 3.7: Hasta ve kontrol grubunun ROC analizi sonuçlarına göre miRNA düzeyleri.....
Tablo 3.8: BB tanısını Yordayan Değişkenler: Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları
Tablo 3.9: Bipolar Hastalık Tanısının Yordanmasına Dair Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modelinden Elde Edilen Sınıflama Tablosu
Tablo 3.10: Lityum yanıtına göre gruplarının miRNA düzeylerinin karşılaştırılması...

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1: Hasta ve kontrol grubunun ROC analizi sonuçlarına göre mir-152 düzeyleri

Şekil 3.2: Hasta ve kontrol grubunun ROC analizi sonuçlarına göre mir-155 düzeyleri.....

Şekil 3.3: Hasta ve kontrol grubunun ROC analizi sonuçlarına göre mir-633 düzeyleri

Şekil 3.4: Hasta ve kontrol grubunun ROC analizi sonuçlarına göre mir-607 düzeyleri.....

Şekil 3.5: Hasta ve kontrol grubunun ROC analizi sonuçlarına göre mir-134 düzeyler.....

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALDA	: Lityum Yanıt Ölçeği
BB	: Bipolar Bozukluk
BRDG	: Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı)
DSM-III-R	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı) 3. Baskı Yenilenmiş
GWAS	: Genom Çapında İlişki Çalışması
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems- Hastalıkların ve İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslararası Sınıflandırılması
LY	: Lityum Yanıtı
miRNA	: MicroRNA
MGDF	: Mevsimsel Gidiş Değerlendirme Formu
SAÖ	: Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği
YMDÖ	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

BİREYSEL SİRKADİYEN RİTİM VE MİCRORNA DÜZEYİ FARKLILIKLARI İLE DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

1. GİRİŞ

Bipolar bozukluk (BB) hipomani, mani, depresyon ve iyilik dönemleri ile karakterize olabilen, relaps - remisyon durumlarının gözlendiği, kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur (1). Dünya Sağlık Örgütü BB'ü dünyada 291 hastalık ve yaralanma nedeni arasında mortalite ve engelliliğe en çok neden olan 46. durum olarak bildirmiştir (2). Ayrıca bu bozukluğa sahip hastalarda yaşam boyu özkıyım oranları yüksek bildirilmekte (3) ve yaklaşık 250 hastadan 1'i de bu hastalığın komplikasyonlarından ölmektedir (4). Bu nedenler BB hastalarının erken tanı, uygun ve yeterli tedavi almalarının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

BB'nin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte biyopsikososyal etkenlerin birbirleri ile etkileşmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (5). BB, genetik geçişi en fazla olan psikiyatrik bozukluk olması nedeniyle etiyolojisinde genetik büyük önem arz etmektedir (5). Ancak BB için genotip ve fenotip arasındaki ilişki açıkça karmaşıktır. İndirgemeci düşüncenin yeri yoktur ve herhangi bir vakayı genetik ya da çevresel olarak düşünmek ya da BB için tek gen hakkında konuşmak mantıklı değildir (6). Kilit nokta, BB vakalarının, birkaç genin veya daha karmaşık genetik mekanizmalar ile epigenetik süreçlerin etkileşimini içermesidir (6).

Duygudurum düzenleyicileri, BB için ilk basamak ilaç tedavileridir. Bireysel yanıt değişken olmasına rağmen, lityum hala BB için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (7). Birçok hastanın lityum tedavisine mükemmel yanıt verdiği görülmektedir. Bununla birlikte, hastaların en az % 30'u kısmen yanıt verir ve % 30'undan fazlasının lityum'a klinik yanıtı yoktur (8). Tedavi yanıtlarının ailelerde kümelenmesi genetiğin önemine işaret etmekte ve Lityum yanıtı (LY)'deki bu tutarsızlığın genetik olarak belirlenebileceği öne sürülmektedir (8). Bu perspektiften başlayarak, son yıllarda bipolar hastalarda LY ile ilişkili olabilecek genetik varyantları tanımlamaya ve lityumdan fayda görecekt hastaları önceden tespit edebilmek için bir farmakogenetik test geliştirilmeye çalışılmıştır.

Son yirmi yılda LY ile ilişkili olması öngörülen birkaç gen araştırılmıştır: başta seratonin ve dopamin olmak üzere monoaminerjik nöro-verici sistem, sirkadiyen sistem, nörotrofik mekanizmalar veya inositol sinyal yoluna katılan aday genler literatürde en çok çalışılanlar olmuştur, ancak tekrarlanabilir sonuçlar ortaya çıkmamıştır (9). LY ile ilgili bugüne kadar 4 genom çapında ilişki çalışması (GWAS) yayınlanmıştır (8). Tutarlı bilgiler sunmakla beraber bu çalışmalar yeterli örneklem büyüklüğüne henüz ulaşamamışlardır. Son zamanlarda psikiyatrik hastalıklarda epigenetik süreçlerin önemi vurgulanmaktadır. Periferik kandan hızlı ve kolay elde edilebilirliği ve dayanıklılıklarının keşfedilmesinden sonra miRNA'lar hastalıkların tanısında, prognozunda, tedavisinde araştırılmaya başlanmıştır. Bu alanda yapılan çalışmalar BB'nin gelişiminde ve LY'yi öngörmede miRNA'ların önemli bir rolüne işaret etmektedir (10-13).

Sirkadiyen ritim anormalliklerinin BB'nin merkezinde olduğu, lityum cevabının genetik olarak kodlandığı ve lityumun sirkadiyen saati etkilediği gözlemlerine dayanarak, LY olan BB hastalarında yanıt olmayanlara kıyasla sirkadiyen ritimlerde tanımlanabilir farklılıklar olabileceği ve lityum yanıtını öngörmede sirkadiyen belirteçlerin olabileceği de düşünülmektedir (14-16).

Bizim çalışmamızda amacımız ise; BB'de tedavi yanıtının biyolojik bir belirtecinin olabileceğinden yola çıkarak, ötimik bipolar hastalarda tedavi yanıtı ile miRNA düzeyleri ve sirkadiyen ritim değişkenleri ilişkisini incelemek ve tedaviye duyarlı bu alt grubu bulmaktır.

1.1. Bipolar bozukluk genel bilgiler

1.1.1. Tarihçe ve sınıflandırma

BB'nin tarihçesi incelendiğinde hastalığın çekirdek özelliklerinin insanlık tarihi boyunca benzer şekilde aktarıldığı görülmektedir. Antik çağlardan günümüze kadar hastalık tanı ölçütlerinin geçerlilik ve tutarlılık oranlarında görece artma olsada, BB'nin kavramsallaştırılmasına ilişkin tartışmalar sürmektedir (17). Yunan ve Latin kaynaklarda ağır depresyon veya mani dönemlerinin pek çok kez tarif edildiği görülmektedir. Hipokrat (M.Ö. 460-337) psikiyatrik hastalıkları ilk

sınıflandıran kişi olup, melankoliyi kara safra artışı ile ilişkilendirmiş, maniye ise aşırı sarı safra artışına bağlamıştır (18). Antik Yunan medeniyetinde pek çok hekim psikiyatrik durumlar ile ilgilenmiş olup, günümüz BB tanımına en yakın, en eski tanımlamayı Arataeus (MS 80-138) yapmıştır (18). Mani ve melankolinin aynı kişilerde farklı zamanlarda ortaya çıkan bir hastalık örüntüsü olduğunu ilk kez vurgulayan Aretaeus olmuştur. Ayrıca mizaç özelliklerinin duygudurum bozukluklarına yatkınlık oluşturabileceğini ilk ortaya koyan da o olmuştur (19).

Sonraki yüzyıllarda pek çok hekim, mani ve melankoli arasındaki ilişkiye değinmiş ve hastalık seyrine ilişkin önermelerde bulunmuştur. 19. yy'da ise Alman ve Fransız psikiyatristlerin günümüz iki uçlu bozukluk tanımına giderek yaklaştıkları ve mani ve melankolinin farklı türlerini açıklamaya çalıştıkları görülmüştür. Bipolar bozuklukların kavramsallaştırmasında önemli dönüm noktalarından bir tanesi de, Alman psikiyatrisinin öncü isimlerinden biri olan Emil Kraepelin'in manik depresif psikoz ve dementia prekoksu iki ayrı durum olarak tanımladığı dikotomik görüşünü sunduğu tarihi çalışmasıdır (20). Ancak ilerleyen yıllarda bu kategorik görüşe pek çok karşıt görüş sunulmuştur. Eugen Bleuler depresif ve manik sendromları Affektif Bozukluklar (affective illness) başlığı altında bir araya getirmiş, Leonhard ise Bipolar Bozukluk (manik depresif hastalık tanısını, mani ve depresyon dönemleri ile giden) ve Monopolar bozukluk (sadece depresyon ya da sadece mani dönemleri ile giden) olmak üzere iki alt gruba ayırarak yeni bir sınıflandırma getirmiştir. Hagop Akiskal ise hastalığın kategorik sınıflandırmasına getirdiği eleştirel yaklaşım ve silik bipolar boyut (soft bipolar spectrum) önermesiyle dikkat çekmiştir. 1976'da Dunner ise hastalığın Bipolar I ve Bipolar II olarak iki alt tipe ayrılmasını önermiştir (21).

Major depresif bozukluk ve BB, DSM-3'te affektif (duygulanımsal) bozukluklar içinde olan iki ayrı hastalık olarak tanımlanmış, DSM 3-R'de ise affektif bozukluklar tanımı, daha genel bir durumu ifade etmesi için duygudurum (mood) bozuklukları olarak yeniden düzenlenmiştir. Bipolar bozukluk, DSM-4 ve DSM-4-R'de duygudurum bozuklukları içinde yer alırken, 2013 yılında yayınlanan DSM-5'te bipolar ve ilişkili bozukluklar kategorisinde ele alınmıştır (22).

Bu başlık altında Bipolar ve İlişkili Bozukluklar:

Bipolar I Bozukluk

Bipolar II Bozukluk

Siklotimik Bozukluk

Madde/İlaç ile İndüklenmiş Bipolar ve İlişkili Hastalıklar

Diğer Tanımlanmış Bipolar Bozukluklar

Diğer Tanımlanmamış Bipolar Bozukluklar şeklinde sınıflandırılmıştır (23).

DSM-5 manik dönem tanı kriterleri:

A. Kabarmış, coşkulu ya da çabuk kızan (iritabl), olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve enerjide olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin en az bir hafta süreyle (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve enerjide ya da etkinlikte artmanın olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

- (1) benlik saygısında abartılı bir artış ya da grandiyozite
- (2) uyku ihtiyacında azalma
- (3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya zorlama
- (4) fikir uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
- (5) dikkat çelinebilirliğini bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir
- (6) amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon
- (7) kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere çok ve aşırı katılma

C. Duygudurum bozukluğu toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.

D. Bu dönem bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz (23).

DSM-5 hipomanik dönem tanı kriterleri:

A. Kabarmış, coşkulu ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlikte ve içsel güçte olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve enerji ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (çabuk kızan duygudurum varsa dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişik ve belirgin derecede olmuştur:

- (1) benlik saygısında abartılı bir artış ya da grandiyozite
- (2) uyku ihtiyacında azalma
- (3) her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya zorlama
- (4) fikir uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı
- (5) dikkat çelinebilirliği beyan edilir ya da öyle olduğu gözlenir.
- (6) amaca yönelik etkinlikte artış olması ya da psikomotor ajitasyon görülmesi (psikodevinsel kışkırtma)
- (7) kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere çok ve aşırı düzeyde katılımın olması,

C. Bu dönem kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha farklı, işlevselliğin belirgin değiştiği bir dönemdir.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarına gözlenebilmektedir.

E. Bu dönem toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak düzeyde ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek şekilde ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa söz konusu dönem tanım olarak mani dönemi olarak kabul edilir

F. Bu dönem maddenin fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz (23).

DSM-5 yeğin (majör) depresyon dönemi tanı kriterleri:

A. Aynı iki haftalık bir dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğı) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değışiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygudurum ya da ilgisini yitirme ya da zevk alamama olmuştur.

- (1) Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir ya da bu durum başkalarınca gözlenir.
- (2) Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur.
- (3) Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme ya da kilo alma ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalma ya da artma
- (4) Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma
- (5) Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon ya da yavaşlama
- (6) Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması
- (7) Neredeyse her gün, değersizlik, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir)
- (8) Neredeyse her gün, düşünmekte, odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama
- (9) Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme düşünceleri, kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğeri işlevsellik alanlarında düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağıık durumunun fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz (23).

Bipolar I Bozukluğu

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır (mani dönemi başlığı altında yer alan A-D tanı ölçütleri)

B. Mani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz (23).

Bipolar II Bozukluğu

A. En az bir hipomani dönemi için (hipomani dönemi başlığı altında yer alan A-F tanı ölçütleri) ve en az bir yeğin (majör) depresyon dönemi için (“yeğin depresyon dönemi” başlığı altında yer alan A-C tanı ölçütleri) tanı ölçütleri karşılanmıştır.

B. Hiçbir zaman bir mani dönemi geçirilmemiştir.

C. Hipomani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

D. Depresyon belirtileri ya da depresyon ve hipomani dönemleri arasında sık gidip gelmelerin neden olduğu öngörülemezlik durumu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya, toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur (23).

1.1.2. Epidemiyoloji

BB yaşam boyu yaygınlığının %1–4 aralığında olduğu bildirilmektedir (24). Alt tiplere bakıldığında ise geniş çaplı bir epidemiyolojik çalışmada BB Tip 1 için yaşam boyu yaygınlık %0.6, BB Tip 2 için % 0.4 ve BB spektrumunda olanlar için bu oran % 2.4 olarak bildirilmiştir (24). Ayrıca yaygınlık çalışmalarının bulgularında tutarsızlıklar olduğu görülmektedir. Bu farklılıklar çalışmanın kesitsel veya uzunlamasına izlem çalışması olup olmaması gibi araştırma yöntemine bağlı durumlar, tanı kriterlerine yönelik eleştiriler ve kültürel farklılıklar gibi nedenlere bağlanmıştır (24).

BB ile sosyodemografik etkenler arasındaki ilişki ile ilgili veriler ise daha tutarlı gözükmemektedir. BB için başlangıç yaşı genel olarak 20’li yaşlardır (25). Fakat 15-24 ve 45-54 yaşları aralığında hastalık başlangıç yaşının kümелendiğini bildiren, bimodal yaş modelini öneren geniş epidemiyolojik çalışmalar da bulunmaktadır.

Kadınlar ve erkekler arasında görülme oranları açısından belirgin farklılık gözlenmemekle beraber, BB tip 2 kadınlarda daha sık görülmektedir (26). Hızlı döngülü seyre sahip olmanın, karma dönemlerin, antidepresan ilaçlar ile tetiklenen manik kaymanın, psikotik belirtilere sahip olmanın ve ek tıbbi hastalıkların da yine kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (25). Ayrıca düşük eğitim düzeyi, düşük ekonomik gelir düzeyi, işsizlik ve bekar olma ile hastalık arasındaki ilişkinin hastalığın yıkıcı etkilerinin sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (27).

1.1.3. Etiyoloji

BB'nin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte biyopsikososyal etkenlerin birbirleri ile etkileşmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (28). BB'nin etiyolojisinde psikososyal etkenler ile nörotransmitter değişiklikleri, nöroendokrin bozukluklar, nöroimmün değişiklikler, yapısal beyin bozuklukları ve genetik etkenler yer almaktadır (28).

Hastaların hem depresyon hem mani dönemlerinin ortaya çıkmasında erken çocukluk çağı olumsuz yaşantıları gibi psikososyal etkenlerin rol oynadığı görülmekle beraber hastalığın ilerlemesi ile bu dönemlerin, açık psikososyal etken olmaksızın kendiliğinden ortaya çıkabildiği görülmektedir (29).

BB nöroendokrin patofizyolojik hipotezlerde, nöradrenalin, seratonin ve dopamini kapsayan monoamin nörotransmitter ve monoaminler dışında GABA, glutamat ve asetilkolin gibi nörotransmitter patofizyoloji sistemi ile ilgili bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir (30). Özellikle Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks (HHA) olmak üzere, tiroid hormonları gibi bir çok nöroendokrin faktörün de BB etiyolojisinde rolü olduğu bildirilmiştir (31).

BB patofizyolojisinde inflamasyonun rolü ile ilgili güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Hem santral inflamasyonun hem de sistemik inflamasyonun hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir (32).

Bipolar I bozukluğun fonksiyonel nöroanatomisinde, özellikle fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve difüzyon tensör görüntüleme çalışmalarına

dayanılarak, duygusal davranışı modüle eden nörol ağlarda, beyaz madde bağlantılarının kurulması ve prefrontal korteksin budanması gibi erken gelişim süreçlerinin bozulduğu, bunun da prefrontal korteks ile amigdala başta olmak üzere limbik yapılar arasında bağlantıların azalmasına yol açtığı kanısına varılmıştır (33).

Ayrıca beyin görüntüleme çalışmaları, BB'nin nöroprogresif bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir. BB hastalar üzerinde yapılan bir beyin manyetik rezonans görüntüleme çalışmasında, daha uzun hastalık süresi ve antipsikotik ilaçlara daha uzun maruz kalmanın daha küçük total gri madde hacimleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (34).

BB, genetik geçişi en fazla olan psikiyatrik bozukluk olması nedeniyle etiyolojisinde genetiğin önemi büyüktür (5). Bu konu ile ilgili detaylı bilgi daha sonra ele alınacaktır.

1.2. Bipolar Bozukluk ve Sirkadiyen Ritim İlişkisi

Canlılarda tüm biyolojik aktiviteler belli bir ritme göre meydana gelir. Bu ritimler bir günden kısa, günlük, bir günden uzun ve yıllık ritimler olarak tanımlanmıştır. Kronobiyoloji ise zamanın bu biyolojik ritimler üzerindeki etkilerini inceleyen bir bilim dalıdır (14).

Uyku-uyanıklık döngüsü en önemli sirkadiyen döngü olarak kabul edilmektedir (35). Uykunun oluşumu ve düzenlenmesinde sirkadiyen ve homeostatik süreçlerin etkileşimi söz konusudur. Sirkadiyen süreç günün hangi saatinde olunduğu ile ilişkili olarak uykuya dalabilirlik düzeyini, homeostatik süreç ise ne kadar süredir uyanık kalındığı ölçüsünde uyku basıncını belirler ve ikisi belirli bir etkileşim içerisinde uykuyu düzenlemektedir (36). Bu ilişki ile, uykunun düzenlenmesi dışında aynı zamanda duygudurumun günlük ve diüurnal değişimini oluşturmaktadır. Bu sebeple sirkadiyen ritimleri etkileyen herhangi bir durum biyolojik süreçlerin yanında mental durumumuzu da olumsuz yönde etkileyebilmekte, pek çok psikiyatrik bozukluğun ve özellikle de duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde yer alabilmektedir (37).

Duygudurum bozukluklarında mevsimsel veya 48 saatlik hızlı döngüler gibi periyodik döngülerin bulunması, duygudurumda diurnal ritmin gözlenmesi ve birçok fizyolojik ve davranışsal sürecin gün içerisinde değişim göstermesi, sirkadiyen ritim ile depresyon ilişkisini gösteren uyku bozukluklarının olması bu alandaki temel kanıtlardandır (14, 16).

Duygudurum bozuklukları ile ilişkili 24 saat döngülü olan sirkadiyen ritimler ve günlük uyku-uyanıklık değişiklikleri bugüne kadar yaygın olarak araştırılmıştır. Ayrıca bipolar bozukluklar sirkadiyen ritim ile en net şekilde ilişkilendirilen psikiyatrik bozukluklardan biridir (36).

Duygudurum bozukluklarında hem depresif hem manik dönemlerin döngüsel oluşumu yüzyıldan daha fazla zamandır biliniyor olsa da son yıllarda yapılan çalışmalar bu bozuklukların pek çok başka kronobiyojik özellik gösterdiklerini ortaya koymuştur (14). Ayrıca duygudurum bozuklukları ile kronobiyoji arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Duygudurum bozukluğu olan bireylerin çoğunluğunda sirkadiyen ritimlerde ve bu döngülerden en önemlisi sayılan uyku-uyanıklık döngüsünde bozulmalar görülmektedir ve hatta uykudaki bu bozulma tanı ölçütleri içerisinde yer almaktadır. Öte yandan jet-lag, vardiyalı çalışma, sosyal yaşamdaki düzensizlikler gibi sirkadiyen ritimleri etkileyen çevresel faktörler de duygudurum dönemleri için hem tetikleyici hemde kötüleştirici olabilmektedir (16).

Bipolar bozukluktaki depresyon veya mani dönemlerinin hemen öncesinde uyku bozuklukları görülebilmekte, mani dönemlerinde uykuya ihtiyaç azalmaktadır. Ayrıca uykudaki bu bozulmalar ötimik dönemlerde de görülebilmektedir (35, 38). Bu da sirkadiyen ritimdeki bu anormalliklerin sadece atak öncesi veya sırasında değil ötimik dönemlerde devam ettiğini, hatta bu bozulmaların düzeyinin atak şiddeti ile de korelasyon gösterdiğini düşündürmektedir (39).

Bu konudaki bir diğer önemli nokta ise duygudurum bozukluklarında önemi olduğu bilinen monoamin nörotransmitterlerin, serotonin, norepinefrin ve dopamin düzeylerinin de sirkadiyen ritimler tarafından kontrol edildiğidir (38).

Duygudurum bozukluklarının etiyolojisini açıklamaya yönelik bugüne kadar birçok sirkadiyen hipotez öne sürülmüştür. Bu hipotezlerden en çok kabul görenlerden biri faz kayması hipotezidir. Bu hipoteze göre belirli bir ritmi olan fizyolojik olaylar, uyku-uyanıklık döngüsünü yöneten ritim belirleyicilerde meydana gelen bozulmalarla bağlantılı olarak ilerlemiş bir faza sahip olurlar. Böylece depresyondaki hasta biyolojik olarak uygun olmayan dönemlerde uyumaya çalışır. Mevsimsel ve mevsimsel olmayan depresyonlarda faz gecikmesi şeklinde kaymalar yaygındır ve atağın şiddeti ile de ilişkili bulunmuştur (39).

Bir diğer hipotez ise Wehr'in geliştirmiş olduğu "internal coincidence" denilen iç çakışma modelidir. Bu modele göre, endojen sirkadiyen sistem normal uyku-uyanıklık döngüsü zamanlamasına göre ilerlemiş faza sahiptir (40). Sirkadiyen saat ile uyku-uyanıklık döngüsü arasındaki bu faz açısı farklılığı gecenin ilerleyen saatlerinde uykunun başlamasına neden olur ve bu uyku depresojenik etki gösterir (41).

Mevsimsel duygudurum bozukluğu, DSM sisteminde bipolar veya tekrarlayıcı depresyon'un mevsimsel özellikli alt tipi olarak değerlendirilmektedir. Bu bozuklukta mevsimlerdeki karanlık-aydınlık döngüleri ile sirkadiyen ritimler arasında senkronizasyon bozukluğu olduğu düşünülmekte ve bu depresyon türünün etiyolojisinde sirkadiyen hipotezler ön plana çıkmaktadır. Ayrıca bu hastaların tedavilerinde kronoterapötik yöntemler öncelikli olarak kullanılmaktadır (42).

BB tanısı konulmuş hastaların sağlıklı bireylere göre daha düzensiz bir sosyal ritme sahip olduğu görülür. Sosyal ritim teorisine göre yaşam olayları günlük aktivitelerin ritminde değişikliğe sebep olarak; uyku ve melatonin salgısı gibi biyolojik değişiklikler üzerinden duygudurum dönemlerini başlatmaktadır (43).

Biyolojik ve davranışsal ritimlerin zamanlaması açısından bireyler arasındaki en güçlü farklılıklardan biri de sirkadiyen tipolojidir ve insanlar "morningness (sabahlılık) ", "eveningness (akşamlılık)" ve "intermediate (ara form)" şeklinde farklı kronotiplere sahiptirler (44).

Sabah tipleri erken yatar ve erken kalkarlar, akşam saatlerine göre sabah saatlerinde daha iyi performans gösterir ve kendilerini sabah saatlerinde daha iyi hissederler. Akşam tipleri ise geç saatlerde uyurlar ve geç uyanırlar. Aktiviteler açısından akşam saatlerini tercih eder, kendilerini öğleden sonra daha iyi hissettikleri ifade ederler. Her iki tip arasında yaklaşık 2 saatlik bir faz farkı bulunur (44).

Sabah tipleri akşam tiplerine kıyasla çevresel etkenlere ve çevresel uyarıcılarla daha uyumlu olarak hareket eder. Akşam tipleri yemek saatlerinde daha düzensizdirler, alkol ve kahveyi daha fazla tüketirler ve sabah tiplerine göre daha çok sigara içme alışkanlığına sahiptirler (44).

Yapılan çalışmalar depresyon ile kronotipler arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (45). Sağlıklı bireylerde depresyon gelişimi açısından akşam tipi olmak bir risk olarak değerlendirilirken, yine akşam tipi depresif hastaların sabah tipi olanlara göre depresyon skorlarının daha yüksek olduğu ve intihar oranlarının da yine bu tipte yüksek seyrettiği görülmüştür. Sabah tipi olmak depresyona karşı koruyucu olmaktadır. Ayrıca akşam tiplerinde daha fazla bozulmuş bir sirkadiyen ritim-homeostatik süreç ilişkisi vardır (46).

BB ve sirkadiyen ritim ilişkisi genetik olarak da ortaya konulmuştur. Sirkadiyen yollarda işlevi olan bazı genlerde mutasyonlar tespit edilmiştir (35). Bunlardan CLOCK gen mutasyonları literatürde en çok desteklenen mutasyonlardır (47).

1.3. Bipolar Bozukluk ve Genetik

BB'nin genetik etiyolojisi ile ilgili ilk bilgilerimiz epidemiyoloji çalışmalarına dayanmaktadır. Aile çalışmaları, BB'nin kalıtım oranlarının yüksek olduğunu ve BB'li kişilerin birinci derece akrabalarında % 10-15 duygudurum bozukluğu bulunduğunu, ancak paylaşılan çevrenin etkilerinin paylaşılan genlerden ayırt edilemediğini göstermiştir (48). İkiz çalışmaları, ailesel riskin büyük kısmının gerçekten paylaşılan genler tarafından açıklanabileceğini ve monozigotlarda kalıtsallığın % 70-90 civarında olduğunu göstermiştir (48). Evlat edinme çalışmalarının genetik etiyolojiye katkısı büyük olmuştur ve bu çalışmalarda genetik

risk sadece biyolojik ebeveynlerinde yüksek görülmüştür (48). Pek çok çalışma BB'deki bazı klinik özelliklerin de ailesellik gösterdiğini bildirmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı (49), psikotik belirti olup olmaması (50), ilk dönemin polaritesi (manik veya depresif) (51), manik ve depresif atak sıklığı (52) ve lityum tedavisine iyi yanıt ailesel özellik gösterirken (8), anksiyete ve madde kullanımının eşlik etmesi (53) daha az ailesel özellik göstermektedir.

BB alanında yapılan moleküler genetik çalışmalara bakıldığında ise ilk yapılan çalışmaların genetik bağlantı çalışmaları olduğunu görüyoruz. Bu çalışmalarda ailede hastalığın dağılımını bir gen etkilemektedir ve klasik mendel kalıtım modeli kullanılmaktadır. Yaklaşık 20 yıl önce BB hastalarında araştırılmış 2 adet bağlantı çalışması yayınlanmıştır. Bir çalışmada x kromozomu, diğesinde ise 11. kromozom üzerindeki yerleşimlerle bağlantı tespit edilmiştir (54, 55). Ancak başka ailelerde bu sonuçlar bulunamamıştır ve farklı çalışmalar farklı lokalizasyonlar göstermiştir. Bağlantı çalışmaları karmaşık kalıtım kalıpları karşısında iyi çalışmadığından, BB'un bağlantı çalışmaları kesin, tekrarlanabilir bulgular üretememiştir (56).

BB alanında yapılan diğer moleküler genetik çalışmalar ise ilişkilendirme çalışmalarıdır. Bağlantı çalışmalarının sınırlılıklarının üstesinden gelmek amacıyla, araştırmacılar hastalığın etyolojisi ile ilgili varsayımlardan yola çıkarak, etyolojide önemi bilinen nörotransmitter yollarında bazı aday genlerde mutasyon tespit etmeyi amaçlamışlardır. Bu kapsamda serotonin transporter (SLC6A4) (57), d-amino acid oxidase (DAOA) (58, 59), brain-derived neurotrophic factor (BDNF)(58, 60) metaanalizlerde ön plana çıkmakla beraber, bu çalışmalarda lokus sayısı, etkileşim şekli gibi kısıtlılıklar nedeniyle güçlü genetik ilişki bulunamamıştır (5).

Gelişen teknoloji ile birlikte genomu kapsayan çok sayıda genetik markörün, tipik olarak büyük, vaka-kontrol örneklerinde, bir özellik ile ilişki için test edildiği genom çapında birleşme çalışmaları (GWAS), şu ana kadar BB ile ilişkili genetik varyantları tanımlamak için en başarılı strateji olmuştur. BB ile ilgili 2007 yılında yapılan ilk GWAS'tan beri günümüze kadar toplamda 20 GWAS çalışması yayınlandı. Çoğu BB-1 vakalarına odaklanmışken, bazıları BB alt tiplerini ve

şizoaffectif bozukluğu da dahil etmiştir (5). 2019 yılında yapılan son GWAS 50 bin vakasına dayanmakla birlikte: 20 si yeni tanımlanmış toplamda 30 genom çapında anlamlı lokus tespit etmiştir (61). Lokusların çoğu çeşitli çalışmalarla BB ile ilişkilendirilmiş olmasına karşın, sadece birkaç lokus mevcut bilgilerle tek genlere bağlanabilmiştir (62, 63). Bu nedenle çoğu GWAS lokusunun altında yatan spesifik risk genleri hakkında kesin sonuçlar çıkarmak için henüz çok erkendir. Fonksiyonel genomik çalışmalar arttıkça elde edilen verilerin belirli risk genlerine ve yollarına işaret etmesi beklenmektedir.

Son yapılan çalışmalarla birlikte 10q21.2 kromozomu üzerinde bulunan ANK3 geni (64, 65), 12p13 kromozomu üzerinde bulunan CACNA1C geni (62, 65), 3p22 kromozomu üzerinde bulunan TRANK1 geni (62) ve 3p22 kromozomu üzerinde bulunan DCLK3 geni (66) ile BB arasındaki ilişki dikkat çekmektedir. Bunlardan TRANK1 geni ve DCLK3 geni şizofreni (66), CACNA1C geni şizofreni ve depresyon (67) etiyolojisinde de rol alan genlerdir. ODZ4 ve NCAN gen polimorfizmleri ise daha önceki metaanalizlerde güçlü adaylar olarak karşımıza çıkmıştı (68).

BB gibi yüksek genetik heterojenite gösteren hastalıklarda bu karmaşıklık ile başa çıkmanın bir yolu, hastalıkla ilişkili genlerin ilgili oldukları yolları incelemektir. Bu şekilde, farklı genlerdeki farklı aleller, gen setleri seviyesinde birleşirse, ilişkiyi saptamak için istenilen güç artabilir. BB’de etkilenen yolların çokluğu ve muhtemelen genetik heterojenliği nedeni ile az sayıda yolak için güçlü kanıtlar sunulmuştur. Kalsiyum sinyal yolağı BB’de bugüne kadar en çok desteklenen yoldur (69). Enerji metabolizmasında bozulmaya neden olan mitokondriyal disfonksiyon da araştırmalarda dikkat çekilen bir yolaktır (70). BB’de dikkat çeken bir diğer yolak ise daha sonra detaylı anlatılacak olan kronobiyoloji ve sirkadiyen ritim ile ilgili yolaklardır (71).

BB’deki fenotipik çeşitliliğin, altta yatan risk alellerindeki farklılıkları yansıttığı da düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalar, psikozlu veya katatonik özelliklere sahip bipolar vakalarda ve bipolar II bozukluğu olan vakalarda genetik farklılıklar olduğunu bildirmiştir (72, 73). Ayrıca lityum tedavisine iyi yanıt veren

bipolar hastalarda da bu farklılıkların göze çarpması BB ve diğer psikiyatrik hastalıkların nazolojisini açıklamada gelecekte umut vaat eden gelişmelerdir (74).

Psikiyatrik bozukluklar için genotip ve fenotip arasındaki ilişki açıkça karmaşıktır (5). İndirgemeci düşüncenin yeri yoktur ve herhangi bir vakayı genetik ya da çevresel olarak düşünmek veya BB için sadece genetik koddaki değişiklikler ile ilgili konuşmak mantıklı değildir. Gen ekspresyonunu kontrol eden epigenetik mekanizmaların da hastalık gelişim sürecinde önemli olduğu düşünülmektedir. Genetik materyalinin neredeyse %100'ünü paylaşan monozigotik ikizlerde hastalığın konkordans oranının %100 olmaması da çevresel faktörlerin genetik risk faktörleri kadar önemli etkileri olabileceğini göstermektedir (10).

1.4. MicroRNA'lar ve Bipolar Bozukluk ile İlişkisi

Epigenetik, DNA dizisinden bağımsız olarak gen ifadesini değiştirme süreçlerini kapsar. İnsan vücudundaki hücrelerin hemen hepsi aynı nükleotid sekansına sahip DNA'yı içermesine rağmen, farklı formlarda ve fonksiyonlara sahip hücrelere dönüşmektedir. Gen regülasyon mekanizmaları hücrenin yapısı ve fonksiyonu üzerinde kontrol imkânı sağlamakla beraber hücresel gelişim, çoğalma, farklılaşma ve apoptozis için elzemdir. Yani epigenetik süreçler normal gelişim ve yaşlanmanın bir parçasıdır. Aynı zamanda pek çok hastalığın etyolojisinde de yer alırlar. Epigenetik süreçlerin bir kısmı kalıtsal olabilirken büyük bir kısmı çevresel maruziyetlerin etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Önceleri gen regülasyonundan temel olarak DNA metilasyonu, histonlar ve transkripsiyon faktörlerinin rol aldığı biliniyordu. Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarla birlikte miRNA'ların güçlü bir rolünün olduğu anlaşılmıştır (75).

İnsan genomunun yaklaşık %97'sini kodlanmayan DNA oluşturmaktadır. Genomik kodun önemli bir kısmı ise sadece RNA'ya dönüşür ve asla proteine çevrilmez. Bu RNA'lar proteine kodlanmayan RNA (non-protein-coding RNA-ncRNA) olarak adlandırılır ve miRNA'lar bu grupta yer alırlar (76).

MiRNA yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda, translasyon ve transkripsiyon sonrası gen düzenlemesinde gerekli olan küçük, kodlanmayan tek zincir RNA'lardır.

miRNA'lar, çekirdekte başlayan ve sitoplazmada sonlanan üç adımlık işlem süreci sonucunda meydana gelirler. İlk adımda genomik DNA'dan RNA polimeraz II tarafından primer mikroRNA(pri-miRNA)'ların sentezi gerçekleşir. Primer mikroRNA birkaç kilobaz uzunluğunda 3' şapka ve k' poli A kuyruğuna sahip yapıdadır. İkinci adımda oluşmuş olan primer mikroRNA çekirdekte DGCR8 (Di George Syndrome Critic Region 8) tarafından algılanır ve bir RNAaz III çeşidi olan Drosha ve kofaktörü Pasha aracılığıyla pre-mikroRNA'ya çevrilir. Yeni oluşan bu yapı çekirdekte bulunan bir taşıma reseptörü Exportin 5 ve bir protein olan RAN-GTP aracılığıyla sitoplazmaya taşınır. miRNA'ların oluşumundaki üçüncü ve son adım ise olgun miRNA'ların sitoplazma içinde oluşumudur. Pre-miRNA'lar sitoplazmada Dicer adlı bir endonükleaz ile kesilerek çift iplikli bir dupleks oluşturulur. Bu çift iplikli dupleksin bir ipliği kılavuz iplik (guide strand) olarak isimlendirilerek miRNA'yı oluştururken diğer iplik anti-kılavuz iplik olarak isimlendirilir. Dicer sayesinde aynı zamanda susturma kompleksi (RNA induced silencing complex; RISC) de başlatılmış olur. Kılavuz iplik RISC kompleksine dahil olurken anti-kılavuz iplik sindirilir. RISC'e bağlanarak aktif hale gelmiş miRNA, daha sonra hedef mRNA'ya bağlanarak, protein sentezini regüle eder. Regülasyon genelde inhibisyon şeklinde olurken nadiren aktivasyon şeklinde de olabilmektedir (77, 78).

Memeli canlılarda RNA transkriptlerinin yaklaşık % 60'ının miRNA'ların hedefi olduğu tahmin edilmektedir. Tek bir mRNA pekçok miRNA tarafından kontrol edilirken, bazı miRNAların da yüzlerce mRNA hedefi olabilir. Böylece miRNA'lar farklı hücre içi sinyalleri entegre ederek, bir dizi sinyal yolunu düzenlerler. Bazı miRNA alt tiplerinin hücre, doku ve organlara spesifik eksprese edilirken, geri kalanları her zaman eksprese edilir (79). miRNA'ların merkezi sinir sisteminde (MSS) bol miktarda eksprese edildiği ve bazı miRNA tiplerinin yine MSS'ye özgü olduğu bilinmektedir. miRNA'ların MSS'deki biyolojik fonksiyonu tam olarak belirlenememiş olmakla birlikte, nöroenez, sinaptik plastisite gibi pek çok olayı düzenlediği bilinmektedir (80). Bu nedenle BB gibi majör psikiyatrik bozuklukların patogeneğinde rol oynadıkları düşünülmektedir (81).

MiRNA'lar ile ilgili yapılan çalışmalarda hücre kültürü, hayvan modelleri veya postmortem beyin örnekleri, serebrospinal sıvı, periferik kan gibi örnekler kullanılabilir. MiRNA'lar mRNA'lara göre nisbeten daha korunaklı bir yapıya sahiptirler, daha stabildirler ve uygun koşullarda bekletildiklerinde arşiv materyalinden uzun süre sonra dahi çalışılabilirler (82). Periferik kandan hızlı ve kolay elde edilebilirliği ve bu dayanıklılıklarının keşfedilmesinden sonra miRNA'lar hastalıkların tanısında, prognozunda, tedavisinde araştırılmaya başlanmıştır (81).

BB'de miRNA'lar ile ilgili literatür incelendiğinde çok az çalışma olduğu görülmektedir. Bunlardan Williamson ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada mir-132, mir-124, mir-103-1, mir-138, mir-206, mir-218-1, mir-34a, mir-449a, mir-9-3 düzeyleri BB ile ilişkili bulunmuşken (83), 2015 yılında 9747 hasta ve 14 278 sağlıklı kontroller üzerinde yapılan bir genom çapında çalışmada; miR-499, miR-708 ve miR-1908'in BB ile ilişkili bulunmuştur (84). 2017 yılında yazılan sistematik olmayan bir derlemede ise miR-21-3p, miR-30d-5p, miR-140-3p, miR-330-5p, miR-378a-5p, miR-720, miR-1973, miR-3158-3p, and miR-4521 düzeylerinde artma, miR-92a, miR-134, miR-146a, miR-212, miR-1915-5p, miR-1972, miR-4440 ve miR-4793-3p düzeylerinde azalma vurgulanmıştır (11). 2020 yılında yapılan bir eksozomal miRNA çalışmasında ise miR-484, -652-3p, -142-3p düzeylerinde azalma ve miR-185-5p düzeyinde artma gözlenmiştir (85).

BB hastalarda miRNA seviyelerini incelemenin yanında, bu verilerin GWAS ve genom çapında metilasyon çalışmaları gibi diğer mevcut veri setlerine dahil edilmesi hastalığa yol açan karmaşık çok faktörlü mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağı öngörülmektedir. Bu nedenle BB'ye yatkınlık oluşturan genetik lokasyonlar içindeki MIR genlerinin tanımlanması ve SNP'lerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (8). Ayrıca BB patofizyolojisinin yeterince açık olmaması, fenotipik modellemedeki zorluklar, hastalığın tanısında kullanılabilecek biyolojik bir belirtecin olmaması ve tanının kategorik tanısal bir sınıflandırma sistemine göre konması, tanının zamanla değişebilmesi ile beraber genetik bulguların yukarıda da bahsedildiği üzere şizofreni gibi diğer büyük ruhsal hastalıklar ile büyük ölçüde örtüşmesi hastalığın karmaşık doğasını ortaya koymaktadır (67). Bu karmaşıklıktan görece kurtulmak için araştırmacılar hastalık ile

ilişkili bir klinik antite üzerinden hastalığı incelemeyenin daha doğru olacağını düşünmektedir. Bu nedenle BB hastalarında lityum tedavi yanıtı ise önemli bir çalışma alanıdır.

1.5. Lityum'un Etki Mekanizması, Tolerabilitesi ve Yan Etkileri

Lityum, morbidite ve mortalite üzerine önemli olumlu etkileri dikkate alındığında BB tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Lityum, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1970 yılında akut mani tedavisinde, 1974 yılında da maninin sürdürüm tedavisinde onay almıştır (86). Lityumun koruyucu tedavide yüksek etkinlik gösterdiği ve kutupsallık ne olursa olsun depresme ve yinelenmeleri önlediği bilinmektedir. Bipolar bozuklukta intiharı azaltıcı etkisi olduğu bilinen tek duyudurum düzenleyici olmakla beraber nöroprotektif etkileri ile de dikkat çekmektedir (87).

Lityum, yarım asrı aşkın süredir bipolar bozukluk tedavisinde yaygın kullanılan bir ajan olmasına karşın, teröpotik etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. İkinci haberci sistemi üzerinden fosfotidil inositol sisteminde G proteinlerini düzenlediği, inositol monofosfataz enzimini, protein kinaz C ve glikojen sentetaz kinaz 3'ü inhibe ettiği bilinmektedir (9, 88, 89). Nörotransmitter sistemi üzerine de etkileri vardır. Dopaminerjik aktiviteyi arttırdığı, serotonerjik ve kolinerjik aktiviteyi düzenlediği, GABAerjik inhibisyon yapıp, glutamaterjik nörotransmisyonu azalttığı bilinmektedir (89). Yeni çalışmalarda bcl-2 ekspresyonunu artırıp, p53 ve bax'ı azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği ve sodyum potasyum ATP-az pompasını aktive ederek, hücre içi kalsiyum seviyesini düşürüp nöron aktivitesini normalize ettiği bildirilmektedir (90).

BB tedavisindeki güçlü etkinliğinin yanında lityum dar bir tedavi aralığına sahiptir (91). Akut veya kronik endokrin, renal, gastrointestinal, kardiyovasküler, dermatolojik ve nörolojik pek çok yan etkiye neden olabilmektedir. Bu yan etkiler hayatı tehdit edici düzeyde olabilmektedir (91). Lityum kullanımına bağlı yaklaşık %20-30 hastada yan etki görülmezken, geri kalanlarda çeşitli düzeylerde yan etkiler görülebilmektedir (92).

Birçok hastanın lityum tedavisine mükemmel yanıt verdiği görülmektedir. Bununla birlikte, hastaların en az% 30'u kısmen yanıt verir ve % 30'undan fazlasının lityum'a klinik yanıtı yoktur (8). Hangi hastanın ve hangi dönemde lityuma daha iyi ya da kötü yanıt vereceği öngörülememektedir. Bu da bir grup hasta için ideal tedaviye erişimi geciktirmekte, bazen de gereksiz doz ilaç kullanımına neden olmaktadır (93). Ayrıca bu durum doğrudan sağlık masrafları ve dolaylı olarak üretim kayıpları da dahil olmak üzere toplum için yapılan toplam harcamaları büyük ölçüde etkilemektedir (24). Bu nedenle, lityum tedavi yanıtının biyolojik yordayıcılarının tespit edilebilmesi, hangi hastanın lityumdan fayda göreceği veya hangi hastanın lityuma bağlı bir yan etki yaşayacağını öngörülmesine olanak sağlaması açısından önemlidir.

Lityum tedavi yanıtı ile ilgili ilk bilgiler klinik deneyimler ve doğal izlem çalışmalarına dayanmakla beraber, biyolojik yordayıcılar ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır (94).

Lityuma iyi yanıtın klinik belirleyicilerine bakıldığında, iyi bilinen iki klinik gösterge bulunmaktadır; birinci derece akrabalarda lityuma iyi yanıt öyküsü ve hastalığın dönemsel seyrinde remisyonların bulunmasıdır (95). Hastalık alt tipi, lityum başlanmadan önceki duygudurum dönemi ve hastaneye yatış sayısı, hastalık başlangıç yaşı, ilk hastalık dönemi tipi, hızlı döngülülük, psikiyatrik eş tanılar, hastalık dönem aralığı, ailede şizofreni öyküsünün bulunmaması ve atipik depresyon gibi özelliklerin varlığı da diğer klinik belirteçlerdir (87).

Lityuma iyi yanıtın başlıca biyolojik belirleyicilerine bakıldığında ise; IMPase mRNA düzeyleri ve serotonin ile indüklenen yüksek kalsiyum mobilizasyonu, EEG anormallikleri, beyaz cevher hiperintensitesi, daha yüksek beyin lityum konsantrasyonu, artan N-asetil aspartat düzeyleri, MRS'de düşük myo-inositol pikleri, eritrosit/plazma-lityum oranı ile birlikte bazı aday genler bu çalışmalarda dikkat çeken bulgulardır (96). Biyokimyasal, nörogörüntüleme yöntemleri ve genetik çalışmalar ile ilgili veriler artmakla beraber henüz bir biyobelirteç bulmaktan uzağız. Fakat gelişen teknoloji ile birlikte özellikle farmakogenetik çalışmalarda büyük ilerleme kaydedilmesi beklenmektedir.

1.6. Lityum tedavi yanıtı ve genetik

Lityuma iyi yanıtın ailelerde kümelenmesi lityuma yanıtın genetik kökenlerinin olduğuna işaret etmekte ve Lityum yanıtındaki bu tutarsızlığın genetik olarak belirlenebileceği öne sürülmektedir.

Lityuma yanıtı değerlendiren farmakogenetik çalışmalarda lityumun etki mekanizmasında veya BB'nin etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülen gen polimorfizmlerinin ortak olduğu görülmektedir. Bu genlerden bazıları ise lityuma iyi yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Son yirmi yılda birkaç gen araştırılmıştır: başta serotonin ve dopamin olmak üzere monoaminerjik nöro-verici sistem, sirkadiyen sistem, nörotrofik mekanizmalar veya inositol sinyal yoluna katılan aday genler literatürde en çok çalışılanlar olmuştur (9). Serotonin taşıyıcı geni promotor bölgesi (5-HTTLPR), beyin kökenli nörotropik faktör (BDNF), inositol polifosfat 1-fosfataz (IPPaz), inositol mono fosfataz (IMPaz), bifosfat nükleotidaz (BPNaz), fruktoz 1,6-bifosfataz (FBPaz), fosfoglukomutaz (PGM), GSK3 β , mitokondrial DNA, serotonin reseptörleri (5HT2A ve 5HT2C), X-box bağlayıcı protein 1 (XBP1), CLOCK geni çalışmalarda en çok vurgulanan genlerdir (9, 88, 89, 97).

Lityum yanıtı ile ilgili bugüne kadar 4 genom çapında ilişki çalışması (GWAS) yayınlanmıştır. Bu 4 çalışmadan 4 önemli veri elde edilmiştir. AMPA reseptörü GRIA2'yi de kodlayan 4q32 kromozomu üzerindeki bir bölgedeki bazı SNP'ler, GADL1 geni ve 2q31.2 kromozomu üzerindeki SEC14 ve spectrin domains 1 (SESTD1) üzerindeki bazı SNP'ler ile 21. Kromozom üzerindeki bazı SNP'ler lityum tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (74, 98-100). Tutarlı bilgiler sunmakla beraber bu çalışmalar yeterli örneklem büyüklüğüne henüz ulaşamamışlardır.

Lityumun etkisini sirkadiyen sistem üzerinden de gösterdiği düşünülmektedir. Yukarıda bahsedilen 2 gen; IMPaz ve GSK3 β , sirkadiyen ritimlere olası bağlantıları olan molekülleri de inhibe eder. IMPaz'nin sirkadiyen ritimlerdeki rolü nispeten keşfedilmemiş olsa da, bazı çalışmalarda inositol metabolizmasının ritimleri etkilediği vurgulanmaktadır (101). GSK3'ün saat proteinlerinin stabilitesini ve döngüsünü düzenlediği bilinmektedir. GSK3 inhibisyonunun sirkadiyen ritim amplitüd ve periyodu üzerinde etkileri vardır (101). Dönemdeki bu değişiklikler faz

kaymasını kolaylaştırabilir, sürüklenmeyi iyileştirebilir ve lityumun ruh hali üzerindeki etkileri üzerinde önemli etkileri olabilir. İnsanlarda, kısmi uyku yoksunluğu ve fototerapi gibi klinik müdahaleler hem sirkadiyen fazı ilerletir hem de lityumun terapötik etkilerini kolaylaştırır (102).

Son yıllarda lityum tedavi araştırmalarında CLOCK genleri dikkat çekmiştir. Lityumun iyileştirici etkilerinden birinin ise CLOCK genlerinin ifadesinin modülasyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir (47). Campos De Sousa ve meslektaşları, uzun süre lityum tedavisi alan 170 hasta üzerinde yaptıkları bir araştırmada, Rev-Erb- α üzerindeki 7 SNP'nin lityuma kötü yanıt ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (103). Bir yıl sonra, başka bir araştırmada ise Rev-Erb- α üzerinde lityum'a iyi yanıt ile ilişkili 2 SNP bildirmiştir (104). 2014 yılında yapılan bir araştırmada ise ARNTL geninin altı SNP'sinin ve üç haplotipinin ve TIMELESS geninin iki SNP ve bir haplotipinin lityum yanıtı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (105).

Sirkadiyen ritim anormalliklerinin BB'nin merkezinde olduğu, lityum cevabının genetik olarak kodlandığı ve lityumun sirkadiyen saati etkilediği gözlemlerine dayanarak, lityuma yanıtı olan BB hastalarında yanıtı olmayanlara kıyasla sirkadiyen ritimlerde tanımlanabilir farklılıklar olabileceği ve lityum yanıtını öngörmede sirkadiyen belirteçlerin olabileceği düşünülmektedir (15).

1.7. Bipolar Bozuklukta Lityum Tedavi Yanıtı ve MicroRNA İlişkisi

Son zamanlarda lityum tedavi yanıtında microRNA çalışmaları dikkat çekmektedir (10, 13, 106-109). Bu alanda yapılan çalışmaların, BB'da önemi vurgulanmış miRNA'ları lityuma iyi yanıt ve kötü yanıt verenler arasında karşılaştırdığı ve anlamlı bulunan miRNA'ların olası hedef gen ve yollarını tespit etmeye çalıştıkları görülmektedir. Bu çalışmalar BB'nin nörobiyolojisini aydınlatmamıza da katkı sağlamaktadır.

BB hastalarında lityum yanıtını inceleyen mirRNA çalışmalarının ilki 2009 yılında Zhou ve ark. Tarafından yapılmıştır. Sıçanların lityum ve valproat ile tedavi edilmesinin, hipokampustaki birkaç miRNA'nın ekspresyonunu değiştirdiği

gösterilmiştir (let-7b, let-7c, miR-128, miR24a, miR30c, miR-34a, miR-221 ve miR-144) (109). Bu miRNA'lar, daha önce BB etyolojisinde yer alan nöral büyüme, nöroenez ve PTEN, ERK ve Wnt / BD-katenin yollarının sinyalleşmesiyle ilişkili süreçlerde yer alır. Ayrıca lityumun hipokampal miR-34a ve miR-221 seviyeleri üzerindeki etkileri daha sonra başka bir çalışmada da gösterilmiştir (108). Manik hastalarının in vivo olarak antipsikotikler ve duygudurum düzenleyicilerin farklı kombinasyonları ile tedavi edildiği bir çalışmada lityum tedavisinden 4 hafta sonra miR-134 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (110). Hunsberger ve ark.'larının 2015 te yaptıkları bir çalışmada lityum yanıtında let-7 ailesinin önemi vurgulanmıştır (107). 2018 yılında International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) tarafından 2,563 BB hastası üzerinde yapılan çok uluslu bir GWAS çalışması pek çok önemli bilgi sunmuştur. 2015 yılında BB miRNA GWAS çalışmasının devamı niteliğinde yapılan bu çalışmada, öncelikle BB ile ilişkili olduğu ortaya konulan 9 miRNA (mir-499, mir-640, mir708, mir-581, mir-644, mir-135a1, let-7g, mir-1908, mir611) bakılmış ve miR-499a lityum yanıtı ile anlamlı bulunmuştur. Sonrasında 1600 miRNA çalışılmış: 71 dikotomik and 106 sürekli, 55 ikisiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca miR-633 sürekli ile miR-607 dikotomik ile güçlü ilişkisi bulunmuştur (10). Pisanu ve ark.'larının 2019 yılında yaptıkları bir GWAS çalışmasında ise miR-320a ve miR-155-3p düzeyleri lityum yanıtı ile anlamlı görülmüştür (13).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde LY ile miRNA düzeyi ilişkisini inceleyen çalışmalar olmakla birlikte LY'nin miRNA ve sirkadiyen ritim değişkenleri ile ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda lityum kullanan ötimik BB olan hastalarda, lityum tedavi yanıtı ile miRNA düzeyleri ve sirkadiyen ritim değişkenlerinin ilişkisini araştırmak ve kontrol grubunun miRNA düzeyleri ve sirkadiyen ritim değişkenleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

Bu çalışmanın, BB'de miRNA'ların anlaşılması ve lityuma yanıtını öngörmede miRNA düzeylerinin genetik bir belirteç olabileceği, tedavinin bireyselleştirilmesi ve yeni terapötiklerin tanımlanmasına olanak sağlaması açısından literatüre katkı sağlanması öngörülmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışmanın amacı ötimik bipolar bozukluğu olan hastalarla, kontrol grubunun miRNA düzeyi ve sirkadiyen ritim parametrelerini karşılaştırılarak hasta grubunda lityum tedavi yanıtı düzeyi ile miRNA düzeyi ve sirkadiyen ritim parametrelerinin ilişkisini incelemektir. Çalışma vaka- kontrollü bir araştırmadır.

2.2. Çalışma Örneklemi, Evreni ve Süresi

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği ile Tıbbi Genetik laboratuvarında gerçekleştirildi. Üniversitemiz Etik Kurulu'ndan çalışmamız için "Etik Kurul Onayı" alındıktan sonra hasta ve kontrol grubundan gönüllü olduklarına dair onam alındı. Çalışma örneklemi için Aralık 2019 – Temmuz 2020 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Mazhar Osman Duygudurum Merkezi'nde takipli, psikiyatrik görüşme ile DSM-5 tanı ölçütlerine göre BB tanısı konulan, çalışma için dahil edilme ve dışlama ölçütlerini karşılayan, en az 8 haftadır ötimik dönemde olan 69 hasta alındı. 3 hasta dahil edilme kriterlerimize uymadığından (1 hastada diyabetes mellitus, 1 hastada hipertansiyon, 1 hastada vaskülit nedeni ile kolşisin kullanımı) çalışmadan çıkarıldı. Bu nedenle 66 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çalışan personel ve yakınlarından herhangi bir psikiyatrik ya da diğer tıbbi hastalık tanısı olmayan, 18-65 yaş arasındaki 66 sağlıklı gönüllülerden yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilerek, gönüllülük esasına göre seçildi. Çalışma ile ilgili bilgilendirilmelerinin ardından; onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar ve sağlıklı gönüllüler ile görüşme yapıp sosyodemografik ve klinik veri formu dolduruldu. Her iki gruba Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) uygulanarak ötimik oldukları doğrulandı. Her iki grubun Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG), Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği (SAÖ), Mevsimsel Gidiş Değerlendirme Formu (MGDF)'ne göre sirkadiyen ritim parametreleri değerlendirildi. Hastaların Lityuma Yanıt Değerlendirme Ölçeği (Alda Lityum Tedavi Yanıt Ölçeği)'ne göre lityuma yanıt durumları belirlendi. Her iki gruptan kan alınarak belirlenen miRNA düzeylerine bakıldı. Böylece hastaların biyolojik ritim ve

miRNA düzeyleri ile sağlıklı kontrollerin biyolojik ritim ve miRNA düzeyleri karşılaştırıldı ve hastalarda tedaviye yanıt düzeyleri ile bu değişkenler arasındaki korelasyon ve ilişki incelendi.

2.2.1 Hasta Grubu İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18 yaşından büyük olması
- 65 yaşından küçük olması
- DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı almış olup ve en az sekiz haftadır ötimik dönemde olması
- HDDÖ skorunun 7'nin altında olması
- YMDÖ skorunun 7'nin altında olması
- Uygulanan klinik önlemleri anlamak ve derecelendirmek için yeterli düzeyde bir eğitime sahip olması
- Araştırmaya katıldığına dair bilgilendirilmiş onam ile yazılı onay vermesi

Hasta Grubu İçin Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- BB dışında psikiyatrik komorbidite
- Herhangi bir kronik diğer tıbbi hastalığı olmak (ötiroid durumdaki hipotiroidi hastalığı dışında)
- BB tedavisi dışında herhangi sürekli ilaç kullanıyor olmak (levetroksin dışında)
- Gebe olması
- İletişim kuramayacak şekilde zekâ geriliği, demans ve diğer organik mental bozuklukların olması (ör. epilepsi, kafa travması)
- Alkol ve madde kullanımı gibi bağımlılıklar (tütün dışında)
- Vardiyalı çalışma düzeniyle çalışmak
- Morbid obezite varlığı
- Bilinen solunumla ilişkili uyku bozukluğu olması
- Benzodiyazepin ilaç kullanımı

-Kullanılan ölçekleri dolduramayacak düzeyde entelektüel yeti yitimi olması

2.2.2 Kontrol Grubu için Çalışmaya Alınma Kriterleri

-18 yaşından büyük olması

-65 yaşından küçük olması

-Uygulanan klinik önlemleri anlamak ve derecelendirmek için yeterli düzeyde bir eğitime sahip olması

- Araştırmaya katıldığına dair bilgilendirilmiş onam ile yazılı onay vermesi

Kontrol Grubu için Çalışmaya Alınmama Kriterleri

-Herhangi psikiyatrik bir hastalık öyküsü olması

-Herhangi bir kronik diğer tıbbi hastalığı olmak

-Herhangi bir nedenle sürekli ilaç kullanıyor olmak

-Gebe olması

-İletişim kuramayacak şekilde zekâ geriliği, demans ve diğer organik mental bozuklukların olması (ör. epilepsi, kafa travması)

-Alkol ve madde kullanımı gibi bağımlılıklar (tütün dışında)

-Vardiyalı çalışma düzeniyle çalışmak

-Morbid obezite varlığı

-Bilinen solunumla ilişkili uyku bozukluğu olması

-Benzodiyazepin ilaç kullanımı

-Kullanılan ölçekleri dolduramayacak düzeyde entelektüel yeti yitimi olması

-Birinci derecede akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü olması

2.3. Gereçler

2.3.1. Hasta Veri Kayıt Formu

Hasta veri kayıt formu ile aşağıdaki veriler değerlendirilmiştir;

-Başvuru anında tespit edilen semptom ve belirtileri

-Sosyodemografik veriler, ilk döneme ait bilgiler (yaş, dönem türü ve şiddeti, psikotik belirti varlığı)

-Geçirdiği hastalık dönemlerinin seyrine ait bilgiler (dönem türü ve sayısı, süresi, yatış sayısı)

-Psikiyatrik ve fiziksel hastalık ek tanıları

-Geçmiş ve güncel sağaltımları, şu an ve geçmişte kullandığı ilaçlar

-Birinci ve ikinci derece akrabalarındaki psikiyatrik hastalık öyküleri

-Geçmiş ve güncel ilaç seviyesi değerleri, hemogram, biyokimya, tiroid fonksiyonları,

-Alışkanlıkları (sigara, alkol, madde)

2.3.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiş ve depresyonun şiddetini ölçmek amacıyla tasarlanmıştır. Klinisyen tarafından derecelendirmesi gereken bir ölçektir. Son bir hafta içerisindeki depresyon belirtilerini sorgular. Toplam 17 maddeden oluşur. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış ve değerlendiriciler arası güvenirlik katsayıları 0.87 ile 0.98 değerleri arasında bulunmuştur (111). Ölçeğin bazı maddeleri 0-2, bazı maddeleri de 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Bu ölçekten en yüksek 53 puan alınabilmektedir. HDDÖ derecelendirmesinde 7 ve altı depresif olmayan; 8 ile 17 arası, orta derecede depresyon; 18 ile 24 arası, ağır depresyon; 25 ve üstündeki skorlar ise ciddi depresyon olarak kabul edilmektedir.

2.3.3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), maninin şiddetini ve seyrini izlemek amacıyla dünyada sıklıkla kullanılan bir ölçektir. Klinisyen tarafından derecelendirmesi gereken bir ölçektir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış bir ölçektir (112). Toplam 11 maddeden oluşmakta ve yükselmiş duygudurumu, hareket ve enerji artışını, yıkıcı davranışı, konuşma hız ve miktarını, cinsel ilgiyi, uykuyu, dış görünüşü, iritabiliteyi, düşünce yapı bozukluğunu, düşünce içeriğini ve içgörüyü ölçmektedir. Ölçek maddelerinin yedisi beşli, diğer dördü

dokuzlu likert tipindedir. YMDÖ’de en yüksek puan 60 olup, skorunun 7’nin altında olması ötimik olarak değerlendirilmektedir. Cronbach alfa katsayısı 0.79, ölçeğin maddelerinin toplam ile ilişkileri 0.407 ile 0.847 arasında, kappa değerleri 0.114 ile 0.849 arasında bulunmuştur.

2.3.4. Alda Lityum Yanıtı Değerlendirme Ölçeği

Alda Lityum Yanıtı Değerlendirme Ölçeği (ALDA) bipolar bozuklukta lityum yanıtını uzunlamasına değerlendirmek için geliştirilmiştir (95). Ölçekteki maddeler evrensel olarak kabul görmüş klinik değişkenlerdir. Bu nedenle farklı ülkelerde de geçerlik güvenirlik çalışması yapılmadan belirtilen ölçütlere göre hesaplama yapılmaktadır. Ölçek A ve B şeklinde iki kısımdan oluşmaktadır. A ölçütü lityum tedavi yanıtını değerlendirirken B ölçütleri lityum kullanımı ile tedavi yanıtı arasındaki nedensel ilişkiyi ölçmektedir. B ölçütleri sırasıyla lityum tedavisinden önceki dönem sıklığı, sayısı, lityum tedavisinin süresi, lityum tedavisine uyum ve lityum ile birlikte ek ilaç kullanımını değerlendiren 5 maddeden oluşmaktadır. A ölçütü skorları ile B ölçütleri toplam skorları 0 ile 10 puan arasında değerlendirilir. B alt ölçütlerinde her bir madde 0, 1 veya 2 puan olarak hesaplanır. A ölçütü skorundan B ölçütleri skorlarının çıkarılması ile ALDA skoru bulunur ve 0 ile 10 arasında puanlanır. Toplam puan yükseldikçe iyilik halinin ilaca bağlı olduğu anlaşılır. A puanının 5’ten fazla olması tedaviye %50 yanıt verme olarak kabul edilirken toplam puanın 7 ve üstünde olması ise tam yanıt olarak kabul edilmektedir. Orijinal ölçeğin değerlendiriciler arası güvenirliği oldukça yüksek, konkordans oranları %90’ar civarında ve kappa değeri 0.80’ir (95).

2.3.5. Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi

Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi (BRDG), görüşmeci tarafından değerlendirilen, dörtlü Likert tipi değerlendirme sağlayan 21 maddeden oluşmaktadır. İçeriğinde uyku boyutu, sosyal boyut, etkinlikler boyutu, yeme alışkanlıkları boyutu ve baskın ritim örüntüsü boyutu bulunmaktadır. Özellikle BB için biyolojik ritmin değerlendirilmesi açısından güvenirliği ve geçerliliği gösterilmiştir (113). Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış bir ölçektir (114). Hastalarda yeni hastalık dönemlerinin gelişmesinde riski belirleyen ‘sabah

tipi' ve 'akşam tipi' baskınlığını ve biyolojik ritimdeki bozulmayı belirlemede kullanılmaktadır. Ölçeğin güvenirlik çözümlemesinde iç tutarlılık katsayısı 0.899 gibi yüksek bir değerde bulunmuştur (114).

2.3.6. Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği

Sabahlılık-Akşamlılık Ölçeği (SAÖ); alışılmış yatma ve kalkma zamanı, fiziksel ve zihinsel performans tercih süreleri ve yataktan kalktıktan sonra ve yatmadan önce subjektif uyanıklık ile ilgili soruları içeren 19 maddeden oluşmaktadır. 16 ila 86 arasında değişen puan verir. Yüksek puanlar sabah, düşük puanlar ise kişinin akşam tipi olduğunu göstermektedir. SAÖ 16–41 puan arasını akşamlılık tipi olarak, 41-59 puan aralığını ara tip, 59 ile 86 puan arasını sabahlılık tipi olarak sınıflandırır. SAÖ, Türk versiyonunun psikometrik özellikleri Agargun ve arkadaşları tarafından test edilmiştir (115).

2.3.7. Mevsimsel Gidiş Değerlendirme Formu

Mevsimsel Gidiş Değerlendirme Formu (MGDF) 1987 yılında geliştirilmiştir (116). Toplumda mevsimsel duygudurum bozukluğu ve eşik altı mevsimsel duygudurum bozukluğu yaygınlığını ölçmede kullanılmakla beraber, mevsimsel değişikliklerin duygudurum ve davranışlar üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, kişi tarafından doldurulan bir tanı koyma aracıdır. Bu form, 1990 yılında Türkçeye çevrilmiştir (116). Kişinin kendisinin doldurduğu bir formdur. Doğrulanmış madde alfa değerleri 0.61-0.63 arasında olup maddeler arası korelasyonlar arasında büyük farklılık bulunmamış ve toplam Cronbach alfa değeri 0.67 olarak saptanmıştır. MGDF, maliyeti ve birey tarafından doldurulma kolaylığından dolayı, ülkemizde duygudurum bozukluklarının mevsimsel seyrini ortaya koyan araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

2.4. Verilerin Toplanması ve İşlenmesi

Her hasta ve kontrol grubundan Dünya Tıp Birliğinin Helsinki Deklarasyonuna uyumlu aydınlatılmış onam formu alındı. Sosyodemografik veri formu katılımcılara uygulandı.

2.4.1. Veri İşlem

Daha önce DSM-5 tanı ölçütlerine göre BB tanısı konulan çalışmaya katılan hastaların ve sağlıklı kontrollerin psikiyatrik görüşme, HDDÖ, YMDÖ ile ötimik dönemde oldukları doğrulandı. Dahil olma ve dışlama ölçütlerine göre uygunlukları değerlendirildi. Hastalardan, hasta yakınlarından, hastaların eski tıbbi dosyalarından elde edilen bilgiler hasta veri kayıt formuna kaydedildi. Elde edilen bilgilerle lityum kullanan hastaların ALDA skorları hesaplandı. Hastalar ve kontroller ile yapılan görüşme ile BRDG formu dolduruldu ve MGDF ile SAÖ doldurtularak değerlendirildi.

2.4.2. Örnek İşlem

2.4.2.1. Hedef miRNA seçimi

Bu çalışmada maddi kısıtlılıklar nedeniyle 15 miRNA düzeyi incelendi. Bu miRNA'lar literatür taramalarında BB ve lityum tedavisi ile ilişkilendirilen çalışmalar ve HMDD v3.2. "The Human microRNA Disease Database version" datasından seçilmiştir (117). Bu miRNA'ların aynı zamanda sirkadiyen yolak ile ilişkilendirildiği de literatürde vurgulanmaktadır. Aşağıda her miRNA için kaynaklar eklenmiştir:

Mir-15b: [\(117\)](#)

Mir-34a: (11, 108, 109, 117)

Mir-124: [\(117\)](#)

Mir-132: [\(117\)](#)

Mir-134: (110, 117)

Mir-137: [\(11\)](#)

Mir-152: [\(108\)](#)

Mir-155: [\(108\)](#)

Mir-206: (117)

Mir-221: (108, 109)

Mir-499a: [\(10\)](#)

Mir-607: [\(10\)](#)

Mir-633: [\(10\)](#)

Mir-652: [\(117\)](#)

Let-7g: [\(10, 84, 106\)](#)

2.4.2.2. Kullanılan Kimyasallar ve Deney Malzemeleri

Kullanılan Kimyasallar

- RTA total miRNA izolasyon kiti
- RTA total miRNA izolasyon kitinin içeriği
- Proteinaz K+
- Lysis Buffer
- Wash Buffer
- Binding Buffer
- DNase 1
- DNase Working Buffer
- Elution Buffer
- Applied Biological Materials (abm) cDNA izolasyon kiti
- BrightGreen miRNA qPCR mastermix
- U6 Referans Gen Primerleri
- Applied Biological Materials (abm) Polly (A) kiti
- Hedef miRNA Primerleri

Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Araçları

- Santrifüj
- Real Time PCR (LightCycler® 480)
- Roche LightCycler 480 Multiwell Plate
- Etüv
- Mikrosantrifüj
- Vorteks karıştırıcı
- (DNase & RNase free) ddH₂O
- 96-100% Etanol
- Mikrosantrifüj tüpleri (1.5 ml, 2.0 ml)
- Mikropipet seti ve steril filtreli mikropipet uçları
- Spin Kolonlar
- Toplama Tüpleri
- Elüsyon Tüpleri

2.4.2.3. Yöntem

Kan Temini ve Plazma Eldesi

- Hem hasta hem kontrol grubundan en az 6 saat aç kalacak şekilde, sabah 8.30.00-10.00 saat aralığında alınan kan örneği düz veya EDTA'lı tüpe alındıktan sonra 5-10 kez yavaşça alt üst edilerek karıştırıldı.
- Analizler için alınan 10 ml kan örnekleri 30 dakika oda sıcaklığında, karıştırılmadan, dokunmadan dik olarak bekletildi.
- Tüpler 2.000 xg de 10 dakika oda sıcaklığında santrifüj edildi. Sonra yaklaşık 1-1.3 mL serum, kırmızı hücre tabakasına dokunulmadan dikkatlice steril bir eppendorf tüplerine aktarıldı ve 2.000 xg'de tekrar 5 dakika oda sıcaklığında santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrası, plazmanın üst kısmından (en üstte bir miktar zor görülen lipid birikir ona değmeden) 250 µl lik kısım steril bir eppendorf tüpe alındı ve serum örnekleri -20/-80°C'de saklandı. Kan alındıktan sonra maksimum 2 saat içerisinde işlemler tamamlandı.

miRNA İzolasyonu

- Plazma örneklerinden 200 µl'lik kısım DNase,RNase free eppendorf tüplere aktarıldı.
- 200 µl plazma örneği üzerine 350 µL Lysis Buffer ve 20 µL Proteinaz K çözeltisi ilave edildi, çekip bırakarak pipetle hafifçe karıştırıldı, ardından 60 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.
- Kalıntı DNA istenmemesi için tüpe aktarılan sıvının üzerine Binding Buffer tamponu eklemeyen önce 20 µL DNase I Working Tamponu ve 10 µL DNase I eklendi ve pipetaj yaparak karıştırıldı, oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. Üzerine 350 µL Binding Buffer tamponundan eklendi ve dikkatlice pipetaj yaparak karıştırıldı.
- Lizatın tamamını miRNA Spin Kolonuna (2 mL'lik toplama tüpüne yerleştirilmiş) aktarıldı, kapak kapatılıp ve 1 dakika boyunca 11000 xg'de santrifüj edildi.
- Filtreli kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- Filtreli kolona 500 uL Wash Buffer ilave edildi ve 11000 xg'de 1 dakika santrifüj edildi.

- Sıvı içeren toplama tüpünü atarak filtreli kolonu yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi.
- Kalan ethanolu uzaklaştırmak için 1 dakika süreyle 11000 xg'de santrifüj edildi.
- Sıvı içeren toplama tüpünü atarak miRNA Spin Kolonu temiz bir 1.5 mL'lik santrifüj tüpüne yerleştirildi.
- miRNA Spin Kolunun filtresinin merkezine önceden 65 ° C'de ısıtılmış Elution Buffer'den 40 uL aktarıp ve oda sıcaklığında 1-3 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında tüpler 1 dakika boyunca 8000 xg'de santrifüj edildi.
- Tüpte kalan sıvı miRNA içermiş olup ve kullanıma hazır hale getirildi.
- Elde edilen miRNA'lar -20 de saklandı.

miRNA'lardan cDNA Eldesi

- Elde edilen miRNA'lar dan abm cDNA izolasyon kiti içeriğinde yer alan poly A mixi kullanılarak miRNA'lara poly A kuyruğu takıldı.
- Kitin içeriğinde yer alan tüm birleşenler her bir örnek için Tablo 2.1'de belirtilen miktarlarda hazırlandı. Son hacim 25 µl olacak şekilde kitin çalışma protokolüne uygun olarak çalışıldı.

Tablo 2.1: Poly (A) mix içeriği

RNA	15,25 µl
ATP 10 mM	1,25 µl
Poly(A) polymerase, yeast (1 U/uL)	1 µl
5x Poly(A) polymerase, yeast reaction buffer	5 µl
25 mM MnCl₂	2,5 µl (2,5 mM)
Toplam	25 µl

- Yapılan bu işlemlerin ardından ısı protokolü tablo 2.2 de belirtilen şekilde Light Cycler cihazında uygulandı.

Tablo 2.2: Poly (A) ‘nın bağlanması için gereken süre

37° C	20 dakika
65° C	20 dakika

- Poly (A) takılı olan miRNA’lar +4 de beklemeye alındı ve bu sürede cDNA eldesi için yine aynı firmanın cDNA mix protokolü uygulanarak mixler hazırlandı. Öncelikle cDNA mix 1 hazırlandı ve içeriği tablo 2.3 de belirtildiği gibidir.

Tablo 2.3: cDNA mix 1’in içeriği

RNA (poly a kuyuklu)	10 µl
Mirna oligo (dT) adapter (10 uM)	2 µl
Toplam	12 µl

- Hazırlanan mix 65° C’de 5 dakika bekletildi, sonrasında +4 de tutuldu.
- Hemen ardından cDNA mix 2 hazırlandı. Mix hazırlanırken kullanılan bileşenler ve hacimleri tablo 2.4 de belirtildiği gibi uygulandı.

Tablo 2.4: cDNA mix 2’nin içeriği

dTNPs (10 mM)	1 µl
5x rt buffer	4 µl
Rnase off ribonuclease inhibitör	0,5 µl
Onescript rtase	1 µl
Rnase free water	1,5 µl
Toplam	20 µl

- Mix 1 ve mix 2 birbirine karıştırıldı. Hazırlanan cDNA sentez mix ve RNA karışımları yine üretici firmanın mirna onescript cDNA sentez kiti için hazırlamış olduğu kılavuzda ki tavsiyelerine uyularak aşağıda ki ısı ve

sürelerde işlem görmek üzere Light Cycler 96 sistemine ait 96 kuyucuklu plate üzerine yüklendi.

- 42 C de 15 dk
 - 72 °C de 10 dk.
 - +4 °C de saklandı
- Uygulanan protokol sonrasında cDNA'lar elde edildi. Elde edilen cDNA lar PCR aşaması öncesi nanodropp ile ölçümleri yapılarak her cdna 250 ng düşürülecek şekilde PCR grade water ile seyreltildi. Hazırlanan karışımlar Light Cycler 96 sistemine ait 96 kuyucuklu plate üzerine yüklendi.

Real Time PCR

- cDNA'ların referans gen açısından amplifikasyonunu sağlamak ve ilgili bölgeleri işaretlemek amacıyla BrightGreen Master Mix ve U6 PCR Primer Mix'leri üretici firmanın tavsiyelerine uyularak tablo 2.5'de belirtilen hacimlere göre hazırlandı.

Tablo 2.5: BrightGreen Mastermix ve U6 primer mastermix içeriği

Bright Green Master Mix	10µl
Mirna forward Primer 300 nM	1µl
Mirna reverse primer 300 nM	1 µl
cDNA 250 ng	2µl
H2O	6 µl
Total Volume	20 µl

- Hazırlanan referans gen real time PCR mix'leri ve hedef gen (miRNA primerleri) real time PCR mix'leri uygun cDNA'lar ile Light Cycler 480 sistemine ait 96 kuyucuklu plate'ler üzerinde biraraya getirildikten sonra

tablo 2.6’ da belirtilen ısı protokolü uygulanarak Light Cycler96 sisteminde real time PCR işlemine alındı.

Tablo 2.6: Real time PCR ısı protokolü

Denaturasyon	95°C de 10 dk.
Amplifikasyon Bu döngü 40 kez sağlanır. (40 cycle, Ramp-rite 1,6°C/sn, saniyedeki ısı değişimi)	95°C de 10 sn. 60°C de 15sn 72 °C de 30sn Okuma
Melting Curve	95°C de 30 sn. 50 °C de 1 dk. 90 °C de continue(Acquisitions 3 per/°C)
Cooling	40 °C de 1 dk.

2.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortanca ve 1. ve 3.çeyrek değerleri şeklinde özetlendi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uyan sayısal veriler Student t testi ile, normal dağılıma uymayan sayısal veriler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Pearson ki-kare testi ve Fisher’in kesin testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler arası bağıntı (korelasyon) için Pearson bağıntı ~~korelasyon~~-testi, uymayanlar için Spearman bağıntı testi kullanıldı. BB tanısına etki eden ve tedavi yanıtını belirlemede etkili miRNA düzeylerinin ROC analizi ile duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. BB tanısına etki eden bağımsız değişkenlerin ve lityum tedavi yanıtını belirlemede etkili değişkenlerin saptanması amacıyla lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde p değeri <0,25 bulunan değişkenler aday değişkenler olarak çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde olabilirlik oranı ile ileriye doğru yöntemi (forward likelihood ratio method) kullanıldı. İstatistiksel önemlilik için p<0,05 değeri kabul edildi

2.6. Etik Kurul Onay Tarihi ve Numarası

Bu çalışma 19.12.2018 tarih ve 2018/454 sayılı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın etik kurulu kararı ile etik değerlere uygun bulunmuştur (EK).



3. BULGULAR

3.1. Sosyodemografik Özellikler

Araştırmaya BB tanılı, ötimik, lityum kullanan 41 kadın (%62,1), 25 erkek (%37,9) olmak üzere toplam 66 hasta ile herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan, birinci derece akrabaları arasında psikiyatrik tanı almış kimse bulunmayan 39 kadın (%59,1), 27 erkek (%40,9) toplam 66 kontrol dahil edildi. Hastaların yaşı 32 (25-42) [ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)] yıl, kontrol grubunun yaşı ise 33 (28-41) yıl olarak hesaplandı. Her iki grubun beden kitle indeksi (BKİ)'i 35'in altında olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve eğitim durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Medeni durumları açısından ise kontrol grubunda evli birey sayısı daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p=0,038$). Katılımcıların alışkanlıkları incelendiğinde hem hasta hem kontrol grubunda sigara dışında herhangi bir bağımlılığı olan bireyler dışlandı. Sigara kullanımı hasta ve kontrol grubunda aynıydı. Her iki grupta da 14 (%21,2) kişi sigara kullanıyorken, kullanmayan kişi sayısı 52 (%78,8) idi. Hem hasta hem kontrol grubunda ek diğer tıbbi hastalığı olanlar dışlandı. Hasta grubunda ötiroid olan hipotiroidi hastaları hariç tutuldu. Hasta grubunda ötiroid hipotiroidisi olan kişi sayısı 12 (%18.2) olarak tespit edildi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Sosyodemografik veriler

	Hastalar N=66	Kontroller N=66	Ki-kare/U	p
¹ Yaş yıl Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)	32 (25-42)	33 (28-41)	2146,5	0,886
² Cinsiyet N (%)				
• Kadın	41 (62,1)	39 (59,1)	0,127	0,722
• Erkek	25 (37,9)	27 (40,9)		
² Medeni durumu N (%)				
• Bekar	30 (45,4)	21 (31,8)	6,540	0,038
• Evli	36 (54,6)	45 (68,2)		
¹ Eğitim durumu yıl (ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)	12 (8-15)	14 (12-15)	1852	0,135
² Sigara N (%)				
• Yok	52 (78,8)	52 (78,8)	0,000	1,000
• Var	14 (21,2)	14 (21,2)		
² Ek hastalık N (%)				
• Yok	54 (81,8)	66 (100,0)	13,200	<0.001
• Var*	12 (18,2)	0 (0,0)		

¹Mann Whitney-U testi, ²Pearson Ki-kare testi *Hipotiroidi (ötiroid)

3.2. Hastaların Klinik Özellikleri

Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde 66 hastanın tümü bipolar tip 1 tanısıyla takip edilmekteydi. Hastalık başlangıç yaşı 21 (18-27) ve toplam hastalık süresi 9 (5-16) yıl olarak hesaplandı. Toplam dönem sayısı 4 (2-7), toplam manik dönem sayısı 2 (1-4), toplam depresif dönem sayısı 1 (1-4) olarak tespit edildi. Hastaların yaklaşık yarısının (%53, n=35) son döneminin manik ve son dönem süresinin 22,5 (14-28) gün olduğu tespit edildi. Son dönemden sonraki ötimi süreleri 65 (24-208) haftaydı. Toplam yatış sayıları ise 1,5 (1-3) olarak hesaplandı. Hastaların yaklaşık yarısının ilk döneminin manik (51.5, n=34) olduğu ve yine hastaların yarısının (%51.5, n=34) dönemlerinde psikotik belirti göstermiş olduğu belirlendi.

Hastaların kullandığı ilaçlara bakıldığında yarısının (%56.1, n=37) lityum ve bir antipsikotik kombinasyonu kullandığı belirlendi.

Hastaların soygeçmiş özelliklerine bakıldığında ise, yarısından fazlasında (%57.6, n=38) ailede psikiyatrik hastalık olduğu tespit edildi. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olanların yaklaşık üçte ikisinde (%63.2, n=24) ailede BB tanılı bireylerin olduğu, BB tanılı bu bireylerin çoğunluğunun (%81.8, n=18) da lityum tedavisine iyi yanıt verdiği tespit edildi (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Hastaların klinik özellikleri

	Hasta (N=66)
¹ Hastalık başlangıç yaşı yıl (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	21 (18-27)
¹ Hastalık süresi yıl (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	9 (5-16)
¹ Toplam dönem sayısı (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	4 (2-7)
¹ Toplam mani/hipomani sayısı (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	2 (1-4)
¹ Toplam depresyon sayısı (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	1 (1-4)
² Son dönemin tipi N (%)	
• Mani	35 (53,0)
• Depresyon	28 (42,4)
• Karma	1 (1,5)
• Hipomani	2 (3,0)
¹ Son dönem süresi gün (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	22,5 (14-28)
¹ Son dönemden sonraki ötimi süresi hafta (ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	65 (24-208)
İlk dönemin tipi N (%)	
• Mani	34 (51,5)
• Depresyon	31 (47,0)
• Karma	1 (1,5)
• Hipomani	0 (0,0)
¹ Toplam yatış sayısı gün (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	1,5 (1-3)
² Psikotik belirti varlığı N (%)	
• Yok	32 (48,5)
• Var	34 (51,5)

² Aldığı tedavi N (%)	
• Lityum	14 (21,2)
• Lityum+antipsikotik	37 (56,1)
• Lityum+vpa+antipsikotik	9 (13,6)
• Lityum+lamotrijin+antipsikotik	6 (9,1)
² Ailede hastalık varlığı N (%)	
• Yok	28 (42,4)
• Var	38 (57,6)
Tablo3.2 devamı	
² Ailede hastalık tipi N (%)	
• Bipolar bozukluk	24 (63,2)
• Depresyon	3 (7,9)
• Psikotik bozukluklar	2 (5,3)
• Anksiyete bozuklukları	4 (10,5)
• Diğer	5 (13,2)
² Ailede yanıt verilen ilaç N(%)	
• Lityum	18 (81,8)
• Valproat	2 (9,1)
• Lamotrijin	0 (0,0)
• Karbamazepin	0 (0,0)
• Diğer	2 (9,0)

¹Mann Whitney-U testi, ²Pearson Ki-kare testi

3.3. Hasta ve kontrol grubu sirkadiyen ritim parametreleri

Hasta grubu BB ötimik hastalardan seçildiğinden HDDÖ ve YMDÖ puanları 7'den küçük olarak hesaplandı. Lityum tedavi yanıtını ölçmek amacıyla uyguladığımız ALDA toplam puanı 6 (4-7) olarak tespit edildi. Sirkadiyen ritim parametrelerinin değerlendirilmesi için uygulanan ölçeklere bakıldığında; BRDG'nin tüm alt grupları, SAÖ ve MGDF ölçeklerinde hem hasta hem kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). SAÖ gruplarına bakıldığında ise, hem hasta hem kontrol grubunda katılımcıların üçte ikisinin ara form (%68.2, $n=45$; %67.7, $n=44$) özellikleri gösterdikleri tespit edildi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Hasta ve kontrol grubu sirkadiyen ritim parametreleri

	Hastalar N=66	Kontroller N=66	U/ Ki- kare	p
¹ BRDG_uyku (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	13 (11-15)	13 (11-15)	1972	0,345
¹ BRDG_aktivite (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	10 (7-13)	10 (8-12)	2084,5	0,669
¹ BRDG_toplumsal (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	7 (5-10)	7 (6-8)	2044,5	0,540
¹ BRDG_yeme alışkanlığı (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	7 (5-8)	8 (6-9)	1838	0,117
¹ BRDG_kronotip (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	6 (5-7)	6 (6-7)	1880	0,159
¹ SAÖ (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	55 (50-60)	55,5 (50-60)	2167	0,960
² SAÖ_grup N (%)				
• sabah tipi	19 (28,8)	19 (28,8)	0,211	0,900
• ara tip	45 (68,2)	44 (66,7)		
• akşam tipi	2 (3,0)	3 (4,5)		
¹ MGDF (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	8 (3-13)	8 (5-12)	2128	0,819

¹Mann Whitney-U testi, ²Pearson Ki-kare testi

BRDG_uyku: Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi uyku alt başlığı, BRDG_aktivite: Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi aktivite alt başlığı, BRDG_toplumsal: Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi toplumsal alt başlığı, BRDG_yeme alışkanlığı: Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi yeme alışkanlığı alt başlığı, BRDG_kronotip: Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi kronotip alt başlığı, SAÖ: Sabahlılık akşamlılık ölçeği, MGDF: Mevsimsel gidiş değerlendirme formu

3.4. Lityum yanıtına göre sosyodemografik ve klinik değişkenler

Lityuma iyi yanıt veren hasta sayısı 26 (%39,4)), kötü yanıt veren hasta sayısı 40 (%60,6) bulundu. İki grup arasında yaş, cinsiyet, medeni durum ve eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaz iken, toplam hastalık süresi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ve iyi

yanıt veren grupta hastalık süresi daha uzun tespit edildi ($p=0,049$). İyi yanıt verenlerde son dönemden sonraki ötimi süresi 156 (52-312) hafta iken, kötü yanıt verenlerde 41 (16-110) olarak hesaplandı ve iki grup arasında son dönemden sonraki ötimi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). İki grup arasında hastaneye yatış sayıları açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,039$). İyi yanıt verenlerde hastaneye yatış sayısı daha fazlaydı. Tedavilerine bakıldığında ise hem iyi yanıt hem kötü yanıt veren grupta lityum ve antipsikotik kombinasyonu kullanımı çoğunlukta (%69.2, $n=18$, %47.5, $n=19$) olmakla birlikte, kötü yanıt veren grupta valproat (%17.5, $n=7$) ve lamotrijin (%15.0, $n=6$) gibi ikinci bir duygudurum düzenleyici kullanma oranı fazlaydı. Her iki grup arasında kullanmakta oldukları tedaviler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,093$). İki grup soygeçmiş özellikleri açısından karşılaştırıldığında iyi yanıt veren bireylerin büyük çoğunluğunda (%69.2, $n=18$) ailede psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu, ancak iki grup arasında soygeçmiş özellik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0,895$).

Ölçeklere bakıldığında ise kötü yanıt veren grupta BRDG parametrelerinde daha fazla bozulma saptandı. BRDG'nin uyku, aktivite, yeme alışkanlığı, toplumsal alt başlıklarında istatistiksel açısından anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,05$), kronotip alt başlığı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubunda SAÖ puanları benzer bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,554$). SAÖ alt tipine bakıldığında ise her iki grubun çoğunluğunun ara form olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemekle beraber iyi yanıt grubunda akşamcı tipte kişi bulunmuyordu ($p=0,322$). İki grup arasında MGDF puanları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,061$) (Tablo 3.4 ve Tablo 3.5).

Tablo 3.4. Lityum yanıtına göre sosyodemografik ve klinik değişkenler

	LY Kötü N=40	LY İyi N=26	U/ Ki- kare	P
¹ Yaş yıl (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)	31 (25-41)	37 (25-50)	0,410	0,148
² Cinsiyet N (%) • Kadın • Erkek	26 (65,0) 14 (35,0)	15 (57,7) 11 (42,3)	0,358	0,550
² Medeni durumu N (%) • Bekar • Evli • Dul/ayrı	15 (37,5) 20 (50,0) 5 (12,5)	7 (26,9) 16 (61,6) 3 (11,5)	0,925	0,630
¹ Eğitim durumu yıl (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)	12 (8-16)	13 (8-15)	518,5	0,984
² Sigara N (%) • Yok • Var	31 (77,5) 9 (22,5)	21 (80,8) 5 (19,2)	0,101	0,751
³ Ek hastalık N (%) • Yok • Var*	32 (80,0) 8 (20,0)	22 (84,6) 4 (15,4)		0,751
¹ Hastalık başlangıç yaşı yıl (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)	21 (18-27)	24 (19-30)	463	0,453
¹ Hastalık süresi yıl (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)	9 (5-15)	12 (7-20)	371	0,049
¹ Toplam dönem sayısı (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)	4 (2-7)	5 (3-7)	448	0,341
¹ Toplam mani sayısı (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)	2 (1-3)	3 (1-5)	447,5	0,327
¹ Toplam depresyon sayısı (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)	1 (0-4)	2 (1-4)	458,5	0,411
² Son dönemin tipi N (%) • Mani • Depresyon • Karma • Hipomani	21 (52,5) 17 (42,5) 1 (2,5) 1 (2,5)	14 (53,8) 11 (42,3) 0 (0,0) 1 (3,8)	0,750	0,861
¹ Son dönem süresi gün (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)	21 (14-28)	27 (14-28)	475	0,551
¹ Son dönemden sonraki ötimi süresi hafta (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)	41 (16-110)	156 (52-312)	246	<0,001

İlk edönemin tipi <i>N (%)</i>				
• Mani	20 (50,0)	14 (53,8)		
• Depresyon	19 (47,5)	12 (46,2)	0,701	0,704
• Hipomani	1 (2,5)	0 (0,0)		
¹ Toplam yatış sayısı <i>gün</i> (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	1 (0-3)	2 (1-5)	366	0,039
Tablo 3.4 devamı				
² Psikotik belirti varlığı <i>N (%)</i>				
• Yok	20 (50,0)	12 (46,2)	0,093	0,760
• Var	20 (50,0)	14 (53,8)		
² Aldığı tedavi <i>N (%)</i>				
• Lityum	8 (20,0)	6 (23,1)		
• Lityum+antipsikotik	19 (47,5)	18 (69,2)	6,409	0,093
• Lityum+vpa+antipsikotik	7 (17,5)	2 (7,7)		
• Lityum+lamotrijin+antipsikotik	6 (15,0)	0 (0,0)		
² Ailede hastalık varlığı <i>N (%)</i>				
• Yok	20 (50,0)	8 (30,8)	2,386	0,122
• Var	20 (50,0)	18 (69,2)		
² Ailede hastalık tipi <i>N (%)**</i>				
• Bipolar bozukluk	14 (70,0)	10 (55,5)		
• Depresyon	1 (5,0)	2 (11,1)		
• Psikotik bozukluklar	1 (5,0)	1 (5,6)	1,098	0,895
• Anksiyete bozuklukları	2 (10,0)	2 (11,1)		
• Diğer	2 (10,0)	3 (16,7)		
² Ailede yanıt verilen ilaç <i>N (%)**</i>				
• Lityum	12 (85,8)	6 (75,0)		
• Valproat	1 (7,1)	1 (12,5)	0,393	0,822
• Diğer	1 (7,1)	1 (12,5)		

¹Mann Whitney-U testi, ²Pearson Ki-kare testi, ³ Fisher'in kesin testi,
*Hipotiroidi(ötiroid), **Ailede hastalık öyküsü var olan kişiler üzerinde hesaplamalar yapılmıştır

Tablo 3.5. Lityum yanıtına göre sirkadiyen ritim parametreleri

	LY Kötü N=40	LY İyi N=26	U/ Ki-kare	p
¹ BRDG_uyku (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	14 (12-15)	11 (10-13)	285,5	0,002
¹ BRDG_aktivite (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	12 (10-14)	9 (6-11)	319,5	0,008
¹ BRDG_toplumsal (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	9 (6-11)	6 (5-9)	355	0,029
¹ BRDG_yeme alışkanlığı (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	8 (6-9)	6 (5-7)	321,5	0,008
¹ BRDG_kronotip (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	6 (5-7)	6 (5-6)	466	0,459
¹ SAÖ (ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	56 (46-60)	55 (52-59)	494,5	0,738
² SAÖ_grup N (%)				
• sabahlılık tipi	13 (32,5)	6 (23,1)		
• ara tip	25 (62,5)	20 (76,9)	2,267	0,322
• akşamlılık tipi	2 (5,0)	0 (0,0)		
¹ MGDF (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))	9 (5-15)	6 (3-9)	377,5	0,061

¹Mann Whitney-U testi, ² Pearson Ki-kare testi

BRDG_uyku: Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi uyku alt başlığı, BRDG_aktivite: Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi aktivite alt başlığı, BRDG_toplumsal: Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi toplumsal alt başlığı, BRDG_yeme alışkanlığı: Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi yeme alışkanlığı alt başlığı, BRDG_kronotip: Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesi kronotip alt başlığı, SAÖ: Sabahlılık akşamlılık ölçeği, MGDF: Mevsimsel gidiş değerlendirme formu

3.5. MicroRNA düzeyleri ile ilgili veriler

Altmış altı bipolar hasta ile altmış altı sağlıklı kontrolden alınan örneklerden 15 miRNA (mir-15b,_mir-34a,_mir-124,_mir-132,_mir-134,_mir-137,_mir-152,_mir-155,_mir-206,_mir-221,_mir-499a,_mir-607, mir-633, mir-652,_let-7g) düzeylerinin belirlenmesi işlemi yapıldı. miRNA problemlerinden mir-137 ve let-7g ile yapılan çalışmada ifade düzeyleri çok düşük olduğu için amplifikasyon sağlanamadı ve

herhangi bir veri elde edilemedi. Bir diğer olasılık olan mikroRNA probunun çalışmaması ise ekarte edilemedi.

3.5.1. Örneklemen miRNA düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda kontrollere kıyasla mir-132, mir-134, mir-152, mir-607, mir-633, mir-652 düzeylerinin istatistiksel olarak artmış, mir-15b, mir-155 düzeylerinin ise istatistiksel olarak azalmış olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 3.6).

Tablo 3.6. Hasta ve kontrol gruplarının miRNA düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup							
	Hasta			Kontrol				
	Ortanca	1.çeyrek	3. çeyrek	Ortanca	1.çeyrek	3. çeyrek	U	p
mir15b	2,79	1,65	4,89	4,48	2,60	7,63	1607,5	0,009
mir34a	9,40	8,57	10,25	9,60	8,18	10,72	2110	0,757
mir124	5,37	4,07	6,80	4,93	3,97	6,37	1969	0,341
mir132	10,33	9,16	11,63	9,28	7,70	10,47	1617	0,011
mir134	9,68	8,27	10,93	8,30	6,74	10,18	1490	0,002
mir152	10,86	9,29	14,20	7,15	5,44	9,86	934,5	<0,001
mir155	2,09	0,97	4,02	6,74	2,71	9,03	1094	<0,001
mir206	7,24	5,54	9,07	6,79	5,13	8,82	2075	0,639
mir221	9,11	6,82	10,71	7,99	6,84	9,61	1828	0,111
mir652	8,20	7,15	9,60	7,35	5,94	8,30	1366,5	<0,001
mir499a	0,00	-0,98	0,91	-0,62	-1,76	0,79	1841,5	0,126
mir607	1,39	0	2,66	0	-3,07	2,10	1495,5	0,002
mir633	3,11	1,68	4,47	0	0	3,48	1229,5	<0,001

Mann Whitney-U testi (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri)

3.5.2. Hasta grupta tedavi yanıtı, klinik değişkenler, ölçek puanları ile miRNA düzeyleri korelasyon analizi

Hasta grupta ölçek ölçek korelasyonuna bakıldığında;

BRDG_uyku alt ölçek puanı ile BRDG_aktivite, BRDG_toplumsal, BRDG_yeme alışkanlığı alt ölçekleri ve mgdf ölçeği puanları arasında pozitif yönde, zayıf veya zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=0.386$, $r_{s2}=0.237$, $r_{s3}=0.378$, $r_{s4}=0.252$, $p<0.05$). BRDG_uyku alt ölçek puanı ile SAÖ ve ALDA ölçek puanları arasında negatif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=-0.406$, $r_{s2}=-0.327$, $p<0.05$).

BRDG_aktivite alt ölçek puanı ile BRDG_uyku, BRDG_toplumsal, BRDG_yeme alışkanlığı alt ölçekleri ve MGDF ölçeği puanları arasında pozitif yönde, zayıf, zayıf-orta veya orta-iyi düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=0.386$, $r_{s2}=0.626$, $r_{s3}=0.250$, $r_{s4}=0.279$, $p<0.05$). BRDG_aktivite alt ölçek puanları ile ALDA ölçeği puanları arasında negatif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_s=-0.313$, $p<0.05$).

BRDG_toplumsal alt ölçek puanı ile BRDG_uyku, BRDG_aktivite, BRDG_yeme alışkanlığı, BRDG_kronotip alt ölçekleri ve MGDF ölçeği puanları arasında pozitif yönde, zayıf, zayıf-orta veya orta-iyi düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=0.237$, $r_{s2}=0.626$, $r_{s3}=0.410$, $r_{s4}=0.279$, $r_{s5}=0.237$, $p<0.05$). BRDG_uyku alt ölçek puanı ile ALDA ölçek puanı arasında negatif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0.317$, $p<0.05$).

BRDG_yeme alışkanlığı alt ölçek puanı ile BRDG_uyku BRDG_aktivite, BRDG_toplumsal, BRDG_kronotip alt ölçekleri ve MGDF ölçeği puanı arasında pozitif yönde, zayıf veya zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=0.378$, $r_{s2}=0.250$, $r_{s3}=0.410$, $r_{s4}=0.308$, $r_{s5}=0.257$, $p<0.05$). BRDG_uyku alt ölçek puanı ile SAÖ ve ALDA ölçek puanları arasında negatif yönde, zayıf-orta, orta-iyi düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=-0.531$, $r_{s2}=-0.273$, $p<0.05$).

BRDG_kronotip alt ölçek puanı ile BRDG_toplumsal, BRDG_yeme alışkanlığı alt ölçek puanları arasında pozitif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=0.279$, $r_{s2}=0.308$, $p<0.05$).

Hasta grupta ölçek miRNA korelasyonuna bakıldığında;

Mir-155 ile BRDG_aktivite, BRDG_toplumsal alt ölçek puanları arasında pozitif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=0.315$, $r_{s2}=0.257$, $p<0.05$). Mir-607 ile BRDG_toplumsal alt ölçek puanları arasında pozitif yönde, SAÖ puanları arasında ise negatif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=0.224$, $r_{s2}=-0.235$, $p<0.05$). Mir-633 ile BRDG_uyku, BRDG_toplumsal alt ölçek puanları arasında pozitif yönde, SAÖ puanları arasında negatif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=0.275$, $r_{s2}=0.273$, $r_{s3}=-0.313$, $p<0.05$).

Hasta grupta klinik değişkenler ile miRNA korelasyonuna bakıldığında;

mir-124 düzeyi ile hastalık başlangıç yaşı ve toplam depresyon sayısı arasında negatif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=-0.263$, $r_{s2}=-0.297$, $p<0.05$).

mir-155 düzeyi ile hastalık süresi, toplam epizod sayısı, toplam mani sayısı, toplam depresyon sayısı ve toplam yatış sayısı arasında negatif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=-0.355$, $r_{s2}=-0.373$, $r_{s3}=-0.290$, $r_{s4}=-0.274$, $r_{s5}=-0.262$, $p<0.05$). Mir-155 düzeyi ile son epizoddan sonraki ötimi süreleri arasında negatif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0.249$, $p<0.05$).

mir-206 düzeyi ile toplam depresyon sayısı arasında negatif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0.261$, $p<0.05$).

mir-499a düzeyi ile hastalık süresi arasında negatif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0.275$, $p<0.05$). mir-499a düzeyi ile toplam mani sayısı arasında negatif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0.247$, $p<0.05$).

mir-607 düzeyi ile hastalık süresi, toplam epizod sayısı, toplam mani sayısı ve toplam yatış sayısı arasında negatif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı ($r_{s1}=-0,319$, $r_{s2}=-0,271$, $r_{s3}=-0,292$, $r_{s4}=-0,254$, $p<0.05$).

mir-633 düzeyi ile hastalık süresi arasında negatif yönde, zayıf-orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0,275$, $p<0.05$). mir-633 düzeyi ile son epizoddan sonraki ötimi süreleri arasında negatif yönde, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r_s=-0,244$, $p<0.05$).

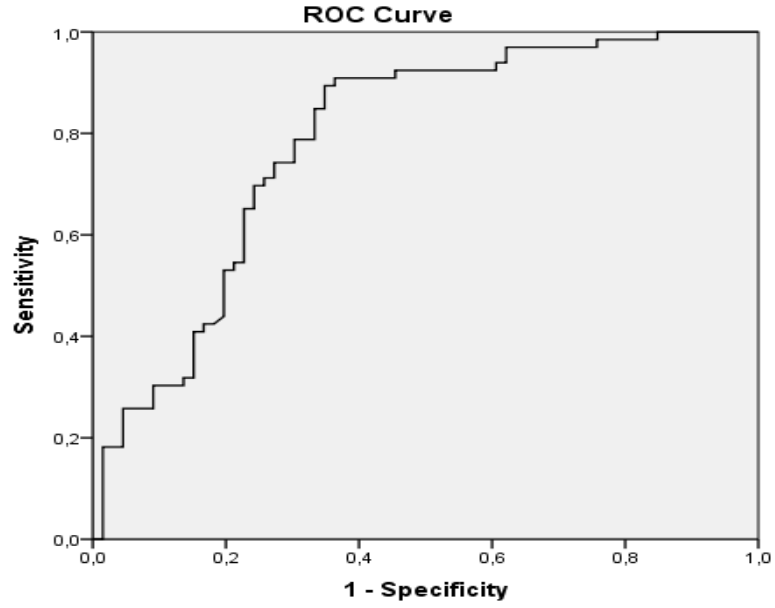
3.5.3 Bipolar hastaların sağlıklı kontrol grubuna göre miRNA düzeylerinin ROC analizi

ROC analizi sonrası BB hasta kararı vermede EAA'nın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu 8 miRNA tespit edildi: mir-152, mir-155, mir-633, mir-652, mir-134, mir-607, mir-15b, mir-132. Bu miRNA'lardan mir-155, mir-15b'nin kesim noktasının altındaki düşük değerleri hastalık kararı verdirirken diğer miRNA'ların kesim noktasının üzerindeki yüksek değerleri hastalık kararı verdirmektedir. Ayrıca bu 8 miRNA'dan duyarlılık düzeyi en az %70 olan 5 tanesine (mir-152, mir-155, mir-633, mir-607, mir-134) ait grafikleri verildi (Tablo 3.7).

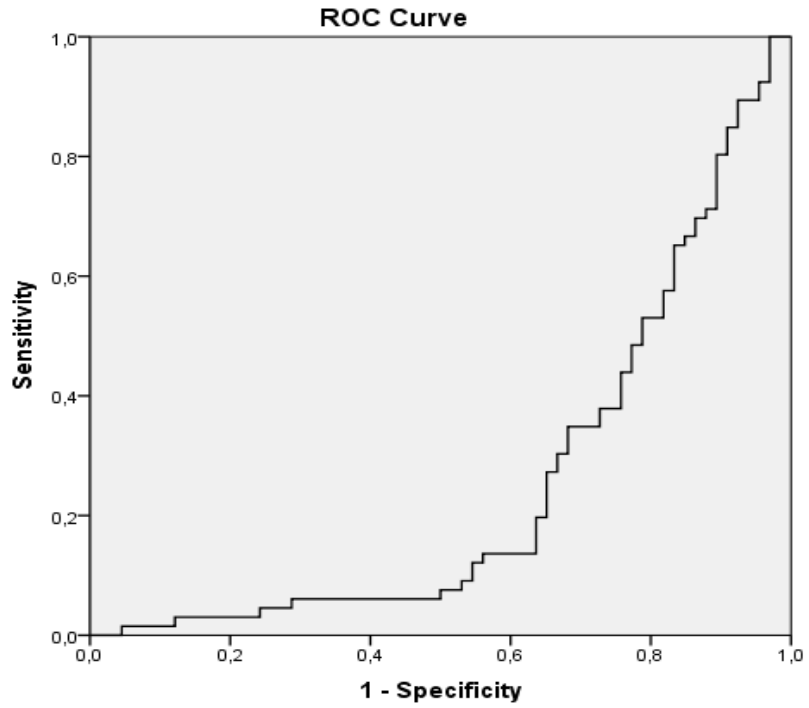
Tablo 3.7: Hasta ve kontrol grubunun ROC analizi sonuçlarına göre miRNA düzeyleri

	EAA	p	Kesim noktası	Duyarlılık %	Özgüllük %	PKD	NKD
mir15b	0,631	0,009	4,035	65,2	57,6	60,6	62,3
mir34a	0,516	0,757	8,270	86,4	28,8	54,8	67,9
mir124	0,548	0,342	8,660	15,2	97,0	83,3	53,3
mir132	0,629	0,011	9,990	60,6	71,2	67,8	64,4
mir134	0,658	0,002	8,650	72,7	56,1	62,3	67,3
mir152	0,785	<0,001	7,680	90,9	63,6	71,4	87,5
mir155	0,749	<0,001	5,350	86,4	63,6	70,4	82,4
mir206	0,524	0,639	7,465	48,5	60,6	55,2	54,1
mir221	0,580	0,111	9,615	47,0	75,8	66,0	58,8
mir652	0,686	<0,001	8,495	48,5	80,3	71,1	60,9
mir499a	0,577	0,126	-1,510	92,4	31,8	57,5	80,8
mir607	0,657	0,002	0,505	74,2	62,1	66,2	70,7
mir633	0,718	<0,001	0,165	95,5	57,6	69,2	92,7

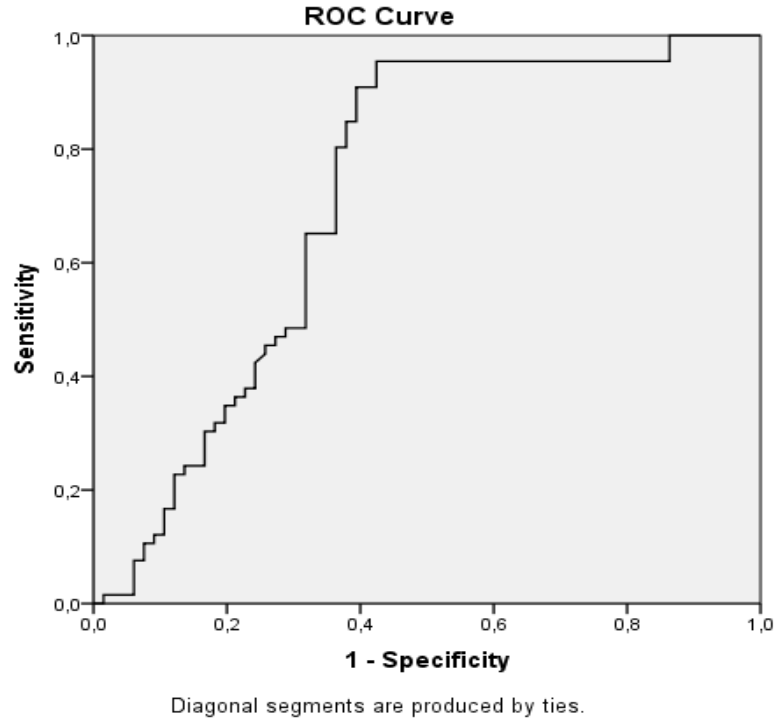
PKD:Pozitif Kestirim Değeri, NKD:Negatif Kestirim Değeri, EAA: Eğri Altı Alan



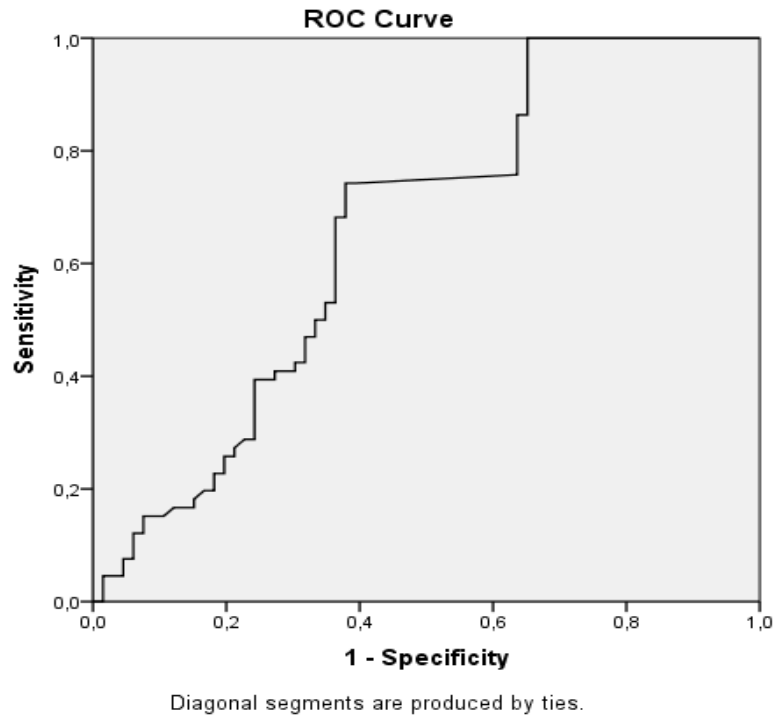
Şekil 3.1: Hasta ve kontrol grubunun ROC analizi sonuçlarına göre mir-152 düzeyleri



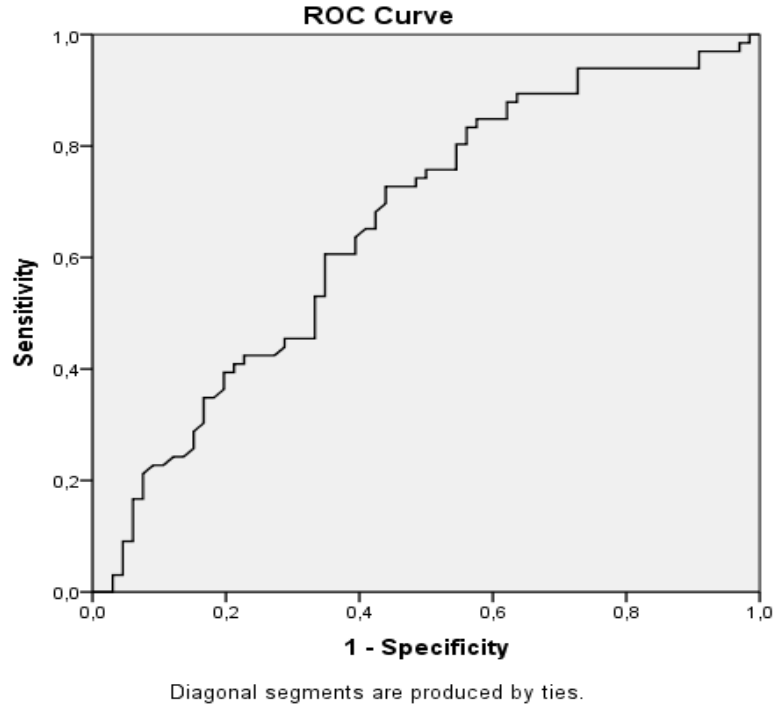
Şekil 3.2: Hasta ve kontrol grubunun ROC analizi sonuçlarına göre mir-155 düzeyleri



Şekil 3.3: Hasta ve kontrol grubunun ROC analizi sonuçlarına göre mir-633 düzeyleri



Şekil 3.4: Hasta ve kontrol grubunun ROC analizi sonuçlarına göre mir-607 düzeyleri



Şekil 3.5: Hasta ve kontrol grubunun ROC analizi sonuçlarına göre mir-134 düzeyleri

3.5.4. Bipolar hasta ve kontrol gruplarına ait lojistik regresyon analizi sonuçları

Tek değişkenli lojistik regresyon analizine mir-152, mir-155, mir-633, mir-652, mir-134, mir-607, mir-15b, mir-132 ve BRDG ölçeğinin uyku, aktivite, toplumsal, yeme alışkanlığı, kronotip alt ölçekleri ile MGDF, SAÖ ve klinik olarak anlamlı gördüğümüz, yaş cinsiyet, medeni durum ve eğitim yılı değişkenleri alındı ve bağımlı istatistiksel olarak anlamlı değişkenle ilişkisi incelendiğinde p değeri 0,25 ve altında bulunan tüm değişkenler (medeni durum, eğitim yılı, mir-15b, mir-134, mir-152, mir-155, mir-652, mir-607, mir-633 ve BRDG-Kronotip) çok değişkenli analize aday değişkenler olarak dahil edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde model bu aday değişkenlerden “olabilirlik oranı ile ileri doğru yöntemi (forward likelihood ratio)” kullanılarak elde edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre ilk adımda mir-155, ikinci adımda mir-652, üçüncü adımda medeni durum, dördüncü adımda mir-134 ve son adımda mir-15b modele alınmıştır.

Diğer değişkenler sabit kaldığında; bipolar hastalık olasılığı mir-15b değerinin 1 birim artması ile 0,847 kat, mir-134 değerinin 1 birim artması ile 1,423 kat, mir-155 değerinin 1 birim artması ile 0,652 kat, mir-652 değerinin 1 birim

artması ile 1,396 kat ve medeni durumun boşanmış/dul olması durumunda ise evli olma durumuna göre 22,180 kat artmaktadır. Başka bir ifade ile mir-15b ve mir-155 değerlerinin yükselmesi ile bipolar hastalık olasılığı azalırken, mir-134 ve mir-652 değerlerinin yükselmesi ile bipolar hastalık olasılığı artmaktadır (Tablo 3.8).

Tablo 3.8: BB tanısını Yordayan Değişkenler: Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi			Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi		
	Düzeltilmiş OR	%95 Güven Aralığı	P değeri	Düzeltilmiş OR	%95 Güven Aralığı	P değeri
Yaş	1,016	0,981-1,052	0,375			
Cinsiyet Erkek Kadın	Referans 1,135	0,565-2,283	0,722			
Medeni Durum Evli Bekar Boşanmış/Dul	Referans 1,375 10,000	0,651-2,904 1,195-83,691	0,404 0,034	Referans 2,276 22,180	0,778-6,655 1,508-326,146	0,133 0,024
Eğitim Yılı	0,910	0,827-1,002	0,054			
Tablo 3.8 devamı						
mir15b	0,873	0,784-0,973	0,014	0,847	0,730-0,982	0,027
mir34a	0,967	0,851-1,099	0,612			
mir124	1,030	0,900-1,179	0,668			
mir132	1,071	0,944-1,215	0,288			
mir134	1,162	0,991-1,362	0,065	1,423	1,056-1,917	0,020
mir152	1,286	1,148-1,440	<0,001			
mir155	0,742	0,656-0,839	<0,001	0,652	0,558-0,762	<0,001
mir206	1,008	0,902-1,125	0,894			
mir221	1,059	0,941-1,192	0,340			
mir652	1,250	1,025-1,524	0,028	1,396	1,047-1,860	0,023
mir499a	1,046	0,894-1,224	0,577			
mir607	1,216	1,061-1,393	0,005			
mir633	1,271	1,085-1,489	0,003			
BRDG-Uyku	0,954	0,846-1,076	0,447			
BRDG-Aktivite	1,027	0,933-1,130	0,592			
BRDG-Toplumsal	1,065	0,933-1,217	0,349			
BRDG-Yeme Alışkanlığı	0,925	0,801-1,069	0,293			
BRDG-Kronotip	0,817	0,620-1,078	0,152			
SAÖ	0,999	0,953-1,047	0,962			
MGDF	1,013	0,950-1,080	0,694			

Olabilirlik oranı ile ileri doğru yöntemi kullanılarak elde edilen sınıflama tablosuna göre modelin sınıflandırma başarısı %81,1 olarak bulunmuştur. Çok değişkenli model bipolar hastalık tanısı olan olguların %83,3'ünü doğru saptarken (duyarlılık), olmayan olguların da %78,8'ini (seçicilik) doğru saptamaktadır (Tablo 3.9).

Tablo 3.9: Bipolar Hastalık Tanısının Yordanmasına Dair Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modelinden Elde Edilen Sınıflama Tablosu

Adım 5		Bipolar Hastalık (Tahmin edilen)		Doğru Sınıflandırma %
Bipolar Hastalık (Gözlenen)	Yok	Yok	Var	78,8
		52	14	
	Var	11	55	83,3
Sınıflandırma Yüzdesi				81,1

3.5.5 Lityum yanıt durumuna göre miRNA düzeylerinin karşılaştırılması

Lityum yanıt durumuna göre miRNA düzeyleri karşılaştırıldığında, LY iyi ve LY kötü gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 3.10).

Tablo 3.10: Lityum yanıtına göre gruplarının miRNA düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup							
	Yanıt Kötü (N=40)			Yanıt İyi (N=26)			U	p
	Ortanca	1.çeyrek	3. çeyrek	Ortanca	1.çeyrek	3. çeyrek		
mir15b	2,62	1,25	4,30	2,92	1,80	6,29	464	0,462
mir34a	9,56	8,73	10,21	9,06	8,37	10,32	467,5	0,491
mir124	5,46	4,23	6,76	5,14	3,74	7,48	480	0,600
mir132	10,20	9,00	12,23	10,61	9,03	11,25	467	0,487
mir134	10,00	8,45	11,24	9,45	8,06	10,86	466,5	0,483
mir152	11,06	8,79	14,38	10,81	9,53	13,77	517,5	0,974
mir155	2,18	1,11	4,04	1,79	0,29	3,63	433	0,254
mir206	7,10	4,37	8,94	7,62	6,14	9,14	416	0,172
mir221	8,84	6,82	10,65	9,64	6,71	10,83	497	0,763
mir652	8,79	7,24	9,90	7,85	7,04	9,38	400	0,115
mir499a	0,23	-0,89	1,03	-0,36	-1,18	0,83	430,5	0,240
mir607	1,28	0,61	2,54	1,73	-0,84	2,79	492,5	0,718
mir633	3,15	1,90	4,60	2,93	1,09	4,43	459	0,423

Mann Whitney-U testi (Ortanca (1. ve 3.çeyrek değerleri))

3.5.6. Lityum tedavi yanıtını bulmada ROC analizi sonuçları

ROC analizi sonuçlarına göre lityum tedavisine iyi yanıtı karar vermede EAA'nın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu miRNA bulunmamıştır ($p>0.05$)

3.5.7. Lityum tedavi yanıtını bulmada regresyon analizi

Lityuma iyi veya kötü yanıt veren hastalarda yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde bağımlı değişkenle ilişkisi incelendiğinde p değeri 0,25 ve altında herhangi bir değişken bulunamamıştır. Bu nedenle çok değişkenli analiz de gerçekleştirilememiştir.



4. TARTIŞMA

miRNA'ların psikiyatri alanında ilk araştırılmaya başlandığı 2007 tarihinden beri şizofreni, BB ve depreyon gibi majör psikiyatrik hastalıklarda pek çok çalışma yapılmıştır (81). Bu alanda artan kanıtlara rağmen, gerek hastalığın patofizyolojisinin yeterince açık olmaması, fenotipik modellemedeki zorluklar, gerekse genotipten fenotipe ulaşma sürecindeki zorluklar gibi nedenlerden dolayı tutarlı sonuçlar elde edilememiş, miRNA'ların BB'deki rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (10). Bu karmaşıklıktan görece kurtulmak için hastalık ile ilişkili bir klinik antite üzerinden hastalığı incelemenin daha doğru olacağını düşünmekteyiz. BB hastalarında lityum tedavi yanıtı ise önemli bir çalışma alanıdır. Bu çalışmada lityum tedavisi alan ötimik BB olan hastalarla, kontrol grubunun miRNA düzeyi ve sirkadiyen ritim parametreleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca LY durumuna göre iyi ve kötü yanıt veren grupların miRNA düzeyi ve sirkadiyen ritim parametreleri karşılaştırılmış, klinik bulgular arasındaki korelasyon değerlendirilerek tedaviye duyarlı alt grup tespit edilmeye çalışılmıştır.

Yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleşmiş hasta ve kontrol grubu arasında medeni durumları ve çalışabilirlik düzeyi açısından anlamlı farklılık vardı. Hasta grubunda dul/ayrılmış birey sayısı belirgin fazlaydı. Aynı zamanda yaptığımız çok değişkenli regresyon analizinde medeni durumun boşanmış/dul olması durumunda hastalık riskinin 22,180 kat artmakta olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise çalışabilirlik düzeyi belirgin yüksekti. Kontrol grubumuzun hastanede çalışan bireyler ve yakınlarından seçilmesi çalışabilirlik düzeyinin yüksek olmasına neden olan bir yanlılık olarak düşünülebilir. Ancak medeni durumdaki anlamlı farklılık BB hastalarındaki genel işlevsellik kaybı ile ilişkili olabilir. Dünya Sağlık Örgütü BB için bütün diğer hastalıklar arasında işlevsellik kaybına neden olan altıncı hastalık tanımlamasını yapmıştır (118). BB hastalarının iş hayatında güçlük yaşadıkları, aile bireyleri ve arkadaşlarla sosyal etkileşimlerinin azaldığı, boş zamanlarında aktivitelere karşı ilgisiz oldukları, görevlerini sürdürmede zorlandıkları belirtilmektedir (118). Bu nedenle dul/ayrı bireylerin BB hasta grubunda daha fazla görülmesi olağan görülebilir.

Hasta grubun klinik özelliklerine bakıldığında, tümünün BB-1 tanılı olduğu, kadın cinsiyetin çoğunlukta olduğu, hastalık başlangıç yaşının 21, hastalık süresinin 9 yıl olduğu, toplam dönem sayısının ise 4 olduğu tespit edildi. BB’de hastalık başlangıç yaşının genç erişkinlik olmasının literatür ile uyumlu olduğunu gördük. BB’nin kadın erkek cinsiyette eşit görülmesi, çalışmamızda ise kadın cinsiyetin daha fazla olması göz önünde bulundurulmalıdır. Literatür incelendiğinde BB hastalarında ilk dönemin genelde depresyon olduğu, hastalık süresince depresyon dönemlerinin daha sık olduğu, hastalığın depresyon ile başladığı bireylerde daha şiddetli geçtiği ve hastaların büyük kısmında psikotik belirti gözlenebildiği vurgulanmaktadır (119, 120). Bizim çalışmamızda ise hastaların yarısında hastalığın manik dönem ile başladığı ve hastalık süresi boyunca manik dönemlerin daha fazla olduğu, yine hastaların yarısında psikotik belirti gözlemlendiği tespit edildi. BB’li kişilerin birinci derece akrabalarında % 10-15 duygudurum bozukluğu bulunduğu öngörülmektedir (48). Bizim çalışmamızda hastaların %32’sinde ailede herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü ve %27’sinde ise duygudurum bozukluğu bulunmaktaydı. Bizim çalışmamıza hem birinci hemde ikinci derece akrabalarındaki psikiyatrik hastalık öyküsü dahil edilmişti. Ayrıca kontrol grubunda aile öyküsüne sahip olmak dışlama kriteri olarak belirlenmişti. BB’un yaşam boyu yaygınlığının %1–4 aralığında olduğu göz önüne alındığında bu açıdan kontrol grubu gerçek sağlıklı evreni temsil etmeyebilir (24).

Lityuma iyi yanıtı öngören başlıca klinik değişkenlere baktığımızda; hastalık başlangıç yaşı, yüksek eğitim düzeyi, ailede BB tanılı bireylerin olması ve ailede lityuma iyi yanıt öyküsünün olması, hastalığın manik dönem ile başlaması ve mani, depresyon, ötimi şeklinde hastalık seyri, mani dönemlerinin çoğunlukta olması, daha az dönem sayısı, uzun ötimi süreleri, daha az psikotik belirti varlığı lityuma daha iyi yanıt göstergesidir (87, 95). Bizim çalışmamızda ise lityum yanıtı iyi 26 hasta ile lityum yanıtı kötü 40 hasta karşılaştırıldığında; hastalığın başlangıç yaşı, eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yine ilk dönemin tipi, toplam dönem sayısı, toplam manik dönem sayısı, toplam depresyon sayısı ve psikotik belirti varlığı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiyordu. Son dönemden sonraki ötimi sürelerine bakıldığında ise iyi yanıt veren grupta daha uzundu. Hastaların hastalık süresince toplam ötimi sürelerinin tespitindeki güçlük nedeni ile son dönemden

sonraki ötimi sürelerinin göz önünde bulundurulmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. İki grup arasında hastaneye yatış sayısı da farklılık gösteriyordu. İyi yanıt veren grupta hastane yatışının daha fazla bulunması araştırmamızın kesitsel deseni ile ilişkili olabilir. Tedavi öncesi geçirilen dönem sayılarının daha fazla olması ve tedaviye iyi yanıt ile bu hastaların düzelme halinde olması da bu farklılığı açıklayabilir. Ancak araştırmamızın kesitsel deseni nedeniyle daha fazla yorum yapmak güçtür. Her iki grup soygeçmiş özellikleri açısından değerlendirildiğinde ise literatürden farklı olarak iki grup arasında ailede psikiyatrik hastalık varlığı ve tipi açısından anlamlı farklılık gözlenmedi.

Literatür incelendiğinde BB tanılı hastaların büyük çoğunluğunun lityum yanıtının iyi olduğunu görüyoruz. Literatür gözden geçirildiğinde hastaların en az % 30'unun kısmen yanıt verdiği ve % 30'undan fazlasının lityum'a klinik yanıtının olmadığı görülmektedir (71). Bizim çalışmamızda ise hastaların %60'nın lityuma yanıtı kötü olarak değerlendirildi. Ancak lityum yanıtını değerlendirirken kategorik değerlendirme yapıldığı için hiç yanıt alınamayanlar ve kısmi yanıt alınanların toplamı yüksek çıkacaktır. Bu nedenle iyi yanıt oranları literatürle uyumludur. Bu farklılık lityum yanıtının kategorik değerlendirilmesi ve kötü yanıt ile kısmi yanıtın beraber oranlanmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca kullandıkları ilaçlar açısından karşılaştırıldığında her iki grupta da en çok lityum ve antipsikotik kombinasyonunun kullanıldığı, ancak lityum monoterapisi ve lityum ve antipsikotik kombinasyonunun kullanım oranlarının iyi yanıt grubunda daha yüksek olduğu, valproat ve lamotrijin gibi ikinci bir duygudurum düzenleyici kullanma ihtiyacının beklenildiği gibi kötü yanıt grubunda fazla olduğu tespit edildi.

BB hastalarının çoğunda sirkadiyen ritimlerde ve en önemli sirkadiyen döngü olan uyku-uyanıklık döngüsünde bozulmalar görülmektedir. Sirkadiyen ritimdeki bu değişiklikler hastalığın bir sonucu olabilir veya klinik görünümün bir parçasını oluşturabilir (121). Pek çok çalışma bu bozulmaların etiyolojik süreçte yer alabileceğini vurgulamaktadır. Ayrıca sirkadiyen ritimleri düzenleyen genlerdeki bozukluklar birçok duygudurum bozukluğunun ortaya çıkmasında sorumlu bilinmektedir (14). Ayrıca BB tanısı konulmuş hastaların sağlıklı bireylere göre daha düzensiz bir sosyal ritme sahip olduğu görülür. Sosyal ritim teorisine göre yaşam

olayları günlük aktivitelerin ritminde değişikliğe sebep olarak; uyku ve melatonin salgısı gibi biyolojik değişiklikler üzerinden duygudurum dönemlerini başlatmaktadır (43). Hipotezimizde her ne kadar sağlıklı kontrollere kıyasla BB hastalarında daha fazla başta uyku uyanıklık döngüsü olmak üzere aktivite, toplumsal ilişkiler, yeme alışkanlıkları gibi sirkadiyen ve sosyal ritim parametrelerinde bozulma olmasını beklesek de çalışmamızda BB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında sirkadiyen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Ayrıca BB hastalarında sirkadiyen tercihin genelde akşamcılık olduğu bildirilmektedir (121). Çalışmamızda her iki grupta büyük çoğunluk ara form özellikleri göstermekteydi ve sirkadiyen tercihler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuyordu. Literatür incelendiğinde lityumun suprakiazmatik nükleusa etki ederek sirkadyen ritmi değiştirdiği (15), lityumun saat genleri üzerine de etkilerinin olduğu ve bu etkilerin lityumun tedavi edici etkisinde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (47, 103). Hastalarımızın tümü lityum tedavisi alıyordu. Hastaların hastalık öncesi sirkadiyen parametrelerini bilmediğimizden ve halihazırda lityum tedavisi aldıklarından bu sonucun lityumun etkisi olduğu düşünülebilir. Göz önünde bulunulması gereken bir diğer nokta ise sağlıklı kontrol grubumuzun büyük kısmının hastanede çalışan sağlık personelinden oluşmasıydı. Bu grup her ne kadar vardiyalı çalışanlar dışlansa da sağlıklı evreni yeterince iyi temsil etmeyebilir. Ayrıca hastaların bir kısmı uyku ve sosyal ritimleri açısından tedavi sürecinde psikoeğitim görmüş olduğundan farkındalık düzeyleri daha yüksek olup ritimlerini hastalık yineleme riski nedeniyle daha dikkatli düzenliyor olabilirler. Tüm bu nedenlerle beraber hasta sayımızın kısıtlılığı göz önüne alındığında elde ettiğimiz sonuç şaşırtıcı olmayabilir. Ayrıca kullanılan ölçme araçlarının BB ve kontrol grubu arasındaki farklılığı ortaya koyacak düzeyde duyarlı ve özgöl olmayabileceği de dikkate alınmalıdır.

Hasta grup kendi arasında LY iyi ve kötü olarak karşılaştırıldığında ise LY kötü grupta uyku, aktivite, toplumsal, yeme alışkanlıkları gibi sirkadiyen parametrelerde daha fazla bozulma olduğunu tespit ettik. Sirkadiyen tercih açısından da 2 grup çoğunlukla ara form özellikleri gösteriyordu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakla beraber iyi yanıt veren grupta akşamcılık özelliği gösteren kişi hiç yoktu.

Literatür incelendiğinde BB’de mevsimsel örüntüyü inceleyen çalışmaların büyük kısmının MGDF formu kullanılarak yapılan boyutsal çalışmalar, bir kısmının ise DSM kriterlerine göre mevsimsel örüntüyü değerlendiren kategorik çalışmalar olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların büyük kısmı BB’de mevsimsel örüntünün varlığını desteklemektedir (122). MGDF formu kullanarak yaptığımız çalışmamızda ise hem BB hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun kıyasında, hem de LY iyi ve kötü yanıtın karşılaştırıldığı grupta mevsimsellik puanlarında anlamlı bir farklılık görülmedi. BB’de mevsimsel örüntüyü destekleyen çalışmalar incelendiğinde BB tip 2’nin daha fazla mevsimsellikle ilişkili olduğu, ilk dönem türü depresif yada karma olan, baskın dönem türü depresif olan hastaların daha fazla mevsimsel özellik gösterdiği görülmektedir (122). Bunun yanı sıra, mevsimsel yinelemelerin kadın bipolar hastalarında daha sık görüldüğü, kadınlarda hipotroidi ve antidepresan kullanımının yaygın olmasının yanında cinsiyete özgü gonadal steroidlerin de bu yatkınlığa katkı sağladığı düşünülmektedir (123). Bizim çalışmamıza sadece BB tip 1 hastaları dahil edilmişti ve bu hastaların çoğunluğunun ilk dönemleri manik, en sık görülen dönemleri de yine manik dönem idi. Ayrıca tüm hastalarda lityum kullanımı olduğunun da göz önünde bulundurulması gerekir. Bu açıdan mevsimsellik puanlarının hasta grubunda yüksek çıkmaması öngörülebilir bir sonuç olabilir. Tüm bunların yanında literatürde BB’de mevsimsel örüntünün varlığını desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (124).

Literatür incelendiğinde bugüne kadar BB’de miRNA düzeyiyle ilgili yapılan çalışmalarda tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Mir-155 için literatür incelendiğinde: BB’de yapılan ilk araştırmalardan biri olan Chen ve arkadaşlarının 2009 yılında 10 BB hastası ve bu hastaların 10 etkilenmemiş kardeşi üzerinde lityumun etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, miR-155 vurgulanmıştır.(108). 2019 yılında yayınlanan yeni bir GWAS çalışmasında ise; lityuma iyi yanıt veren 12 BB hasta ve kötü yanıt veren 12 BB hasta karşılaştırılmış, miR-155-3p’nin lityum tedavi yanıtındaki önemli olduğu tespit edilmiştir. (13). MiR-155, enflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. Bu miRNA, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemlerinde önemli rol oynayan hücrelerin farklılaşmasını ve aktivasyonunu modüle eder (125). Bununla birlikte, miR-155’in rolü ile ilgili olarak karşıt bulgular

da bildirilmiştir. Bazı çalışmalar, inflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltan negatif bir geri bildirim döngüsünün parçası olduğunu belirtirken (126), daha az çalışma ise proinflamatuvar rolü olduğunu öne sürmektedir (125). Literatürde BB patofizyolojisinde immün sistem bozukluklarının olduğu, bu bozuklukların epigenetik değişikliklerle birlikte, BB’de gözlenen nöroprogresif değişikliklerin merkezi olduğu ileri sürülmüştür (127). Nitekim mir-155 düzeyi ile klinik değişkenler arasında yaptığımız korelasyon analizinde hastalık süresi, toplam epizod sayısı, toplam mani sayısı, toplam depresyon sayısı ve toplam yatış sayısı arasında negatif, zayıf-orta düzeyde, son dönemden sonraki ötimi süreleri arasında ise negatif, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptamıştık. mir-155’in antienflamatuvar etkisini düşündüğümüzde azalan miktarlarının hastalık yükü-şiddeti ile ilişkili olabileceği çıkarımı yapılabilir. BB’de hastalık ile ilgili ilk biyolojik değişikliklerin henüz hastalığın ilk dönemi başlamadan çok önce başladığını biliyoruz. Nitekim Markt ve arkadaşlarının yaptığı BB’de evreleme modeline göre bu dönem Evre 0 ve Evre 1 olarak adlandırılmaktadır. İlk hastalık dönemi ile birlikte hastalar Evre 2 olarak kabul edilmekte, yineleyici hastalık dönemleri Evre 3 ve süregelen hastalık durumları ise Evre 4 olarak değerlendirilmektedir. Evre 3’e ilerleme %72 ve Evre 4’e ilerleme %21 olarak bildirilmiştir (128). BB’nin süregelen bir hastalık olduğu göz önüne alındığında hastalık yükü ve şiddeti ile orantılı olarak biyolojik değişikliklerin de olması kaçınılmazdır.

Mir-134 ile ilgili literatür incelendiğinde yine bizim çalışmamıza benzer bulgular görülmektedir. Rong ve arkadaşları tarafından 2011 yılında 21 bipolar manik hasta ile 21 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları bir araştırmada, hasta grupta mir-134 seviyelerinin sağlıklı kontrollerden düşük olduğu, tedavi ile birlikte mir-134 seviyelerinin yükseldiği ve bu artışın manik semptom şiddetindeki azalma ile paralel olduğu saptanmıştır (110). Mir 134, beyin spesifik bir miRNA’dır ve hipokampal bölgede yoğun biçimde bulunmaktadır. Sinaptik gelişim ve plastisitede önemli bir role sahip başlıca miRNA’dır ve Lim kinaz 1 işlevini baskılayarak etki göstermektedir (129). miRNA-134 ve BDNF’nin, sinaptik gelişimi düzenlemede beyinde zıt şekilde çalıştıkları da söylenebilir. miRNA-134’ün sinaptik gelişimin pek çok aşamasında önemli rolü olduğu ve BB’nin sinaptik gelişim veya plastisitedeki anormalliklerle ilişkilendirildiği göz önüne alındığında, miRNA-134’ün kümülatif bir

etki ile patofizyolojide farklı hedef gen setlerini düzenlediği de düşünülmektedir (130). Ayrıca mir-134 şizofreni çalışmalarında da sıklıkla vurgulanan bir miRNA'dır (131).

Mir-15b ve mir-652 için literatür incelendiğinde ise; Walker ve arkadaşları tarafından 2015 yılında 34 BB açısından yüksek riskli birey ile 46 kontrol üzerinde yaptıkları bir araştırmada, mir-15b ve mir-652 düzeyleri hasta grubunda yüksek tespit edilmiştir (132). Yine bu yıl ülkemizde Ceylan ve arkadaşlarının 15 depresif, 27 manik, 27 ötimik bipolar hasta ile 41 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları bir çalışmada mir-652 yüksekliği BB ile ilişkilendirilmiştir (85). mir-15b ve mir-652 daha önce şizofreni çalışmalarında önemi vurgulanmış miRNA'lardır (131, 133-135). Mir-652 aynı zamanda majör depresyonda da önemli görülmektedir (136, 137). mir-652'nin işlevlerini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır; bağışıklık sistemi ve oksidatif stres gibi BB ile ilgili yollarda yer aldığı düşünülmektedir (138). mir-15b, metabolizma, anjiyogenez, kanser, kardiyovasküler hastalık ve Alzheimer da dahil nörodejeneratif durumlar olmak üzere çok çeşitli fonksiyon ve hastalıkların patogeneğinde yer alır (139). Azalan mir-15b ekspresyonu, Alzheimer hastalığında % 95'in üzerinde duyarlılığı bulunan yedi miRNA'dan biridir (140). Mir-15b'nin araştırıldığı diğer bir psikiyatrik hastalık majör depresyondur. Ma ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları bir hayvan çalışmasında; kronik strese maruz tutulmuş ratlarda oluşturdukları depresyon modelinde, ratların medial prefrontal kortekslerinde mir-15b düzeylerinde yükselmenin yanı sıra medial prefrontal korteksten nükleus akkümbense giden sinaps innervasyonlarının azaldığı görülmüştür (141). Bu çalışmanın devamı niteliğinde 2019 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise yine kronik strese maruz bırakılmış depresif ratların nükleus akümbenslerinde mir-15b'nin yükselmiş olduğu ve medial prefrontal korteksten nükleus accumbensteki GABAerjik nöronları uyaran sinyallerin azaldığı görülmüştür (142). Nükleus akümbenslerine mir-15b antagonisti enjekte ettikleri ratlarda depresif belirtilerin gerilediği, mir-15b agonisti enjekte ettiklerinde ise depresif belirtilerin şiddetlendiği görülmüştür. Bu çalışmada kronik strese bağlı depresyonu olan ratlarda nükleus akümbensteki mir-15b'nin GABAerjik nöronları bozan ve depresif bozukluğa yol açan temel epigenetik moleküllerden biri olduğu düşünülmüştür (142). Nükleus akümbens, duygusal tepkileri ve bilişsel süreçleri düzenleyen aynı zamanda ödül

yolaklarının olduğu bir merkezdir (143). BB’de de başta ödöl yolağı olmak üzere nükleus akümbens fonksiyonlarında bozulmalar olduğu bilinmektedir (144). Bizim çalışmamızda mir-15b düzeyleri yüksek olarak tespit edildi. Bu yükseliş nükleus akümbens disfonksiyona neden olarak BB patogenezinde rol oynuyor olabilir. Daha fazla yorum yapılabilmesi için bu alanda daha fazla hayvan çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Hasta grubunda kontrollere kıyasla düzeylerini yüksek saptayıp, duyarlık ve özgülüklerini yüksek gördüğümüz ancak yaptığımız regresyon analizinde anlamlılığını kaybettiğini gördüğümüz mir-607, mir-633 ve mir-152’ye baktığımızda; 2018 yılında ConLiGen tarafından 2015 yılında yaptıkları bir GWAS çalışmasının devamı niteliğinde olan, 2,563 BB tanılı hasta üzerinde lityum yanıtını değerlendirmek için yapılan bir GWAS çalışmasında, mir-633 ve mir-607 LY ile ilişkili miRNA’lar olarak tespit edilmiştir (10). Kromozom 17 üzerinde bulunan mir-633’ün işlevi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmakla birlikte bir çalışma, diğler nörolojik hastalıkları olan hastalara kıyasla multipl sklerozlu hastaların beyin omurilik sıvısında miR-633’ün farklı şekilde düzenlendiğini bildirmiştir (145). Kromozom 10 üzerinde yer alan mir-607’nin işlevi ise henüz yeteri kadar açık değildir. Bu nedenle mir-607’nin sağlık veya hastalıktaki potansiyel rolünün aydınlatılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. miR-152 ise yukarda bahsedilen Chen ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları çalışmada mir-155 ile birlikte vurgulanan bir miRNA’dır (108). Mir-152 çeşitli kanser çalışmalarında vurgulanan, son yıllarda kanser araştırmalarında büyük ilgi gören bir miRNA’dır (146, 147). Bu nedenle bir tür tümör baskılayıcı olarak hareket ettiği düşünülmektedir. Mir-152’nin psikiyatrik hastalıklardaki rolü henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda mir-152 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamamızın bir nedeni BB patogenezinde rol oynayan yolaklarda işlev görmemesi olabilir.

Geçmişte yapılan bazı BB çalışmalarında, mir-132, mir-124, mir-206, mir-34a, mir-449a, düzeyleri BB ile ilişkili bulunmuşken bizim çalışmamızda bu miRNA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (11) (83) (99, 109) . Let-7g ve mir-137 hem hasta hem kontrol grubunda tespit edilecek düzeyde elde edilemedi.

miRNA'ların etkilenirliğinin yüksek olması göz önüne alındığında, literatürde pek çok çalışmanın katı dışlama ölçütlerinin olmaması, miRNA'ların elde edildiği dokudaki farklılıklar gibi çalışma deseninde gözlenen farklılıklar ile örneklem hazırlanmasında herhangi bir standardizasyonun olmaması (örneklerin alındığı saat, açlık tokluk gibi fiziksel koşullar) gibi nedenler göz önünde bulundurulmalıdır.

BB hastalık tanısını ve lityum tedavi yanıtını öngörmeye biyolojik bir belirteçten henüz çok uzayız. Mevcut klinik ve biyokimyasal öngörücüler zayıf bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Artan kanıtlarla yakın zamanda güçlü biyobelirteç adaylarıyla karşılaşmamız mümkündür (148). Bizde çalışmamızda mir-134, mir-15b, mir-155 ve mir-652'nin BB'da hastalık tanısını yordamada etkili olabileceğini düşünüyoruz. Lityum yanıtını yordamada ise etkili bir miRNA düzeyi elde edemedik. Daha büyük örnekli çalışmalarda bu miRNA düzeylerinin araştırılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz. Lityum yanıtı için tek bir biyobelirteç olması muhtemel değildir, bu nedenle klinik faktörleri ve multimodal biyolojik belirteçleri içeren bütüncül bir bilimsel yaklaşımla daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir (149). Ayrıca lityum yanıtını değerlendirmede kullandığımız ALDA ölçeğinin kısıtlılığı ya da geçmişte lityuma kötü yanıt verip şuan lityum kullanmayan hastaların dahil edilmemiş olması gibi etkenleri de unutmamak gerekir. Bunlarla beraber çalışmamız önce sonra deseninde değil de kesitsel bir araştırma olduğu için miRNA seyrinin nasıl değiştiğini bilemiyoruz.

Araştırmamızın literatüre önemli katkılarının yanı sıra kısıtlılıkları da dikkate alınmalıdır. Diyet modifikasyonları, vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite miRNA düzeylerini etkileyebilmektedir (82). Bu faktörlerin çalışmamızda göz önünde bulundurulmaması bir kısıtlılığımızdır. Periferik kan, miRNA araştırmalarında çok sık olarak kullanılmakla birlikte, halen kandaki miRNA'ların kökeni ve beyindeki miRNA aktivitesini doğru bir şekilde yansıtmadığı bilinmemektedir. Buda başka bir kısıtlılıktır (82). Çalışmamıza dahil edilen hem hasta hem sağlıklı kontrol grubundaki kişiler miRNA'ların etkilenebilirliğinin yüksek olması nedeni ile katı dışlama kurallarına göre seçilerek, mümkün olduğu ölçüde homojen gruplar oluşturulmuştur. Kanlar benzer koşullarda, aç şekilde, sabah aynı saatlerde alınmıştır. Bu çalışmamızın güçlü yanlarından biridir. Çalışmalarda periferik kan örneklerinin

toplandığı zaman sonuçlara etki edebilecek önemli bir faktördür (82). Literatüre bakıldığında çalışmalarda kanların alındığı saat bilgisi çoğunlukla bulunmuyordu. Buda literatürdeki verilerin tutarlılığını etkileyen önemli bir noktadır. Çalışmamızın örneklem sayısı her ne kadar literatürdeki çalışmalardan yüksek olsa da örneklemin görece küçüklüğü, miRNA’larda gözlenen değişimin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde olmamasından sorumlu olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı zamanda sadece lityum kullanan hasta sayımız da az sayıda idi. Hasta grubumuzun çoğunluğunu lityum ve en az bir antipsikotik kullanan hastalar oluşturmuyordu. Antipsikotik tedavinin de bu miRNA düzeylerinde değişikliğe yol açabileceği ve bu ilaçların etkilerinin değerlendirilememesinin karıştırıcı bir faktör olduğu kabul edilmelidir. Ayrıca hasta grubumuz ötimik BB hastalarından oluştuğu için miRNA düzeylerinin tedaviye bağlı bir değişim mi yoksa hastalığın doğal bir süreci mi olduğu bilinmemektedir. Son olarak kontrol grubumuzun, hastanemizde çalışan personel ve yakınlarından oluştuğu, bu grubun toplumdaki sağlıklı evreni temsil etmeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada ötimik BB hastalarında, sağlıklı kontrollerden mir-134-5p, mir-15b-5p, mir155-5p ve mir-652-3p düzeylerinde anlamlı düzeyde farklılık saptandı. Bu bulgular klinik olarak ötimik olsalar dahi bipolar hastalarda devam eden epigenetik bir bozulmaya işaret etmekte ve tanı koymada kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak umut vaat etmektedir. Ancak her ne kadar literatürdeki çalışmalara nazaran hasta sayımız yüksek olsa da örneklemimizin görece küçüklüğü dikkate alındığında; daha geniş örneklemlili, depresyon ve mani dönemlerini düzelme öncesi ve sonrası ele alan izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ayrıca miRNA'ların psikiyatrik hastalıklardaki önemi göz önüne alındığında BB miRNA araştırmalarının henüz yeterli düzeyde olmadığı, bu alanda daha fazla geniş örneklemlili çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Araştırmamızın asıl hipotezi ile ilişkili olarak tedavi yanıtı ve miRNA düzeyleri ilişkisini değerlendirdiğimizde, miRNA düzeylerinde anlamlı farklılık elde edemedik. Araştırmamızın kısıtlılıkları da dikkate alındığında, ileri çalışmalarda lityuma yanıt ile miRNA düzeyleri ilişkisinin bu kısıtlılıklar giderilerek yeniden değerlendirilmesinde yarar olduğunu düşünüyoruz. Bunların yanında lityum yanıtı için tek bir biyobelirteçten bahsetmek doğru değildir. Bu nedenle klinik faktörleri ve multimodal biyobelirteçleri içeren bütüncül bir bilimsel yaklaşımla daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, Pandurangi AK, Goodwin FK. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *Journal of affective disorders* 1999;52:135-44.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet* 2012;380:2197-223.
3. Angst F, Stassen H, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. *Journal of affective disorders* 2002;68:167-81.
4. Holma KM, Haukka J, Suominen K, et al. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disorders* 2014;16:652-61.
5. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 2020;1-16.
6. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet* 2013;381:1654-62.
7. Severus E, Taylor MJ, Sauer C, et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *International journal of bipolar disorders* 2014;2:15.
8. Pagani R, Gasparini A, Ielmini M, et al. Twenty years of Lithium pharmacogenetics: A systematic review. *Psychiatry research* 2019.
9. Altınbaş K, Yeşilbaş D, Ince B, Cansız A, Sılan F, Gülöksüz S. İki uçlu bozukluk hastalarında lityuma yanıt ile GSK-3 β polimorfizmi ilişkisinin değerlendirilmesi. *Türk Psikiyatri Derg* 2018.
10. Reinbold CS, Forstner AJ, Hecker J, et al. Analysis of the influence of microRNAs in lithium response in bipolar disorder. *Frontiers in psychiatry* 2018;9:207.
11. Fries GR, Carvalho AF, Quevedo J. The miRNome of bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2018;233:110-6.
12. Lee S-Y, Lu R-B, Wang L-J, et al. Serum miRNA as a possible biomarker in the diagnosis of bipolar II disorder. *Scientific reports* 2020;10:1-10.
13. Pisanu C, Merkouri Papadima E, Melis C, 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. *International journal of molecular sciences* 2019;20:6040.
14. Selvi Y, Beşiroğlu L, Aydın A. Kronobiyoloji ve duygudurum bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2011;3:368-86.
15. McCarthy MJ, Wei H, Nievergelt CM, et al. Chronotype and cellular circadian rhythms predict the clinical response to lithium maintenance treatment in patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:620-8.

16. Caliyurt O. Duygudurum Bozukluklarında Kronobiyolojik Yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri Psikiyatri-Özel Konular 2019;12:62-8.
17. Altınbas K. Bipolar Bozukluk: Tarihsel Kavram Gelişimi ve Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Psikiyatri-Özel Konular 2019;12:3-8.
18. Grey IE, Thomas J. From black bile to the bipolar spectrum. 2016.
19. Khan O, Youssef NA. A brief history of polarity in mood and its diagnostic evolution. Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists 2018;30:61-6.
20. Kraepelin E. Manic depressive insanity and paranoia. The Journal of Nervous and Mental Disease 1921;53:350.
21. Altınbas K. Bipolar Bozukluk: Tarihsel Kavram Gelişimi ve Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Psychiatry-Special Topics 2019;12:3-8.
22. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
23. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı; İkiuçlu (bipolar) ve ilişkili Bozukluklar. Beşinci baskı ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013. 63-91 p.
24. Merikangas KR, Jin R, He J-P, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Archives of general psychiatry 2011;68:241-51.
25. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression: Oxford University Press; 2007.
26. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. Journal of affective disorders 2011;133:443-9.
27. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. Therapeutic advances in psychopharmacology 2018;8:251-69.
28. M. Orhan Öztürk AU. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. In: Basım, editor. Ankara: Nobel Tıp Yayınevi; 2018.
29. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica 2001;103:163-70.
30. Wiste AK, Arango V, Ellis SP, Mann JJ, Underwood MD. Norepinephrine and serotonin imbalance in the locus coeruleus in bipolar disorder. Bipolar disorders 2008;10:349-59.
31. Teixeira AL, Barbosa IG, Machado-Vieira R, Rizzo LB, Wieck A, Bauer ME. Novel biomarkers for bipolar disorder. Expert opinion on medical diagnostics 2013;7:147-59.
32. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neuroscience & biobehavioral reviews 2011;35:804-17.

33. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar disorders* 2012;14:313-25.
34. Gildengers AG, Chung KH, Huang SH, Begley A, Aizenstein HJ, Tsai SY. Neuroprogressive effects of lifetime illness duration in older adults with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 2014;16:617-23.
35. Castro J, Zanini M, Gonçalves BdSB, et al. Circadian rest–activity rhythm in individuals at risk for psychosis and bipolar disorder. *Schizophrenia research* 2015;168:50-5.
36. Gillette MU, Tischkau SA. Suprachiasmatic nucleus: the brain's circadian clock. *Recent progress in hormone research* 1999;54:33-58.
37. Wirz-Justice A, Benedetti F, Terman M. Page/Table of Contents/Foreword/Acknowledgements/List of Abbreviations. *Chronotherapeutics for Affective Disorders: Karger Publishers; 2009. p. I-XII.*
38. Albrecht U. Molecular mechanisms in mood regulation involving the circadian clock. *Frontiers in neurology* 2017;8:30.
39. Malhi G, Kuiper S. Chronobiology of mood disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2013;128:2-15.
40. Wehr TA, Wirz-Justice A. Internal coincidence model for sleep deprivation and depression. *Sleep* 1980;26:33.
41. Chellappa SL, Schröder C, Cajochen C. Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: Is there a link? *Sleep medicine* 2009;10:505-14.
42. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of general psychiatry* 1984;41:72-80.
43. Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. *Dialogues in clinical neuroscience* 2003;5:315.
44. Kerkhof GA. Inter-individual differences in the human circadian system: a review. *Biological psychology* 1985;20:83-112.
45. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar disorders* 2004;6:224-32.
46. Bunney WE, Bunney BG. Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:335-45.
47. Shi J, Wittke-Thompson JK, Badner JA, et al. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147:1047-55.
48. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics; 2003: Wiley Online Library.*

49. Strober M. Relevance of early age-of-onset in genetic studies of bipolar affective disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1992;31:606-10.
50. Potash JB, Chiu YF, MacKinnon DF, et al. Familial aggregation of psychotic symptoms in a replication set of 69 bipolar disorder pedigrees. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2003;116:90-7.
51. Kassem L, Lopez V, Hedeker D, et al. Familiality of polarity at illness onset in bipolar affective disorder. *American Journal of Psychiatry* 2006;163:1754-9.
52. Fisfalen ME, Schulze TG, DePaulo Jr JR, DeGroot LJ, Badner JA, McMahon FJ. Familial variation in episode frequency in bipolar affective disorder. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:1266-72.
53. Schulze TG, Hedeker D, Zandi P, Rietschel M, McMahon FJ. What is familial about familial bipolar disorder?: Resemblance among relatives across a broad spectrum of phenotypic characteristics. *Archives of General Psychiatry* 2006;63:1368-76.
54. Baron M, Risch N, Hamburger R, et al. Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 1987;326:289-92.
55. Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA, et al. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nature* 1989;342:238-43.
56. Prاتبिकान्ति S, McMahon FJ. Genome scans for susceptibility genes in bipolar affective disorder. *Annals of medicine* 2001;33:257-62.
57. Hu X-Z, Rush AJ, Charney D, et al. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Archives of general psychiatry* 2007;64:783-92.
58. Gatt JM, Burton KL, Williams LM, Schofield PR. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *Journal of psychiatric research* 2015;60:1-13.
59. Schulze TG, Ohlraun S, Czerski PM, et al. Genotype-phenotype studies in bipolar disorder showing association between the DAOA/G30 locus and persecutory delusions: a first step toward a molecular genetic classification of psychiatric phenotypes. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:2101-8.
60. Dreimüller N, Schlicht KF, Wagner S, et al. Early reactions of brain-derived neurotrophic factor in plasma (pBDNF) and outcome to acute antidepressant treatment in patients with Major Depression. *Neuropharmacology* 2012;62:264-9.
61. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature genetics* 2019;51:793-803.
62. Huckins LM, Dobbyn A, McFadden W, et al. Transcriptomic Imputation of Bipolar Disorder and Bipolar subtypes reveals 29 novel associated genes. *bioRxiv* 2017:222786.

63. Akula N, Marengo S, Johnson K, et al. Deep transcriptome sequencing of subgenual anterior cingulate cortex reveals disorder-specific expression changes in major psychiatric disorders. *BioRxiv* 2019:598649.
64. Hayashi A, Le Gal K, Södersten K, Vizlin-Hodzic D, Ågren H, Funa K. Calcium-dependent intracellular signal pathways in primary cultured adipocytes and ANK3 gene variation in patients with bipolar disorder and healthy controls. *Molecular psychiatry* 2015;20:931-40.
65. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature genetics* 2008;40:1056-8.
66. Gandal MJ, Zhang P, Hadjimichael E, et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder. *Science* 2018;362.
67. Consortium C-DGotPG. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet* 2013;381:1371-9.
68. Miró X, Meier S, Dreisow ML, et al. Studies in humans and mice implicate neurocan in the etiology of mania. *American Journal of Psychiatry* 2012;169:982-90.
69. Chen H, DeLong C, Bame M, et al. Transcripts involved in calcium signaling and telencephalic neuronal fate are altered in induced pluripotent stem cells from bipolar disorder patients. *Translational psychiatry* 2014;4:e375-e.
70. Detera-Wadleigh SD, Liu C-y, Maheshwari M, et al. Sequence variation in DOCK9 and heterogeneity in bipolar disorder. *Psychiatric genetics* 2007;17:274-86.
71. Pagani L, Clair PAS, Teshiba TM, et al. Genetic contributions to circadian activity rhythm and sleep pattern phenotypes in pedigrees segregating for severe bipolar disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016;113:E754-E61.
72. Ruderfer DM, Ripke S, McQuillin A, et al. Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell* 2018;173:1705-15. e16.
73. Charney A, Ruderfer D, Stahl E, et al. Evidence for genetic heterogeneity between clinical subtypes of bipolar disorder. *Translational psychiatry* 2017;7:e993-e.
74. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, et al. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *The Lancet* 2016;387:1085-93.
75. Nelson P, Kiriakidou M, Sharma A, Maniataki E, Mourelatos Z. The microRNA world: small is mighty. *Trends in biochemical sciences* 2003;28:534-40.
76. Lin S-L, Miller JD, Ying S-Y. Intronic microRNA (mirna). *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2006;2006.
77. Du T, Zamore PD. microPrimer: the biogenesis and function of microRNA. *Development* 2005;132:4645-52.

78. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *cell* 2004;116:281-97.
79. Sempere LF, Freemantle S, Pitha-Rowe I, Moss E, Dmitrovsky E, Ambros V. Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation. *Genome biology* 2004;5:R13.
80. Mehler MF, Mattick JS. Noncoding RNAs and RNA editing in brain development, functional diversification, and neurological disease. *Physiological reviews* 2007;87:799-823.
81. Roy B, Yoshino Y, Allen L, Prall K, Schell G, Dwivedi Y. Exploiting Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Psychiatric Disorders. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2020.
82. Chen X, Liang H, Zhang J, Zen K, Zhang C-Y. Horizontal transfer of microRNAs: molecular mechanisms and clinical applications. *Protein & cell* 2012;3:28-37.
83. Williamson V, Mamdani M, McMichael G, et al. Expression quantitative trait loci (eQTLs) in microRNA genes are enriched for schizophrenia and bipolar disorder association signals. *Psychological medicine* 2015;45:2557.
84. Forstner AJ, Hofmann A, Maaser A, et al. Genome-wide analysis implicates microRNAs and their target genes in the development of bipolar disorder. *Translational psychiatry* 2015;5:e678-e.
85. Ceylan D, Tufekci KU, Keskinoglu P, Genc S, Özerdem A. Circulating exosomal microRNAs in bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2020;262:99-107.
86. Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar disorders* 2009;11:4-9.
87. Sportiche S, Geoffroy PA, Brichant-Petitjean C, et al. Clinical factors associated with lithium response in bipolar disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2017;51:524-30.
88. Rybakowski JK, Suwalska A, Czerski PM, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep* 2005;57:124-7.
89. Serretti A, Drago A, De Ronchi D. Lithium pharmacodynamics and pharmacogenetics: focus on inositol mono phosphatase (IMPase), inositol poliphosphatase (IPPase) and glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 beta). *Current medicinal chemistry* 2009;16:1917-48.
90. Schlecker C, Boehmerle W, Jeromin A, et al. Neuronal calcium sensor-1 enhancement of InsP 3 receptor activity is inhibited by therapeutic levels of lithium. *The Journal of clinical investigation* 2006;116:1668-74.
91. Raja M. Lithium and kidney, 60 years later. *Current drug safety* 2011;6:291-303.
92. Singh LK, Nizamie SH, Akhtar S, Praharaj SK. Improving tolerability of lithium with a once-daily dosing schedule. *American Journal of Therapeutics* 2011;18:288-91.

93. Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2012;46:192-211.
94. Stern S, Linker S, Vadodaria KC, Marchetto MC, Gage FH. Prediction of response to drug therapy in psychiatric disorders. *Open biology* 2018;8:180031.
95. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *The Journal of clinical psychiatry* 2002;63:942-7.
96. Bozkurt HT, Erbasan V, Eğilmez Ü, Şen B, Aydın M, Altınbaş K. Lityuma Tedavi Yanıtının Klinik, Biyolojik ve Genetik Yordayıcıları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*;10:405-26.
97. Smith DJ, Evans R, Craddock N. Predicting response to lithium in bipolar disorder: a critical review of pharmacogenetic studies. *Journal of Mental Health* 2010;19:142-56.
98. Perlis RH, Smoller JW, Ferreira MA, et al. A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 2009;166:718-25.
99. Chen C-H, Lee C-S, Lee M-TM, et al. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *New England Journal of Medicine* 2014;370:119-28.
100. Song J, Bergen S, Di Florio A, et al. Erratum: Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Molecular psychiatry* 2017;22:1223-.
101. Michelon L, Meira-Lima I, Cordeiro Q, et al. Association study of the INPP1, 5HTT, BDNF, AP-2 β and GSK-3 β GENE variants and retrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Neuroscience letters* 2006;403:288-93.
102. Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3- β 50 T/C SNP. *Neuroscience letters* 2005;376:51-5.
103. Campos-de-Sousa S, Guindalini C, Tondo L, et al. Nuclear receptor Rev-Erb- α circadian gene variants and lithium carbonate prophylaxis in bipolar affective disorder. *Journal of biological rhythms* 2010;25:132-7.
104. McCarthy MJ, Nievergelt CM, Shekhtman T, Kripke DF, Welsh DK, Kelsoe JR. Functional genetic variation in the Rev-Erb α pathway and lithium response in the treatment of bipolar disorder. *Genes, Brain and Behavior* 2011;10:852-61.
105. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglaz M, Kliwicki S, Hauser J. Polymorphism of circadian clock genes and prophylactic lithium response. *Bipolar disorders* 2014;16:151-8.
106. Weng JT-Y, Chi Y-X, Wu LS-H, Lee C-S, Cheng AT. MicroRNA and gene expression profiling of response to lithium treatment for bipolar I disorder. 2015 8th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (BMEI); 2015: IEEE.

- 107.Hunsberger J, Chibane F, Elkahouloun A, et al. Novel integrative genomic tool for interrogating lithium response in bipolar disorder. *Translational psychiatry* 2015;5:e504-e.
- 108.Chen H, Wang N, Burmeister M, McInnis MG. MicroRNA expression changes in lymphoblastoid cell lines in response to lithium treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12:975-81.
- 109.Zhou R, Yuan P, Wang Y, et al. Evidence for selective microRNAs and their effectors as common long-term targets for the actions of mood stabilizers. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1395-405.
- 110.Rong H, Liu TB, Yang KJ, et al. MicroRNA-134 plasma levels before and after treatment for bipolar mania. *Journal of psychiatric research* 2011;45:92-5.
- 111.Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4:251-9.
- 112.Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;13:107-14.
- 113.Giglio LMF, da Silva Magalhães PV, Andreazza AC, et al. Development and use of a biological rhythm interview. *Journal of affective disorders* 2009;118:161-5.
- 114.Aydemir Ö, Akkaya C, Altınbaş K, et al. Biyolojik ritim değerlendirme görüşmesinin Türkçe sürümünün güvenilirliği ve geçerliliği. *Psychiatry* 2012;13:256-61.
- 115.Agargun MY, Cilli AS, Boysan M, Selvi Y, Gulec M, Kara H. Turkish version of morningness-eveningness questionnaire (MEQ). *Sleep Hypn* 2007;9:16.
- 116.Noyan MA, Elbi H, Korukoglu S. Mevsimsel gidis degerlendirme formu (MGDF) Güvenilirlik arastirmasi/The Turkish version of Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ): A reliability study. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2000;1:69.
- 117.Huang Z, Liu L, Gao Y, et al. Benchmark of computational methods for predicting microRNA-disease associations. *Genome biology* 2019;20:1-13.
- 118.Cerit C, Filizer A, Tural Ü, Tufan AE. Stigma: a core factor on predicting functionality in bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry* 2012;53:484-9.
- 119.Baldessarini R, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2014;129:383-92.
- 120.Goodwin F, Jamison K. Manic-Depressive Illness. *Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Oxford (Oxford University Press) 2007. 2007.
- 121.Melo MC, Abreu RL, Neto VBL, de Bruin PF, de Bruin VM. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review. *Sleep medicine reviews* 2017;34:46-58.

- 122.Friedman E, Gyulai L, Bhargava M, et al. Seasonal changes in clinical status in bipolar disorder: a prospective study in 1000 STEP-BD patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2006;113:510-7.
- 123.Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *The American journal of psychiatry* 1996.
- 124.Bauer M, Glenn T, Grof P, et al. Relationship among latitude, climate, season and self-reported mood in bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2009;116:152-7.
- 125.Marques-Rocha J, Garcia-Lacarte M, Samblas M, Bressan J, Martinez J, Milagro F. Regulatory roles of miR-155 and let-7b on the expression of inflammation-related genes in THP-1 cells: effects of fatty acids. *Journal of physiology and biochemistry* 2018;74:579-89.
- 126.Ceppi M, Pereira PM, Dunand-Sauthier I, et al. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells. *Proceedings of the national academy of sciences* 2009;106:2735-40.
- 127.Castaño-Ramírez OM, Sepúlveda-Arias JC, Duica K, Zuluaga AMD, Vargas C, López-Jaramillo C. Inflammatory markers in the staging of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English ed)* 2018;47:119-28.
- 128.van der Markt A, Klumpers UM, Draisma S, et al. Testing a clinical staging model for bipolar disorder using longitudinal life chart data. *Bipolar disorders* 2019;21:228-34.
- 129.Schratt GM, Tuebing F, Nigh EA, et al. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. *Nature* 2006;439:283-9.
- 130.Strakowski S, Delbello M, Adler C. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular psychiatry* 2005;10:105-16.
- 131.Santarelli DM, Beveridge NJ, Tooney PA, Cairns MJ. Upregulation of dicer and microRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex Brodmann area 46 in schizophrenia. *Biological psychiatry* 2011;69:180-7.
- 132.Walker RM, Rybka J, Anderson SM, et al. Preliminary investigation of miRNA expression in individuals at high familial risk of bipolar disorder. *Journal of psychiatric research* 2015;62:48-55.
- 133.Beveridge NJ, Gardiner E, Carroll A, Tooney P, Cairns M. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. *Molecular psychiatry* 2010;15:1176-89.
- 134.Kim AH, Reimers M, Maher B, et al. MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophrenia research* 2010;124:183-91.
- 135.Miller BH, Zeier Z, Xi L, et al. MicroRNA-132 dysregulation in schizophrenia has implications for both neurodevelopment and adult brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012;109:3125-30.

- 136.Enatescu VR, Papava I, Enatescu I, et al. Circulating plasma micro RNAs in patients with major depressive disorder treated with antidepressants: a pilot study. *Psychiatry investigation* 2016;13:549.
- 137.Belzeaux R, Bergon A, Jeanjean V, et al. Responder and nonresponder patients exhibit different peripheral transcriptional signatures during major depressive episode. *Translational psychiatry* 2012;2:e185-e.
- 138.Gilicze AB, Wiener Z, Tóth S, et al. Myeloid-derived microRNAs, miR-223, miR27a, and miR-652, are dominant players in myeloid regulation. *BioMed research international* 2014;2014.
- 139.Finnerty JR, Wang W-X, Hébert SS, Wilfred BR, Mao G, Nelson PT. The miR-15/107 group of microRNA genes: evolutionary biology, cellular functions, and roles in human diseases. *Journal of molecular biology* 2010;402:491-509.
- 140.Kumar P, Dezso Z, MacKenzie C, et al. Circulating miRNA biomarkers for Alzheimer's disease. *PloS one* 2013;8:e69807.
- 141.Ma K, Guo L, Xu A, Cui S, Wang J-H. Molecular mechanism for stress-induced depression assessed by sequencing miRNA and mRNA in medial prefrontal cortex. *PloS one* 2016;11:e0159093.
- 142.Guo L, Zhu Z, Wang G, et al. microRNA-15b contributes to depression-like behavior in mice by affecting synaptic protein levels and function in the nucleus accumbens. *Journal of Biological Chemistry* 2020;295:6831-48.
- 143.Floresco SB. The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annual review of psychology* 2015;66:25-52.
- 144.Whitton AE, Treadway MT, Pizzagalli DA. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Current opinion in psychiatry* 2015;28:7.
- 145.Haghikia A, Haghikia A, Hellwig K, et al. Regulated microRNAs in the CSF of patients with multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology* 2012;79:2166-70.
- 146.Ghazanchaei A, Mansoori B, Mohammadi A, Biglari A, Baradaran B. Restoration of miR-152 expression suppresses cell proliferation, survival, and migration through inhibition of AKT–ERK pathway in colorectal cancer. *Journal of cellular physiology* 2019;234:769-76.
- 147.Feng F, Liu H, Chen A, et al. miR-148-3p and miR-152-3p synergistically regulate prostate cancer progression via repressing KLF4. *Journal of cellular biochemistry* 2019;120:17228-39.
- 148.Bellivier F, Marie-Claire C. Lithium response variability: New avenues and hypotheses. *The Science and Practice of Lithium Therapy*: Springer; 2017. p. 157-78.
- 149.Scott J, Etain B, Bellivier F. Can an integrated science approach to precision medicine research improve lithium treatment in bipolar disorders? *Frontiers in psychiatry* 2018;9:360.

ÖZET

BİREYSEL SİRKADİYEN RİTİM VE MİCRORNA DÜZEYİ FARKLILIKLARI İLE DUYGUDURUM BOZUKLUKLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Rukiye Tekdemir

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2020

Amaç: Çalışmamızda amacımız, BB’de hem tanı hem tedavi yanıtının biyolojik bir belirtecinin olabileceğinden yola çıkarak, ötimik bipolar hastalarda tedavi yanıtı ile miRNA düzeyleri ve sirkadiyen ritim değişkenleri ilişkisini incelemek ve tedaviye duyarlı bu alt grubu bulmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza dışlama ve dahil edilme kriterlerini karşılayan BB tanılı, ötimik,lityum kullanan 66 hasta ile 66 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hem hasta hem kontrol grubundan alınan kanlardan elde edilen plazma ile 15 miRNA (Mir-15b, Mir-34a, Mir-124, Mir-132, Mir-134, Mir-137, Mir-152, Mir-155, Mir-206, Mir-221, Mir-499a, Mir-607, Mir-633, Mir-652, Let-7g) düzeyi incelendi. Hem hasta hem kontrol grubu için sosyodemografik veri formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçeği (HAMD), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ), Biyolojik Ritim Değerlendirme Görüşmesi, Mevsimsel Gidiş Değerlendirme Formu (MGDF), Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği (SAÖ) ve Lityum Yanıt ölçeği (ALDA) uygulandı. Hem hasta ve kontrol grubu hemde hasta grup lityum yanıt durumuna göre sosyodemografik veriler, miRNA düzeyleri ve ölçek puanlarına göre karşılaştırıldı. miRNA düzeyleri ile klinik değişkenler ve ölçek puanları arasındaki korelasyon incelendi. Elde edilen veriler için ROC analizi ve lojistik regresyon uygulandı.

Bulgular: Örneklem miRNA düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrollere kıyasla mir-132, mir-134, mir-152, mir-607, mir-633, mir-652 düzeylerinin artmış, mir-15b, mir-155 düzeylerinin ise azalmış olduğu tespit edildi. Sonrasında yaptığımız ROC analizi ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hastalık olasılığını belirlemede mir-15b ve mir-155 düzeylerindeki azalmanın, mir-134 ve mir-652 düzeylerindeki artışların bipolar hastalık riskini belirlemede önemli olduğunu tespit ettik. Lityum yanıt (LY) durumuna göre miRNA düzeyleri karşılaştırıldığında ise, LY iyi ve LY kötü gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu elde edemedik.

Sonuç: Araştırmamız bulguları ışığında, mir-134, mir-15b, mir-155 ve mir-652 düzeylerinin bipolar hastaları sağlıklı kontrollerden ayırmak için bir tarama testi olarak kullanılabileceği çıkarımı yapılabilir. Ancak, bu bulguların araştırmamızın kısıtlılıklarının da dikkate alındığı başka çalışmalar ile de teyid edilmesi gerekmektedir. Her ne kadar seçmiş olduğumuz miRNA düzeyleri, lityum tedavi yanıtını öngörmede istatistiksel farklılıklar göstermese de, bulgularımızın, miRNA düzeylerini lityum tedavisi öncesi ve sonrasında karşılaştırarak daha büyük örneklem ile yapılacak uzun dönem izlem çalışmaları için bir temel oluşturacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: microRNA, bipolar bozukluk, lityum yanıtı



ABSTRACT

Objective: Our aim in our study is to examine the relationship between treatment response and miRNA levels and circadian rhythm variables in euthymic bipolar patients, based on the fact that there may be a biological marker of both diagnosis and treatment response in BD and to find this subgroup sensitive to treatment.

Materials and Methods: 66 patients with BD, euthymic, lithium use and 66 healthy controls who met the exclusion and inclusion criteria were included in our study. 15 miRNA levels (Mir-15b, Mir-34a, Mir-124, Mir-132, Mir-134, Mir-137, Mir-152, Mir-155, Mir-206, Mir-221, Mir-499a, Mir-607, Mir-633, Mir-652, Let-7g) were examined with plasma obtained from blood taken from both patient and control groups. Sociodemographic data form, Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Young Mania Rating Scale (YMRS), Biological Rhythm Assessment Interview, Seasonal Departure Assessment Form (MGDF), Morningness Evenness Scale (SAI) and Lithium Response Scale (ALDA) was applied for both patient and control group. Both the patient-control group and the patient group who was compared according to their lithium response status compared according to sociodemographic data, miRNA levels and scale scores. Correlations between miRNA levels and clinical variables and scale scores were examined. ROC analysis and logistic regression were applied for the data obtained.

Results: When the miRNA levels of the sample were compared, it was found that the levels of mir-132, mir-134, mir-152, mir-607, mir-633, mir-652 were increased, and the levels of mir-15b, mir-155 were decreased compared to the controls. In the subsequent ROC analysis and multivariate logistic regression analysis, we found that the decrease in mir-15b and mir-155 levels and the increase in mir-134 and mir-652 levels were important in determining the risk of bipolar disease. When miRNA levels were compared according to lithium response (LY) status, we could not find a statistically significant finding between LY good and LY poor groups.

Conclusion: In the light of the findings of our study, it can be inferred that mir-134, mir-15b, mir-155 and mir-652 levels can be used as a screening test to distinguish bipolar patients from healthy controls. However, these findings need to be confirmed by other studies that also take into account the limitations of our study.

Although the miRNA levels we have selected do not show statistical differences in predicting lithium treatment response, we think that our findings will provide a basis for long-term follow-up studies with a larger sample by comparing miRNA levels before and after lithium treatment.

Keywords: microRNA, bipolar disorder, lithium response



EK-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2018/24

Toplantı Tarihi : 19.12.2018

Karar Sayısı 2018/454 S.Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Yavuz SELVİ'nin "Bireysel Sirkadiyen Ritim ve MiRNA Düzeyi Farklılıkları ile Duygudurum Bozuklukları Arasındaki İlişki" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 10.12.2018 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof.Dr.Yavuz SELVİ'nin "Bireysel Sirkadiyen Ritim ve MiRNA Düzeyi Farklılıkları ile Duygudurum Bozuklukları Arasındaki İlişki" adlı araştırmasının kabulüne oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR
19/12/2018

S.Selcen ÇELİK
Sekreteryas

EK-2: Bilgilendirilmiş Onam Formu

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ *

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI):

Bireysel Sirkadiyen Ritim ve MiRNA Düzeyi Farklılıkları ile
Duygudurum Bozuklukları Arasındaki İlişki

Gönüllünün Baş Harfleri << >>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?:

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalanmanız için size bu “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir.

Aynı şekilde, çalışmayı yürüten Doktor (“Çalışma Doktoru”) çalışmaya katılımınızın devam etmesinin sizin yararınıza olmadığına karar verebilir ve çalışmadan çıkarılabilirsiniz.

Çalışmadan çıkarılmanız; çalışmaya katılmaya uygunluk kriterlerine artık uymamanız veya herhangi bir şekilde sağlığınızın riske girmesi nedeniyle, doktorunuzun çalışmada yer almanızı durdurmaya karar vermesi durumunda veya araştırmacılar sizinle artık temasa geçemediği durumlarda söz konusu olacaktır.

CALIşMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

Bipolar (iki uçlu) bozukluk, ortaya çıkmasında çevresel ve bünyesel (genetik) faktörlerin rol oynadığı karmaşık bir hastalıktır. Kimlerin tedaviye iyi yanıt verdiğine yönelik göstergelerden biri iç ritm olarak adlandırılan sirkadyen ritimdir. Sirkadyen ritim 24 saatlik zaman diliminde aydınlık-karanlık çevre döngüsüne tepki olarak meydana gelen biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal değişkenler olarak tanımlanır. Uyku-uyanıklık döngüsü, hormon salınımı, vücut ısısı ve diğer önemli bedensel işlevleri etkileyebilir.

Bipolar bozukluk hastalığının genetik bir yönünün olduğu uzun zamandır biliniyor. Biz de bu çalışma ile sizin gibi bipolar (iki uçlu) bozukluk hastalığı olanlarda bipolar bozukluk ile ilişkilendirilen onbeş mikroRNA (mir-34a, mir-134, mir-221, mir-206, mir-156, mir-652, mir-132, mir-499a, mir-633, mir-607, let-7g, mir-30e, mir-195, mir-152, mir-155)'nın farklı özelliklerini ve bunun uyku uyanıklık düzeni ile ilişkisini araştırmayı amaçlıyoruz. Bu sayede kimlerin iyi tedavi edileceğini vakit kaybetmeksizin anlayarak, doğru ve güvenilir tedavi uygulamalarına olanak sağlamayı hedefliyoruz.

Siz bipolar (iki uçlu) bozukluğunuz olduğu için bu çalışmaya seçildiniz. Sizin gibi yaklaşık 75 gönüllü hasta bu çalışmaya katılacaktır.

CALIşMA İşLEMLERİ:

Çalışmanın başında hastalık özelliklerinizin ve uyku uyanıklık düzeni ile mevsimin ruh haliniz üzerine etkisinin incelenmesine yönelik test puanlarınız dosyanızdan öğrenilip not edilecektir, ayaktan poliklinik takibi içerisinde genel klinik değerlendirmeniz için zaten yapılacak olan kan alma işlemi sırasında bir tüp kan alınarak seçilen onbeş mikroRNA'nın tespiti için bir tüp kan alınacaktır. Kan alma işlemi, kan alma ünitesinde, uzman hemşire tarafından gerçekleştirilecektir. Uygun kolunuza turnike bağlanacak ve uygun damarınızdan kan alınacaktır. Kan alma işlemi Vacutainer adını verdiğimiz ve tüm kan alınan hastalara uygulanan bir sistem ile olacaktır. Bu sayede sadece iğnenin damara girdiği anda hafif bir acı hissedeceksiniz. Ayrıca iğne damardan çıkarıldıktan sonra hemşirenin tavsiyesi doğrultusunda parmağınızı 2-3 dakika kan alınan damar üzerine basarak kanamanın devam etmesini ve kolunuzun morarmasını da önlemiş olacaksınız. İsteğiniz dışında kendinize ait herhangi bir bireysel veri paylaşımı yapılmayacaktır.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Kan örnekleri için açlık durumunda (aç karnına) olmanız gerekmektedir. (su dışında başka hiçbir yiyecek ve içeceğin tüketilmemesi gerekmektedir.) Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığınız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Kan alınma işlemi sırasında baş dönmesi, göz kararması veya bulantı gibi şikayetleriniz olabilir. Bu şikayetler geçici olup kan alma işlemi sonrası hemen ayağa kalkmayıp 5-10 dakika dinlenme ile geçecektir. Tıbbi müdahale gerektiği takdirde sizden herhangi bir ücret talep edilmeksizin gerekli tıbbi destek araştırma doktorunuz tarafından sağlanacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Bu çalışmadan elde edeceğimiz bilgilerle Türk toplumunda bipolar (iki uçlu) bozukluğu olan hastalarda belirlenen onbeş mikroRNA arasındaki ilişki saptanacak ve bipolar (iki uçlu) bozukluk için ileride geliştirilebilecek farklı tanı araçlarının ve tedavilerin belirlenmesi için bir altyapı sağlanmış olacaktır. Ayrıca değerlendirme sonucu talep edildiğinde katılımcı ile sözel olarak paylaşılacak olup, ölçek kayıtlarından elde edilecek niceliksel veriler hakkında geribildirim yapılacaktır.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu

tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabilirim bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmanız size ek bir maliyeti yoktur. Ayrıca size ek bir ödeme yapılmayacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (“Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, ayrıca çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuzdan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen gerekirse doktorunuzla görüşünüz.

Eğer onayınızdan vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SONUNDA BANA BİLGİ VERİLECEK Mİ?

Talep ettiğinizde değerlendirme sonuçlarınız sözel olarak sizinle paylaşılacak olup, ölçeklerden elde edilecek niceliksel veriler hakkında size geribildirim yapılacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER

Prof. Dr. Yavuz Selvi: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği KONYA adresinden veya 0 332 224 39 81 numaralı telefondan başvurabilirsiniz

Doç. Dr. Kürşat Altınbaş: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği KONYA adresinden veya 0 332 224 39 81 numaralı telefondan başvurabilirsiniz

Araş. Gör. Dr. Rukiye Tekdemir: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği KONYA adresinden veya 0 332 224 40 24 numaralı telefondan başvurabilirsiniz

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi tedavim hakkındaki bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir. Alınan kan örneğimin aşağıdaki koşullarda kullanılmasına izin veriyorum. (Aşağıdaki şıklardan yalnız birini seçiniz)

- ☐ Tarafımdan alınan kan örneğinin yalnızca bu çalışma için kullanımını onaylıyorum. İleride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
- ☐ Tarafımdan alınan kan örneğinin yalnızca bu çalışma için kullanımını onaylıyorum. İleride yapılması olası diğer çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

- ☐ Tarafımdan alınan kan örneğinin araştırma konusu ile bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum. Ancak, farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- ☐ Tarafımdan alınan kan örneğinin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum. Gelecekte yapılması olası her türlü genetik çalışmada da isimsizleştirilerek kullanılmasını onaylıyorum.

Hastanın adresi :

Hastanın telefonu :

Hastanın Adı Soyadı :

İmzası

Tarih

Vasinin Adı Soyadı :

İmzası

Tarih

Vasinin adresi ve telefonu :

Rıza alım işlemine başından

Sonuna kadar tanıklık eden

Adı Soyadı Görevi

İmzası

Tarih

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı Soyadı

İmzası

Tarih

*** Açıklamalar hastanın anlayabileceği açıklıkta ve teknik terimlerden uzak bir şekilde belirtilmelidir.**

EK-3:Sosyo-demografik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFI VERİ FORMU

Adı-Soyadı:

Cinsiyet: 1) Kadın

2)

Erkek

Doğum tarihi(gg/aa/yyyy):

Medeni Durum: 1) Evli

2) Bekar

3) Dul/Ayrı Yaşıyor

Toplam öğrenim yılı:.....yıl

Tanı: 1) Bipolar I

2) Bipolar II

3) Bipolar, Diğer

99) Kontrol

Kullandığı ilaçlar, dozları ve serum lityum düzeyleri:

.....

.....

.....

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:.....yıl

Ötimide geçirilen süre:.....hafta

Toplam geçirilmiş episod sayısı

1) manik/hipomanik

2).....depresif

3).....karma

depresyon 4) karma mani

En son geçirilmiş episodun türü:

1).....manik/hipomanik

2).....depresif

3).....karma

En son geçirilmiş episodun süresi:.....hafta

İlk episod türü:

1) Mani/hipomani

2) Depresyon

3) Karma

depresyon 4)karma mani 9)Belirlenemeyen

Hastanın ilk episoduyla bipolar bozukluk tanısı alması arasında geçen

zaman:..... (hafta)

Hastalık başlangıcından lityum başlanana dek geçen zaman:..... (hafta)

Ek tıbbi hastalık / durum (obesite gibi) varlığı (Lüten var olan durumu yazınız sonra gruplandırılacaktır);

Birinci ve ikinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık öyküsü:

Eğer ailede bipolar bozukluk varsa onun hangi ilaca yanıt verdiği:

Sabahçılık-Akşamcılık Ölçeği Puanı:

Mevsimsel Gidiş Değerlendirme Formu Toplam Puanı:

miRNA düzeyleri:

mir-34a:

mir-134:

mir-221:

mir-206:

mir-156:

mir-652:

mir-132:

mir-499a:

mir-633:

mir-607:

let-7g:

mir-30e:

mir-195:

mir-152:

mir-155.

EK 4: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

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 bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve 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 suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar 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 davranışlar sergiliyor.
- 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 yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra 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 zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)

- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Reterdasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

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

9) Ajitasyon

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

10) Psişik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- İlmli
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin 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- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
- 2- Herhangi bir kesin şikayet 2 punla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

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

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

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
- 1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahatete ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
- 2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

EK 5: Young Mani Derecelendirme 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 güvenirlik 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-6: Lityum Yanıt Ölçeği

Lityum Tedavi Yanıt Ölçeği

İsim: _____ Tarih: _____

A Kriteri

A kriteri klinik iyileşme ve tedavi arasındaki ilişkiyi belirlemek için kullanılır. Puanlama, doz ve süre yönünden yeterli tedavi sürecine karşılık gelmelidir. Hastalık aktivitesi sıklık, şiddet ve atak süresi ile değerlendirilmelidir.

10= Tam yanıt, yeterli tedavi sırasında nüks yok, rezidüel semptom yok, tam fonksiyonel iyileşme

9= Çok iyi yanıt, nüks yok, fakat hastanın herhangi bir müdahale gerektirmeyen minimal rezidüel semptomu var (geçici anksiyete, uyku bozukluğu, disfori, irritabilite)

8= Çok iyi yanıt, hastalık aktivitesi %90'dan daha fazla azalmış

7= İyi yanıt, hastalık aktivitesinde %80-90 azalma

6= İyi yanıt, hastalık aktivitesinde %65-80 azalma

5= Orta derecede yanıt, hastalık aktivitesinde %50-65 azalma

4= Orta derecede iyileşme, hastalık aktivitesinde %35-50 azalma

3= Ilımlı iyileşme, hastalık aktivitesinde %20-35 azalma

2= Hafif iyileşme, hastalık aktivitesinde %10-20 azalma

1= Minimal iyileşme, hastalık aktivitesinde %0-10 azalma

0= Değişiklik yok ya da kötüleşme

A Kriteri puanı: _____

B Kriteri

B Kriteri klinik iyileşme ve tedavi arasında nedensel bir ilişki olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Her madde 0,1 veya 2 puan olarak hesaplanır.

B1. Tedavisiz hastalık dönemi sayısı

0= 4 ya da daha fazla hastalık dönemi

1= 2 ya da 3 hastalık dönemi

2= 1 hastalık dönemi

B1:_____

İlaç:_____ **Değerlendirici**_____

B2. Tedavisiz hastalık dönemi sıklığı

0= Ortalama yüksek arası: hızlı döngülüyü içeren

1= Düşük, ortalama 3 ya da daha fazla yıl spontan remisyonlar

2= Sadece 1 dönem, nüks riski belirlenemiyor

B2:_____

B3. Tedavi süresi

0= 2 ya da daha fazla yıl

1= 1-2 yıl

2= 1 yıldan az

B3:_____

B4. Stabil dönem(ler)deki tedavi uyumu

0= Mükemmel, örneğin ilaç düzeyleri terapötik aralıkta

1= İyi, %80'den fazlası terapötik aralıkta

2= Zayıf, %80'den az terapötik aralıkta, tekrarlayan yetersiz tedavi

B4:_____

B5. Stabil dönemde ek ilaç kullanımı

0= Nadir, seyrek olarak uyku için ilaç kullanımı(haftada 1 veya daha az)

1= Koruma için düşük doz antidepresan ya da antipsikotik kullanımı veya uyku için uzun dönemli ilaç kullanımı

2= Uzun süreli veya sistematik antidepresan ya da antipsikotik kullanımı

B Kriterleri toplam puanı_____

Toplam ölçek puanı_____

(A'dan B'yi çıkararak hesaplanır)



EK 7: Mevsimsel Gidiş Değerlendirme Formu**MEVSİMSEL GİDİŞ DEĞERLENDİRME FORMU (MGDF)**

1. Aşağıdakiler mevsimlere göre ne düzeyde değişir?

	Değişmez (0)	Hafif (1)	İlımlı (2)	Belirgin (3)	Aşırı (4)
a)Uyku Miktarı					
b)Sosyal Yaşantı					
c)Mizaç(Genel Ruh Durumu)					
d)Kilo					
e)Enerji Düzeyi					
f)İştah Düzeyi					

2. Aşağıdaki sorularda, uygun aylar için bölümleri işaretleyiniz
(Bir veya birden fazla ay seçebilirsiniz).

	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Özel Ay YOK
A) En İyi Hissetme													
B) En Çok Kilo Alma													
C)En Çok Sosyal Yaşantı													
D)En Az Uyuma													
E)En Çok Yeme													
F)En Çok Kilo Verme													
G)En Az Sosyal Yaşantı													
H)En Kötü Hissetme													
I)En Az Yeme													
J)En Çok Uyuma													

3. Aşağıdaki puanlamayı kullanarak havaların sizi nasıl etkilediğini belirtiniz (her soru için yalnız “bir” seçeneği işaretleyiniz).

	-3	-2	-1	0	1	2	3
Soğuk Hava							
Sıcak Hava							
Nemli Hava							
Güneşli Hava							
Kuru Günler							
Gri Bulutlu Günler							
Uzun Günler							
Yüksek Polen Düzeyi							
Sisli Puslu Günler							
Kısa Günler							
Yağmurlu Günler							

Değerlendirme Puanlarının Anlamca Karşılıkları	
-3	Oldukça Kötü
-2	Kısmen Kötü/Yavaşlamış
-1	Hafifçe Kötü
0	Etkisiz
1	Mizaç ya da Enerji Düzeyini Hafifçe Artırır
2	Mizaç ya da Enerji Düzeyini Kısmen Artırır
3	Mizaç ya da Enerji Düzeyini Belirgin Şekilde Artırır

4. Bir yıl içinde kilonuz ne kadar değişir?

- a)0-1,5kg() b)2-3,5kg() c)4-5,5kg() d)6-7,5kg()
e)8-10kg() f)10kg’den fazla()

5. Her mevsimde, 24 saatlik bir günün yaklaşık olarak kaç saatinde uyursunuz (şekerleme, kestirme dahil)? Lütfen uygun sayıyı işaretleyiniz.

Kış

1...2...3...4...5...6...7...8...9...10...11...12...13...1
4...15...16...17...18...18’den fazla...

(21 Aralık-21

Mart) İlkbahar

1...2...3...4...5...6...7...8...9...10...11...12...13...1
4...15...16...17...18...18’den fazla...

(21Mart-20

Haziran) Yaz

1...2...3...4...5...6...7...8...9...10...11...12...13...1
4...15...16...17...18...18’den fazla...

(21 Haziran-20 Eylül)
Sonbahar

1...2...3...4...5...6...7...8...9...10...11...12...13...1
4...15...16...17...18...18'den fazla...

(21 Eylül-20 Aralık)



EK 8: Sabahlılık Akşamlılık Ölçeği

Turkish version of the MEQ

Ad ve soyadınız (baş harflerini yazabilirsiniz): Yaşınız:

Cinsiyetiniz: E() K() Tarih:

AÇIKLAMALAR

İnsanlar yaşam biçimleri, uyku-uyanıklık düzenleri ve gösterdikleri performansların zamanı bakımından “sabah tipi” ve “akşam tipi” şeklinde sınışandırılabilirler. 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. Bazı sorularda cevap olarak bir cetvel bulunmaktadır. Size doğru gelen seçeneği cetvel üzerinde ya da uygun sayıyı dikkate alarak işaretleyin.

SORULAR

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

05:00 06:30 07:45 09:45 11:00 12:00

<---5---> <---4---> <-----3-----> <---2---> <---1--->

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

20:00 21:00 22:15 24:30 01:45 03:00

<---5---> <---4---> <-----3-----> <---2---> <---1--->

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 hissedirim ()-> 3

Oldukça bağımlı hissedirim ()-> 2

Çok bağımlı hissedirim ()-> 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 hissedirim ()-> 2

Oldukça canlı hissedirim ()-> 3

Çok canlı hissedirim ()-> 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

1saatten daha az geç yatarım ()-> 3

1-2 saat daha geç yatarım()-> 2

2saatten daha fazla gecikirim ()-> 1

9. Biraz fiziksel egzersiz yapmaya karar verdiniz. Bir arkadaşınız 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. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleşebileceğini düşünürsünüz?

İyi bir şekilde gerçekleşeceğini düşünürüm ()-> 4

Orta derecede başarılı olurum()-> 3

Güç olacaktır ()-> 2

Çok güç olacaktır()-> 1

10. Uyku ihtiyacınızın artmasına bağlı olarak gün içinde saat kaç sularında kendinizi yorulmuş hissedersiniz?

08:00 09:00 10:15 12:45 14:00 15:00

<---5--->

<---4--->

<-----3----->

<---2--->

<---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 gerekmeyi 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. En iyi performansı elde etmeyi hedef alarak bunun ne düzeyde gerçekleşebileceğini düşünürsünüz?

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 çalışma saati olarak hangi saatleri seçerdiniz? 24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 16 19 20 21 22 23 24

Gece yarısı Öğleden sonra Gecede yarısı

<-----1-----><-----5-----><-----4-----><-----3-----><-----2----->

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

24 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 16 19 20 21 22 23 24

Gece yarısı Öğleden sonra Gecede yarısı

<-----1-----><-----5-----><-----4-----><-----3-----><-----2----->

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 tipi ()-> 6

Akşam tipinden daha ziyade sabah tipi ()-> 4

Sabah tipinden daha ziyade akşam tipi ()-> 2

Kesinlikle akşam tipi ()-> 0

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Rukiye Tekdemir

Doğum Tarihi ve Yeri: 15.11.1988/ MALATYA

Medeni Durumu: Evli

Adres: Beyhekim Mahallesi Büyükşehir Cad. Doğaşehir 2. Etap D4 blok. No:6
Selçuklu-KONYA

Telefon: 05303264995

E-mail: dr.rukiyetekdemir@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)

Görev Yerleri: Eylül 2014-Temmuz 2015 Çankırı 112 Acil Servis Hizmetleri
(Başhekimlik), Nisan 2016-Kasım 2020 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh
Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

Dernek Üyelikleri: Türkiye Psikiyatri Derneği

Yabancı Dil: İngilizce