

THE JOURNAL OF NEUROBEHAVIORAL SCIENCES

Volume-Cilt: 6

Issue Number-Sayı: 1 (Spring-Bahar)

Year-Yıl: 2019

NÖRODAVRANIŞ BİLİMLERİ DERGİSİ



JNBS Published by Üsküdar University



Volume-Cilt: 6
Issue Number-Sayı: 1 (Spring-Bahar)
Year-Yıl: 2019

Owner/Sahibi

On behalf of Üsküdar University / Üsküdar Üniversitesi adına
A. Furkan Tarhan

Editor in Chief/Baş Editör

Prof. Dr. Nevzat Tarhan

Co-Editor/Editör

Assoc. Prof. (Doç.) Dr. Cumhur Taş
Assoc. Prof. (Doç.) Dr. Gökben Hızlı Sayar
Assoc. Prof. (Doç.) Dr. Barış Metin

Publication Editor/Yazı İşleri Editörü

Bernis Sütçübaşı (İstanbul, Turkey)

Publication Assistant/ Yazı İşleri Asistanı

Cansu Çelik

Editorial Board/Yayın Kurulu

Prof. Dr. Tamer Demiralp (İstanbul, Turkey)
Prof. Dr. Ayşen Esen-Danacı (Manisa, Turkey)
Prof. Dr. Oğuz Karamustafalıoğlu (İstanbul, Turkey)
Prof. Dr. Muhsin Konuk (İstanbul, Turkey)
Prof. Dr. Mohammed Shoaib (Newcastle, UK)
Prof. Dr. Oğuz Tanrıdağ (İstanbul, Turkey)
Prof. Dr. Gyula Telegdy (Szeged, Hungary)
Assoc. Prof. Dr. Serhat Özekes (İstanbul, Turkey)
Assoc. Prof. Zubeyir Bayraktaroğlu (İstanbul, Turkey)
Assoc. Prof. Dr. Korkut Ulucan (İstanbul, Turkey)
Assoc. Prof. Dr. Gökben Hızlı Sayar (İstanbul, Turkey)

Asst. Prof. Dr. İlknur Dursun (İstanbul, Turkey)
Asst. Prof. Dr. Türker Ergüzel (İstanbul, Turkey)
Asst. Prof. Dr. Hulusi Kafaligonul (Ankara, Turkey)
Asst. Prof. Dr. Asil Özdoğru (İstanbul, Turkey)
Asst. Prof. Celal Salçini (İstanbul, Turkey)
Asst. Prof. Dr. Fatma Duygu Kaya-Yertutanol (İstanbul, Turkey)
Asst. Prof. Dr. Pınar Öz (İstanbul, Turkey)
Dr. Cenk Tek (New Haven, USA)
Dr. Oktay Kaplan (Berlin, Germany)
Dr. Elliot Clayton Brown (Baltimore, USA)
Dr. Cristina Gonzales (Bochum, Germany)

IT/Teknik Servis

Hakan Özdemir

Graphic Design/Grafik Tasarım

Bülent Tellan

Period/Periyot

Published every 4 months (in Autumn, Winter, Spring), distributed free of charge.
4 ayda 1 (Bahar-Güz-Kış) yayınlanır, ücretsiz dağıtılır.

Yönetim Yeri/Administrative Address

Altunizade Mah. Haluk Türksoy Sokak No: 14, 34662 Üsküdar/İstanbul
Bilgi Hattı/Contact: +90 216 400 22 22
Web: www.jnbs.org www.uskudar.edu.tr
e-mail: jnbs@uskudar.edu.tr

Printing office/Matbaa

G.M. Matbaacılık ve Tic. A.Ş.
100 Yıl Mah. MASSİT 1. Cad. No:88 Bağcılar / İstanbul
Phone: +90 212 629 00 24
Print Date/Baskı Tarihi: April-Nisan 2019

**The Journal of Neurobehavioral Sciences (JNBS) is a peer-reviewed open-access neuroscience journal without any publication fees.
Nöro davranış bilimleri dergisi hakemli, açık erişime sahip basım ücreti talep etmeksizin yayınlanan akademik bir nörobilim dergisidir.

**JNBS published both electronically and hard copy printed forms 3 times a year by Uskudar University.
JNBS hem elektronik hem de ciltli baskı olarak yılda 3 kez Üsküdar Üniversitesi tarafından yayınlanır.

**JNBS accepts articles written both in English and Turkish languages.
JNBS hem Türkçe hem de İngilizce dilinde makale kabul etmektedir.

ISSN:2149-1909

Volume-Cilt: 6
Issue Number-Sayı: 1 (Spring-Bahar)
Year-Yıl: 2019

JOURNAL OF NEUROBEHAVIORAL SCIENCES ADVISORY COMMITTEE

NÖRODAVRANIŞ BİLİMLERİ DERGİSİ DANIŞMA KURULU ÜYELERİ

Prof. Dr. Ercan ABAY, M.D.
Prof. Dr. Belma AĞAOĞLU, M.D.
Prof. Dr. M. Yücel AĞARGÜN, M.D.
Prof. Dr. Asena AKDEMİR, M.D.
Prof. Dr. Rüstem AŞKIN, M.D.
Prof. Dr. A. Tamer AKER, M.D.
Prof. Dr. Seçil AKSAYAN, Ph.D.
Prof. Dr. Nevzat ALKAN, M.D.
Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN, M.D.
Prof. Dr. Çiğdem ARIKAN, Ph.D.
Prof. Dr. Zehra ARIKAN, M.D.
Prof. Dr. Murad ATMACA, M.D.
Prof. Dr. Ayşe AVCI, M.D.
Prof. Dr. Ömer AYDEMİR, M.D.
Prof. Dr. Hamdullah AYDIN, M.D.
Prof. Dr. İbrahim BALCIOĞLU, M.D.
Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL, M.D.
Prof. Dr. Işın BARAL KULAKSIZOĞLU, M.D.
Prof. Dr. Mustafa BAŞTÜRK, M.D.
Prof. Dr. Meral BERKEM, M.D.
Prof. Dr. Oğuz BERKSUN, M.D.
Prof. Dr. Lütfullah BEŞİROĞLU, M.D.
Assoc. Dr. Başar BİLGİÇ, M.D.
Prof. Dr. Ayşe BİNGÖL, M.D.
Assoc. Prof. Özlem BOZO, Ph.D.
Prof. Dr. Işıl BULUT, M.D.
Prof. Dr. Güler CİMETE, Ph.D.
Prof. Dr. Can CİMİLLİ, M.D.
Prof. Dr. Behçet COŞAR, M.D.
Prof. Dr. Selma DOĞAN, Ph.D.
Assoc. Prof. Sultan DOĞAN, M.D.
Prof. Dr. Ayşegül DURAK BATIGÜN, Ph.D.
Prof. Dr. Alaaddin DURAN, M.D.
Prof. Dr. Hayriye ELBİ, M.D.
Prof. Dr. Arif Aktuğ ERTEKİN, M.D.
Prof. Dr. Ertuğrul EŞEL, M.D.
Assoc. Prof. Cüneyt EVREN, M.D.
Assoc. Prof. Ayten ERDOĞAN, M.D.
Prof. Dr. Erol GÖKA, M.D.
Prof. Dr. Selahattin GÜLTEKİN, Ph.D.

Prof. Dr. Hakan GÜRVİT, M.D.
Prof. Dr. Haşmet HANOĞLU, M.D.
Assoc. Prof. Lütfü HANOĞLU, M.D.
Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU, M.D.
Assist. Prof. Nüket İŞİTEN, M.D.
Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU, M.D.
Prof. Dr. Gülten KAPTAN, Ph.D.
Assoc. Prof. Işık KARAKAYA, M.D.
Assoc. Prof. Gökşin KARAMAN, M.D.
Prof. Dr. Nuray KARANCI, Ph.D.
Prof. Dr. Selçuk KIRLI, M.D.
Prof. Dr. İsmet KIRPINAR, M.D.
Prof. Dr. Faruk KOCACIK, Ph.D.
Prof. Dr. Barış KORKMAZ, M.D.
Prof. Dr. Nesim KUĞU, M.D.
Assoc. Prof. Fulya MANER, M.D.
Prof. Dr. Adnan ÖMERUSTAOĞLU, Ph.D.
Prof. Dr. Ayşe ÖZCAN, Ph.D.
Prof. Dr. Esra SAĞLAM, Ph.D.
Prof. Dr. Sefa SAYGILI, M.D.
Prof. Dr. Z. Bengi SEMERCİ, M.D.
Prof. Haldun SOYGÜR, M.D.
Prof. Dr. Mehmet Z. SUNGUR, M.D.
Prof. Dr. Ahmet Muhtar ŞENGÜL, M.D.
Prof. Dr. Lut TAMAM, M.D.
Prof. Dr. A. Ertan TEZCAN, M.D.
Assoc. Prof. Ahmet TİRYAKİ, M.D.
Prof. Dr. Metin TULGAR, Ph.D.
Prof. Dr. Tevfika TUNABOYLU İKİZ, Ph.D.
Assoc. Prof. Neşe TUNCER ELMACI, M.D.
Prof. Dr. Raşit TÜKEL, M.D.
Prof. Dr. Süheyla ÜNAL, M.D.
Prof. Dr. Erdal VARDAR, M.D.
Prof. Dr. Mustafa YILDIZ, M.D.
Assoc. Prof. Ayşe YOLGA TAHİROĞLU, M.D.
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL, M.D.
Prof. Dr. Mehmet ZELKA, Ph.D.

ABOUT THIS JOURNAL

The Journal of Neurobehavioral Sciences (JNBS) is a peer-reviewed open-access neuroscience journal without any publication fees. All editorial costs are sponsored by the Üsküdar University Publications and the Foundation of Human Values and Mental Health. Each issue of the Journal of Neurobehavioral Sciences is specially commissioned, and provides an overview of important areas of neuroscience from the molecular to the behavioral levels, delivering original articles, editorials, reviews and communications from leading researchers in that field.

JNBS is published electronically and in the printed form 3 times a year by Uskudar University.

The official language of JNBS is English. However, starting from 2017, our board agreed upon accepting selective turkish articles that make significant impact to the neuroscience literature. Therefore, we encourage researchers to also submit their articles written also in Turkish language. Our editorial office provide Turkish abstracts in addition to English for each article. Please visit our university webpage for instructions written in turkish language (<http://uskudar.edu.tr/tr/dergi/4/jnbs-dergileri>).

Aims & Scope

The scope of the journal is broad. It covers many disciplines and spans molecules (e.g., molecular neuroscience, biochemistry) through systems (e.g., neurophysiology, systems neuroscience) to behavior (e.g. cognitive neuroscience) and clinical aspects (e.g. psychopharmacology). The journal covers all aspects of neuroscience with an emphasis on translational psychiatry and psychology, as long as the goal is to delineate the neural mechanisms underlying normal or pathological behavior.

Preclinical and clinical studies are equally considered for publication. We also invite manuscripts on the methods of computational modeling of psychiatric and neurological disorders, and treatment outcome.

The journal has a special emphasis on psychiatric and neurological disorders.

However studies on normal human behavior are also considered. Studies on animals and technical notes must have clear relevance and applicability to human disease.

Case Reports that includes recent neuroscientific treatment or diagnosis methods are generally within the scope of JNBS.

Please see our editorial board section for information on specific sections.

In addition, the following two categories are further featured in JNBS:

- Mini-reviews that succinctly survey appropriate areas of current research or theory

- Commentaries that serve as vehicles for brief presentations of new theories, hypotheses, points of view, or critiques of current research

Papers will be selected on the basis of their methodology and negative results are strongly considered for publication.

The average time from submission to first decision is less than 30 days. Accepted articles are published online ahead of print in an average of 40 workdays, and articles are published in print 3-6 months after acceptance.

Please see our Guide for Authors for information on article submission. If you require any further information or help, please email us (jnbs@uskudar.edu.tr)

Editor-in-Chief: Nevzat Tarhan

Co-Editor: Cumhuriyet Taş, Gökben Hizli Sayar, Baris Metin

Publication Editor: Bernis Sütcübası

Publication Assistant: Cansu Çelik

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Instructions for Authors

Prior to submission, please carefully read and follow the submission guidelines entailed below. Manuscripts that do not conform to the submission guidelines may be returned without review.

Submission

Submit manuscripts electronically (.doc format with including all figures inside) via the online submission system of our website (www.jnbs.org or www.scopemed.org/?sec=gfa&jid=34).

Cumhur Taş, MD PhD
Co-Editor, Journal of Neurobehavioral Sciences
Department of Psychology

Üsküdar University
Altunizade Mh., Haluk Türksoy Sk No: 14,
İstanbul-Turkey

General correspondence may be directed to the Editor's Office.

In addition to postal addresses and telephone numbers, please supply electronic mail addresses and fax numbers, if available, for potential use by the editorial and production offices.

Masked Reviews

Masked reviews are optional and must be specifically requested in the cover letter accompanying the submission. For masked reviews, the manuscript must include a separate title page with the authors' names and affiliations, and these ought not to appear anywhere else in the manuscript.

Footnotes that identify the authors must be typed on a separate page.

Make every effort to see that the manuscript itself contains no clues to authors' identities. If your manuscript was mask reviewed, please ensure that the final version for production includes a byline and full author note for typesetting.

Types of Articles

Brief Reports, commentaries, case reports and mini-reviews must not exceed 4000 words in overall length. This limit includes all aspects of the manuscript (title page, abstract, text, references, tables, author notes and footnotes, appendices, figure captions) except figures. Brief Reports also may include a maximum of two figures.

For Brief Reports, the length limits are exact and must be strictly followed.

Regular Articles typically should not exceed 6000 words in overall length (excluding figures).

Reviews are published within regular issues of the JNBS and typically should not exceed.

10000 words (excluding figures)

Cover Letters

All cover letters must contain the following:

A statement that the material is original —if findings from the dataset have been previously published or are in other submitted articles, please include the following information:

*Is the present study a new analysis of previously analyzed data? If yes, please describe differences in analytic approach.

*Are some of the data used in the present study being analyzed for the first time? If yes, please identify data (constructs) that were not included in previously published or submitted manuscripts.

*Are there published or submitted papers from this data set that address related questions? If yes, please provide the citations, and describe the degree of overlap and the unique contributions of your submitted manuscript.

*The full postal and email address of the corresponding author;

*The complete telephone and fax numbers of the same;

*The proposed category under which the manuscript was submitted;

*A statement that the authors complied with APA ethical standards in the treatment of their participants and that the work was approved by the relevant Institutional

Review Board(s).

*Whether or not the manuscript has been or is posted on a web site;

*That APA style (Publication Manual, 6th edition) has been followed;

*The disclosure of any conflicts of interest with regard to the submitted work;

*A request for masked review, if desired, along with a statement ensuring that the manuscript was prepared in accordance with the guidelines above.

*Authors should also specify the overall word length of the manuscript (including all aspects of the manuscript, except figures) and indicate the number of tables, figures, and supplemental materials that are included.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Manuscript Preparation

Prepare manuscripts according to the Publication Manual of the American Psychological Association (6th edition).

Review APA's Checklist for Manuscript Submission before submitting your article. Double-space all copy. Other formatting instructions, as well as instructions on preparing tables, figures, references, metrics, and abstracts, appear in the Manual.

Below are additional instructions regarding the preparation of display equations and tables.

Display Equations

We strongly encourage you to use MathType (third-party software) or Equation

Editor 3.0 (built into pre-2007 versions of word) to construct your equations, rather than the equation support that is built into Word 2007 and Word 2010. Equations composed with the built-in Word 2007/Word 2010 equation support are converted to low-resolution graphics when they enter the production process and must be rekeyed by the typesetter, which may introduce errors.

To construct your equations with MathType or Equation Editor 3.0:

Go to the Text section of the Insert tab and select Object.

Select MathType or Equation Editor 3.0 in the drop-down menu.

If you have an equation that has already been produced using Microsoft Word 2007 or 2010 and you have access to the full version of MathType 6.5 or later, you can convert this equation to MathType by clicking on MathType Insert Equation. Copy the equation from Microsoft Word and paste it into the MathType box. Verify that your equation is correct, click File, and then click Update. Your equation has now been inserted into your Word file as a MathType Equation.

Use Equation Editor 3.0 or MathType only for equations or for formulas that cannot be produced as word text using the Times or Symbol font.

Tables

Use Word's Insert Table function when you create tables. Using spaces or tabs in your table will create problems when the table is typeset and may result in errors.

Abstract and Keywords

All manuscripts must include an English abstract containing a maximum of 250 words typed on a separate

page. After the abstract, please supply up to five keywords or brief phrases. For the Turkish native speakers JNBS also requires a Turkish version of the abstract and keywords. However this rule does not apply to non-native speakers and our translation office will include the Turkish abstract free of charge.

References

List references in alphabetical order. Each listed reference should be cited in text (Name, year style), and each text citation should be listed in the References section.

In-text Citations

- For two or fewer authors, list all author names (e.g. Brown & Taş, 2013). For three or more authors, abbreviate with 'first author' et al. (e.g. Uzbay et al., 2005).

- Multiple references to the same item should be separated with a semicolon (;) and ordered chronologically. References by the same author in the same year should be differentiated by letters (Smith, 2001a; Smith, 2001b).

- Cite articles that have been accepted for publication as 'in press', include in the reference list.

- Cite unpublished work, work in preparation, or work under review as 'unpublished data' using the author's initials and surname in the text only; do not include in the reference section

The Reference Section:

- Journal Article:

Hughes, G., Desantis, A., & Waszak, F. (2013). Mechanisms of intentional binding and sensory attenuation: The role of temporal prediction, temporal control, identity prediction, and motor prediction. *Psychological Bulletin*, 139, 133–151. <http://dx.doi.org/10.1037/a0028566>

- Authored Book:

Rogers, T. T., & McClelland, J. L. (2004). *Semantic cognition: A parallel distributed processing approach*. Cambridge, MA: MIT Press.

- Chapter in an Edited Book:

Gill, M. J. & Sypher, B. D. (2009). Workplace incivility and organizational trust.

In P. Lutgen-Sandvik & B. D. Sypher (Eds.), *Destructive organizational communication: Processes, consequences, and constructive ways of organizing* (pp. 53–73). New York, NY: Taylor & Francis.

Figures

Graphics files are welcome if supplied as Tiff, EPS, or PowerPoint files. Multipanel figures (i.e., figures with parts labeled a, b, c, d, etc.) should be assembled into one file.

The minimum line weight for line art is 0.5 point for optimal printing.

PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE STATEMENT (ETHICAL GUIDELINES FOR PUBLICATION)

The publication of an article in the peer-reviewed journal JNBS is an essential building block in the development of a coherent and respected network of knowledge. It is a direct reflection of the quality of the work of the authors and the institutions that support them. Peer-reviewed articles support and embody the scientific method. It is therefore important to agree upon standards of expected ethical behaviour for all parties involved in the act of publishing: the author, the journal editor, the peer reviewer, the publisher and the society of society-owned or sponsored journals.

Üsküdar University, as publisher of the journal, takes its duties of guardianship over all stages of publishing extremely seriously and we recognise our ethical and other responsibilities.

We are committed to ensuring that advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions. In addition, Editorial Board will assist in communications with other journals and/or publishers where this is useful to editors. Finally, we are working closely with other publishers and industry associations to set standards for best practices on ethical matters, errors and retractions - and are prepared to provide specialized legal review and counsel if necessary.

Duties of authors

(These guidelines are based on existing COPE's Best Practice Guidelines for Journal Editors.)

Reporting standards

Authors of reports of original research should present an accurate account of the work performed as well as an objective discussion of its significance. Underlying data should be represented accurately in the paper. A paper should contain sufficient detail and references to permit others to replicate the work. Fraudulent or knowingly inaccurate statements constitute unethical behavior and are unacceptable. Review and professional publication articles should also be accurate and objective, and editorial 'opinion' works should be clearly identified as such.

Authors are required to state in writing that they have complied with the Declaration of Helsinki Research Ethics in the treatment of their sample, human or animal, or to describe the details of treatment.

Data access and retention

Authors may be asked to provide the raw data in connection with a paper for editorial review, and should be prepared to provide public access to such data (consistent with the ALPSP-STM Statement on Data and Databases), if practicable, and should in any event be prepared to retain such data for a reasonable time after publication.

Originality and plagiarism

The authors should ensure that they have written entirely original works, and if the authors have used the work and/or words of others, that this has been appropriately cited or quoted.

Plagiarism takes many forms, from 'passing off' another's paper as the author's own paper, to copying or paraphrasing substantial parts of another's paper (without attribution), to claiming results from research conducted by others. Plagiarism in all its forms constitutes unethical publishing behavior and is unacceptable.

Multiple, redundant or concurrent publication

An author should not in general publish manuscripts describing essentially the same research in more than one journal or primary publication. Submitting the same manuscript to more than one journal concurrently constitutes unethical publishing behavior and is unacceptable.

In general, an author should not submit for consideration in another journal a previously published paper. Publication of some kinds of articles (e.g. clinical guidelines, translations) in more than one journal is sometimes justifiable, provided certain conditions are met. The authors and editors of the journals concerned must agree to the secondary publication, which must reflect the same data and interpretation of the primary document. The primary reference must be cited in the secondary publication. Further detail on acceptable forms of secondary publication can be found at www.icmje.org.

Acknowledgement of sources

Proper acknowledgment of the work of others must always be given. Authors should cite publications that have been influential in determining the nature of the reported work. Information obtained privately, as in conversation, correspondence, or discussion with third parties, must not be used or reported

without explicit, written permission from the source. Information obtained in the course of confidential services, such as refereeing manuscripts or grant applications, must not be used without the explicit written permission of the author of the work involved in these services.

Authorship of the paper

Authorship should be limited to those who have made a significant contribution to the conception, design, execution, or interpretation of the reported study. All those who have made significant contributions should be listed as co-authors. Where there are others who have participated in certain substantive aspects of the research project, they should be acknowledged or listed as contributors.

The corresponding author should ensure that all appropriate co-authors and no inappropriate co-authors are included on the paper, and that all co-authors have seen and approved the final version of the paper and have agreed to its submission for publication.

Hazards and human or animal subjects

If the work involves chemicals, procedures or equipment that have any unusual hazards inherent in their use, the author must clearly identify these in the manuscript. If the work involves the use of animal or human subjects, the author should ensure that the manuscript contains a statement that all procedures were performed in compliance with relevant laws and institutional guidelines and that the appropriate institutional committee(s) has approved them. Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed.

Examples of potential conflicts of interest which should be disclosed include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other

funding. Potential conflicts of interest should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

Duties of editors

(These guidelines are based on existing COPE's Best Practice Guidelines for Journal Editors.)

Publication decisions

The editor of a peer-reviewed journal is responsible for deciding which of the articles submitted to the journal should be published, often working in conjunction with the relevant society (for society-owned or sponsored journals). The validation of the work in question and its importance to researchers and readers must always drive such decisions. The editor may be guided by the policies of the journal's editorial board and constrained by such legal requirements as shall then be in force regarding libel, copyright infringement and plagiarism. The editor may confer with other editors or reviewers (or society officers) in making this decision.

Fair play

An editor should evaluate manuscripts for their intellectual content without regard to race, gender, sexual orientation, religious belief, ethnic origin, citizenship, or political philosophy of the authors.

Confidentiality

The editor and any editorial staff must not disclose any information about a submitted manuscript to anyone other than the corresponding author, reviewers, potential reviewers, other editorial advisers, and the publisher, as appropriate.

Disclosure and conflicts of interest

Unpublished materials disclosed in a submitted manuscript must not be used

in an editor's own research without the express written consent of the author.

Privileged information or ideas obtained through peer review must be kept confidential and not used for personal advantage.

Editors should recuse themselves (i.e. should ask a co-editor, associate editor or other member of the editorial board instead to review and consider) from considering manuscripts in which they have conflicts of interest resulting from competitive, collaborative, or other relationships or connections with any of the authors, companies, or (possibly) institutions connected to the papers.

Editors should require all contributors to disclose relevant competing interests and publish corrections if competing interests are revealed after publication. If needed, other appropriate action should be taken, such as the publication of a retraction or expression of concern.

It should be ensured that the peer-review process for sponsored supplements is the same as that used for the main journal. Items in sponsored supplements should be accepted solely on the basis of academic merit and interest to readers and not be influenced by commercial considerations.

Non-peer reviewed sections of their journal should be clearly identified.

Involvement and cooperation in investigations

An editor should take reasonably responsive measures when ethical complaints have been presented concerning a submitted manuscript or published paper, in conjunction with the publisher (or society). Such measures will generally include contacting the author of the manuscript or paper and giving due consideration of the respective complaint or claims made, but may also include further communications to the relevant institutions and research bodies, and if the complaint is upheld, the publication of a correction, retraction, expression of concern, or other note, as may be relevant. Every reported act of unethical publishing behavior must be looked into, even if it is discovered years after publication.

Duties of reviewers

(These guidelines are based on existing COPE's Best Practice Guidelines for Journal Editors.)

Contribution to editorial decisions

Peer review assists the editor in making editorial decisions and through

the editorial communications with the author may also assist the author in improving the paper. Peer review is an essential component of formal scholarly communication, and lies at the heart of the scientific method. JNBS shares the view of many that all scholars who wish to contribute to publications have an obligation to do a fair share of reviewing.

Promptness

Any selected referee who feels unqualified to review the research reported in a manuscript or knows that its prompt review will be impossible should notify the editor and excuse himself from the review process.

Confidentiality

Any manuscripts received for review must be treated as confidential documents. They must not be shown to or discussed with others except as authorized by the editor.

Standards of objectivity

Reviews should be conducted objectively. Personal criticism of the author is inappropriate. Referees should express their views clearly with supporting arguments.

Acknowledgement of sources

Reviewers should identify relevant published work that has not been cited by the authors. Any statement that an observation, derivation, or argument had been previously reported should be accompanied by the relevant citation. A reviewer should also call to the editor's attention any substantial similarity or overlap between the manuscript under consideration and any other published paper of which they have personal knowledge.

Disclosure and conflict of interest

Unpublished materials disclosed in a submitted manuscript must not be used in a reviewer's own research without the express written consent of the author. Privileged information or ideas obtained through peer review must be kept confidential and not used for personal advantage. Reviewers should not consider manuscripts in which they have conflicts of interest resulting from competitive, collaborative, or other relationships or connections with any of the authors, companies, or institutions connected to the papers.

CONTENTS
İÇİNDEKİLER

- II JOURNAL OF NEUROBEHAVIORAL SCIENCES ADVISORY COMMITTEE
 III ABOUT THIS JOURNAL
 IV INTRUCTIONS FOR AUTHORS
 VI PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE STATEMENT (ETHICAL GUIDELINES FOR PUBLICATION)

ORIGINAL ARTICLE-ARAŞTIRMA

- 1 ANTİDEPRESAN TEDAVİ SİRAŞINDA ORTAYA ÇIKAN MANİ VAKALARININ BİRİNCİ DERECEDE AKRABALARINDA BİPOLAR BOZUKLUK SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI
Oğuz Tan
- 6 AUTISTIC SYMPTOMS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER
Esra Kaya Bozkurt, Mustafa Çelik, Aysun Kalenderoğlu, Ali Kuştepe, Mehmet Hamdi Örü, Şükrü Uguz
- 12 THE EXPERIMENTAL EFFECTS OF ACUTE EXERCISE INTENSITY ON EPISODIC MEMORY AND WORKING MEMORY FUNCTION
Brianna Tillman, Paul D. Loprinzi
- 21 THE EVALUATION OF CAREGIVER BURDEN OF ELDERLY PSYCHIATRIC PATIENTS
Murat Eren Özen, Mehmet Bertan Yılmaz
- 28 CAN COMORBID BIPOLAR DISORDER BE ASSOCIATED WITH ATYPICAL DEPRESSION IN PATIENTS WITH SOCIAL ANXIETY DISORDER?
Ava Şirin Tav, Tonguc Demir Berkol, Yusuf Ezel Yıldırım, Hanife Yılmaz Çengel, Zengibar Özarslan, Habib Erensoy
- 33 DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINDA YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER
Eylem Özten
- 39 SEXUAL PROBLEMS IN WOMEN WITH MAJOR DEPRESSION OR ANXIETY DISORDER
Tonguç Demir Berkol, Yusuf Ezel Yıldırım, Ava Şirin Tav, Hanife Yılmaz Çengel, İlker Özyıldırım
- 44 COMPARISON OF PATIENTS WITH AND WITHOUT AGORAPHOBIA PANIC DISORDER AND THE CLINICAL EFFECT OF AGORAPHOBIA ON PANIC DISORDER
Tonguç Demir Berkol, Yusuf Ezel Yıldırım, Hanife Yılmaz Çengel, Ava Şirin Tav, Zengibar Özarslan, Habib Erensoy

REVIEW ARTICLE-DERLEME

- 49 DRAVET SENDROMUNDA SCN1A GENİ MUTASYONLARININ, HIPOKAMPAL NAV 1.1 SODYUM KANALLARI ÜZERİNE ETKİSİ
Hilal Doğançü, Belkis Atasever Arslan
- 54 AKSONAL TRANSPORTU ETKİLEYEN SİNYAL YOLAKLARI ÜZERİNDEN ALZHEİMER PATOLOJİSİNE KATILMASI MUHTEMEL OLAN MİKRORNA'LAR
Tuğçe Uzunoğlu, Belkis Atasever Arslan
- 62 PARKİNSON HASTALIĞINDA ALFA SİNÜKLEİN FİBRİLLERİNİN AKSONAL TRANSPORTU
Fatma Ceren Tunçel, Belkis Atasever Arslan

CASE REPORT-VAKA ÇALIŞMASI

- 67 TWO CASES OF SCHIZOPHRENIA; THE RELATIONSHIP BETWEEN CAVUM SEPTUM PELLUCIDUM AND CLINICAL COURSE
Yusuf Ezel Yıldırım, Engin Sert, Pınar Çetinay Aydın, Tonguc Demir Berkol, Sevilay Kunt
- 70 VARENICLINE SEIZURE: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW
Eyad al Nemer, Bandr Mzahir, Sharafaldeen Bin Nafisah
- 73 SYDENHAM KOREANIN AYRICI TANI VE TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU
Fatih Dağdelen

MINI REVIEW-KISA DERLEME

- 76 THE EFFECTS OF EXERCISE ON DENDRITIC SPINE DENSITY: IMPLICATIONS FOR EXERCISE-INDUCED MEMORY ENHANCEMENT
Paul D. Loprinzi

LETTER TO EDITOR-EDİTÖRE MEKTUP

- 80 THE NEUROBEHAVIORAL EFFECTS OF EXERCISE ON MEMORY FUNCTION DURING PREGNANCY
Paul D. Loprinzi

Year (Yıl) : 2019
Volume (Cilt) : 6
Issue Number (Sayı) : 1
Doi : 10.5455/JNBS.1540900897

Received/Geliş 30.09.2018
Accepted/Kabul 30.10.2018
JNBS, 2019, 6(1):1-5

Oğuz Tan: <https://orcid.org/0000-0002-8056-6244>

ANTİDEPRESAN TEDAVİ SIRASINDA ORTAYA ÇIKAN MANİ VAKALARININ BİRİNCİ DERECEDEN AKRABALARINDA BİPOLAR BOZUKLUK SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF BIPOLAR DISORDER PREVALENCE IN THE FIRST DEGREE RELATIVES OF CASES WITH MANIC SWITCH DURING AN ANTIDEPRESSANT TREATMENT

Oğuz Tan*

Öz

Antidepresan kullanırken maniye giren hastaların bipolar bozukluğa yatkınlık taşıyan kişiler oldukları savunulmakta, “bipolar III” olarak adlandırılan bir duygudurumu bozukluğu kategorisinin varlığından söz edilmektedir. Tanı sınıflama sistemlerine girmemiş bu kategorinin klinik geçerliliğinin kanıtlanması, duygudurumu bozukluklarına tanı ve tedavi yaklaşımını etkileyebilir. Bu hipotezi sınamak amacıyla unipolar depresyon nedeniyle antidepresan kullanırken maniye giren 24 vakanın 138 birinci dereceden akrabasında ve bipolar I bozukluğu olduğu belgelenmiş 24 kontrol deneğinin 135 birinci dereceden akrabasında bipolar I bozukluğu görülme sıklığı karşılaştırıldı. Vaka ve kontrol grupları arasında ailevi yüklülük açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Antidepresan kullanırken maniye giren unipolar depresyon hastalarının ailelerinde bipolar bozukluk sıklığının kontrollerden anlamlı farklılık göstermemesi, bu kişilerde bipolariteye genetik yatkınlık bulunduğunu desteklemektedir. Bulgularımız “yumuşak bipolarite” ve “bipolar III” kavramlarını doğrulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: bipolar bozukluk; depresyon; mani; antidepresan; kayma

Abstract

It is argued that those patients who switch to mania under antidepressant therapy are prone to bipolar disorder and that there is a category of mood disorders called as “bipolar III”. If clinical relevance of this category that is not included in official nosologies is testified, the diagnostic and therapeutic approach to mood disorders may change. To test this hypothesis, we screened for bipolar I disorder among 138 first-degree relatives of 24 patients who had switched to mania under antidepressant therapy because of unipolar depression, and then compared this figure with that among 135 first-degree relatives of 24 patients having documented bipolar I disorder. Regarding the frequency of bipolar I disorder within the family, we found no significant difference between the case and the control groups. The fact that the family history regarding bipolar I disorder among those who switched to mania under antidepressant therapy did not differ significantly from that among the control subjects suggest a genetic susceptibility to bipolarity among the cases. Our findings verify the concepts of “soft bipolarity” and “bipolar III”.

Keywords: bipolar disorder; depression; mania; antidepressants; switch

¹Feneryolu Health and Research Center, Uskudar University, İstanbul, Turkey

*Corresponding author: Uskudar University Feneryolu Health and Research Center E-mail: oguz.tan@uskudar.edu.tr

1. Giriş

Duygudurum bozukluklarının, yaklaşık 2500 yıldan beri insanoğlunun yakalandığı en sık hastalıklardan biri olduğu ileri sürülmektedir (Ruiz, 2000). Duygudurumu bozukluklarının insidansı, yani bir yılda ortaya çıkan yeni vaka oranı %0.01-%0.02 civarındadır (Eaton ve ark., 1989). Bunun %10-20'si mani, kalan büyük bölümü ise depresyondur. Antidepresan kullanan hastalarda maniye "kayma" (switch) sıkça bildirilmiştir (Howland, 1996). Bu vakaların bir kısmı daha önce manik veya hipomanik epizot geçirdiği bilinen hastalardır. Antidepresanların bipolar bozukluğu olan kişilerde mani riskini arttırdığı, siklus hızlanmasına yol açtığı lehindeki bulgular - tartışmalar bir ölçüde sürmekle birlikte- literatürde ağırlık kazanmıştır (Horowitz ve ark., 1993).

Daha önceden bilinen bipolar bozukluğu olmayan kişilerde de antidepresan kullanımı esnasında maniye kayma görülebilmektedir (Rudolph ve ark., 1996). Antidepresan kullanımı ile tetiklenen manik epizot uzun yıllardır araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Akiskal, geçmişte mani veya hipomani epizodu geçirmediği halde bipolar sınıfına dahil edilebilecek bir grup hasta tanımlamaktadır. Bunlar "fenotip" itibarıyla unipolar, ancak "yapısal" olarak bipolardırlar. Unipolar depresyon tanısı alanlardan ailelerinde bipolar bozukluk yüklülüğü olanlarda antidepresanla maniye kaymanın görece kolay olduğu belirtilmektedir. Bu hastalar bipolar III bozukluğu başlığı altında toplanmaktadır (Akiskal ve ark., 1999). Ancak şu problemin cevabı ise hâlâ açıklığa kavuşturulabilmiş değildir: Antidepresan kullanırken maniye kayanlarda, antidepresan kullanmalarına yol açan klinik tablo, acaba bir bipolar bozukluğun ilk epizodu mudur?

Bipolar bozukluğu olan probandların birinci dereceden akrabalarında yapılan çalışmalar, hastalığın ailevi özelliği olduğunu göstermektedir. Gershon ve arkadaşlarının çalışmasında (1982), bipolar bozukluğu olan kişilerin toplam 598 birinci dereceden akrabası taranmış; bunların %8'inde bipolar bozukluk, %14.9'unda unipolar depresif bozukluk tespit edilmiştir. Sadovnick ve arkadaşlarına ait çalışmada (1994), toplam 1102 birinci dereceden akrabanın %3.5'inde bipolar bozukluk, %5.7'sinde ünipolar depresif bozukluk tanımlanmıştır.

Amacımız, antidepresanların, sadece bipolar duygudurumu bozukluğuna yatkınlığı olan kişilerde mi maniye kaymaya yol açtığı sorusuna cevap aramaktır. Bu yüzden, majör depresif bozukluk nedeniyle antidepresan kullanırken manik epizot izlenen hastaların birinci dereceden akrabalarında bipolar bozukluk taraması yapılmıştır.

2. Yöntem ve Araçlar

Çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Nisan 1999 ile Mart 2001 arasında majör depresif epizot nedeniyle antidepresan tedavi altındayken hayatında ilk olarak manik epizot geçirdiği tespit edilen 24 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda tanısı konmuş majör depresif epizodun, hayatlarında geçirdikleri ilk depresif epizot olması gerekiyordu. Daha önce de depresif epizot geçirmiş olmalarını çalışma tasarımı açısından uygunsuz bulmadık. Önemli olan

antidepresan kullanırken geçirdikleri manik epizodun hayatlarındaki ilk manik epizot olmasıydı. Bunun için daha önce manik, karma özellikli veya hipomanik epizot geçirip geçirmediikleri hastanın kendisinden ve bir yakınından alınan öykü ile ve tıbbi kayıtlardan detaylıca incelendi. Psikotik özellikli depresyon öyküsü ve alkol- madde kullanım bozukluğu olanlar araştırmaya dâhil edilmedi. Bu hastalarla ve en az bir yakınıyla yapılan görüşme ile toplam 24 hastanın 138 birinci dereceden akrabasında bipolar I bozukluğu olup olmadığı soruşturuldu. Aile taraması yapılırken hastaya ve en az bir birinci dereceden akrabasına, ailede manik epizot kriterlerini hayatında en az bir kere karşılayan ve bu nedenle hastanede yataklı tedavi gören kişi olup olmadığını araştıran sorular soruldu. Bu yöntemin sakıncalarını gidermek için, soygeçmişte bipolar II bozukluğu ve siklotimik bozukluk soruşturması yapılmadı. Tanı koymak için DSM-IV kriterleri sorgulandı.

Kontrol grubu olarak aynı kurumda Şubat 2001 ile Mart 2001 arasında psikiyatri polikliniğine başvuran bipolar I bozukluğu tanılı 24 ardışık hasta çalışmaya alındı. Çalışmamız ailede hastalık taraması yapmak için dizayn edildiğinden, bu hastaların bipolar bozukluğu yeni ortaya çıkmış kişiler olup olmamasına dikkat edilmedi. Bu yüzden yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirme amacı da gütmedik. Bu kontrol deneklerinin toplam 135 birinci dereceden akrabasında bipolar I bozukluğu olup olmadığı, vakalarda kullanılan yöntemle araştırıldı.

Vaka ve kontrol grubu arasında değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Fisher'in kesin olasılık testini uyguladık. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değeri kullanıldı. Grup içi bağıntı incelemelerinde lojistik regresyon analizine başvuruldu.

3. Bulgular

Tablo 1'de vakalar ve kontroller yaş, cinsiyet ve ailede bipolar bozukluk hikâyesi açısından karşılaştırılmaktadır. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu. Vakalar ve kontroller arasında ailede bipolar bozukluk hikâyesi açısından da anlamlı farklılık bulunmadı. Vaka grubunda aile hikâyesi pozitif olan altı kişiden dördünün ailesinde bir, iki kişinin ailesinde iki kişide bipolar I bozukluğu bulunuyordu (toplam sekiz akraba). Ailevi yüklülüğü olan üç kontrolün ikisinin ailesinde bir, birinin ailesinde iki kişide bipolar bozukluk vardı (toplam dört akraba). Ailede bipolar I bozukluğu hikayesi olan akraba sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Çalışma gruplarında cinsiyet dağılımı incelendiğinde 24 vakadan 13'ünün erkek (%54.2) 11'inin kadın (%45.8), 24 kontrol deneğinden 14'ünün erkek (%58.3) 10'unun kadın (%41.7) olduğu saptandı. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.77$). Yaş ortalaması vaka grubunda 31.75 (aralık 16-55), kontrol grubunda 35.0 (aralık 17-59) idi. Vakaların birinci dereceden akrabalarının yaş ortalaması 45.61 (aralık 16-80), kontrollerin birinci dereceden akrabalarında yaş ortalaması 50.04 (aralık 16-84) idi. Vaka grubundaki 24 kişiden altısının (%25) birinci dereceden akrabalarında bipolar I bozukluğu hikayesi vardı. Kontrol grubundaki 24 kişiden üçünün (%12.5) birinci dereceden akrabalarında bipolar I bozukluk hikayesi alındı. İki grup arasında ailede

bipolar bozukluk hikayesi açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.26$).

Ailede bipolar I bozukluğu olan birinci dereceden akraba sayısına göre değerlendirme yapıldığında, vaka grubunda ailesinde hikayesi pozitif altı kişiden dördünün bipolar I bozukluğu olan birer tane akrabası vardı. Yine vaka grubundan iki kişinin ailesinde ikiye akraba bipolar I bozukluğu bulunuyordu. Kontrollerden ailevi yüklülüğü olan üç kişiden ikisinin ailesinde bipolar I bozukluğu tanımlı birer kişi, bir kişinin ailesinde ise bipolar I bozukluğu tanımlı iki kişi vardı. Ailede bipolar I bozukluğu hikayesi olan akraba sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.54$).

Tablo 1. Vakalar ve kontrollerin yaş, cinsiyet ve ailede BPB (bipolar bozukluk) hikâyesi açısından karşılaştırılması.

		Vakalar (n=24)	Kontroller (n=24)	İstatistik
Yaş ortalaması (aralık)		31.75 (16-55)	35.0 (17-59)	Hesaplanmadı ^a
Cinsiyet	Kadın	11 (%45.8)	10 (%41.7)	$p=0.77$
	Erkek	13 (%54.2)	14 (%58.3)	
Ailesinde BPB ¹ olanlar		6 (%25)	3 (%12.5)	$p=0.26$
Aile hikâyesi pozitif olanlarda BPL ¹ 'i akraba sayısı		8/6	4/3	$p=0.54$
Yaşa göre aile hikâyesi pozitif olanlar	<25	4/11 (%36.3)	1/5 (%20)	Vakalar: $r=-0.31^b$ Kontroller: $r=-0.12^b$
	25-40	2/7 (%32.6)	2/11 (%18.2)	
	>40	0/6 (%0)	0/8 (%0)	
Cinsiyete göre aile hikâyesi pozitif olanlar	Kadın	4/11 (%15.4)	1/10 (%10)	Vakalar: $r=-0.24^c$ Kontroller: $r=-0.06^c$
	Erkek	2/13 (%36.4)	2/14 (%14.3)	

¹BPB=bipolar bozukluk. ^a Çalışma tasarımı vakalarla kontrolleri yaş açısından eşleştirmeyi gerektirmediğinden, bu analiz yapılmadı. ^b Spearman korelasyonu. ^c Lojistik regresyon.

Vaka grubunda 25 yaşın altındaki 11 kişiden dördünde (%36.3), 25-40 yaş arasındaki yedi kişiden ikisinde (%32.6) aile hikâyesi pozitif (Tablo 1). Kırk yaşın üstündeki altı kişiden hiçbirinde aile hikâyesi pozitif değildi. Kontrol grubunda yaşı 25'in altında olan beş kişiden birinin (%20.0), yaşı 25-40 arasında olan 11 kişiden ikisinin (%18.2) ailesinde bipolar I bozukluğu olan birinci dereceden akrabaları vardı. Kontrol grubunda 40 yaşın üstündeki sekiz hastanın hiçbirinde aile hikâyesi pozitif değildi. Özellikle antidepresan kullanırken manik epizot geçiren grupta erken yaşta ailevi yüklülük daha belirgindi; ancak 24'er kişilik örneklemde, Spearman korelasyon katsayısına göre ne vakalarda ($r = -0.31$) ne de kontrollerde ($r = -0.12$) yaşla ailevi yüklülük arasında güçlü bir bağlantı saptanamadı.

Yaşla ailevi yüklülük arasındaki ilişki incelendiğinde vaka grubunda ailesinde bipolar I bozukluğu bulunan altı kişiden biri 16, biri 20, biri 22, biri 23, ikisi 33 yaşındaydı. Yirmi beş yaşın altındaki 11 kişiden dördünde (%36.3), 25-40 yaş arasındaki yedi kişiden ikisinde (%32.6) aile hikayesi pozitif. Kırk yaşın üstündeki altı kişiden hiçbirinde aile hikayesi pozitif değildi. Kontrol grubunda yaşı 25'in altında olan beş kişiden birinin (%20.0), yaşı

25-40 arasında olan 11 kişiden ikisinin (%18.2) ailesinde bipolar I bozukluğu olan birinci dereceden akrabaları vardı. Kontrol grubunda 40 yaşın üstündeki sekiz hastanın hiçbirinde aile hikayesi pozitif değildi. Özellikle antidepresan kullanırken manik epizot geçiren grupta erken yaşta ailevi yüklülük daha belirgindi. Aynı grupta 40 yaşın üzerindeki kişilerin hiçbirinin ailesinde bipolar I bozukluğu olan birinci dereceden akraba bulunmaması dikkat çekiyordu. Ancak 24 kişilik örneklemde, Spearman korelasyon katsayısına göre ne vakalarda ($r = -0.31$) ne de kontrollerde ($r = -0.12$) yaşla ailevi yüklülük arasında güçlü bir bağlantı saptanamadı.

Cinsiyetle ailevi yüklülük arasındaki ilişki incelendiğinde ise vaka grubunda 13 erkekten ikisinde (%15.4), 11 kadından dördünde (%36.4) aile hikâyesi pozitif (Tablo 1). Kontrol grubunda 14 erkekten ikisinin (%14.3), 10 kadından birinin (%10.0) ailesinde bipolar I bozukluğu olan birinci dereceden akrabaları vardı (Tablo 1). Vaka grubunda da kontrol grubunda da cinsiyetle ailevi yüklülük arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo 2. Vakaların maniye girdikleri sırada kullandıkları antidepresanlar.

Antidepresan	n
Venlafaksin	6
Fluoksetin	5
Mirtazapin	4
Fluvoksamin	3
Paroksetin	3
Sertralin	2
Amitriptilin	2
Sitalopram	1
İmipramin	1
Venlafaksin+mirtazapin	1
Venlafaksin+sertralin+mirtazapin	1

Tablo 2'de vakaların manik epizoda girdikleri sırada kullandıkları antidepresanlar görülmektedir. Yirmi iki hasta tek çeşit, iki hasta kombine antidepresan kullanıyordu. Bir hasta daha önce depresyon sebebiyle fluoksetin kullanmış, ancak mani gelişmemişti. Hâlbuki ikinci defa fluoksetin kullanırken maniye girmişti. Sitalopram kullandığı dönemde kayma yaşamayan bir hastada ise sertralin tedavisi uygulanırken manik epizot ortaya çıkmıştı. Sertralinle maniye girmeyen bir hasta da amitriptilinle maniye girmişti. Çalışmamızda hangi antidepresanın maniyle daha çok ilişkisi olduğunu belirlemek gibi bir amaç gütmemiştik. Nitekim çalışmamızın tasarımı da mani ve antidepresan ilaç ilişkisi konusunda herhangi bir çıkarımda bulunmayı mümkün kılmamaktadır.

Vakalar manik epizoda girdikleri sırada kullanılmakta olan antidepresanlardan altısı venlafaksin, beşi fluoksetin, dördü mirtazapin, üçü fluvoksamin, üçü paroksetin, , ikisi

sertralin, ikisi ainitriptilin, biri sitalopram, biri imipramindi. Bir hasta kombine olarak venlafaksin, mirtazapin ve sertralini hep birlikte; bir hasta da venlafaksin ve mirtazapini kombine kullanıyordu. Otuz üç yaşında kadın bir hasta daha önce depresyon sebebiyle fluoksetin kullanmış, ancak mani gelişmemişti. Hâlbuki ikinci defa fluoksetin kullanırken maniye girmişti. Sitalopram kullandığı dönemde kayma yaşamayan bir hastada ise sertralin tedavisi uygulanırken manik epizot ortaya çıkmıştı. Sertralinle maniye girmeyen bir hasta da amitriptilinle maniye girmişti. Çalışmamızda hangi antidepresanın maniyle daha çok ilişkisi olduğunu belirlemek gibi bir amaç gütmemiştik. Nitekim çalışmamızın tasarımı da mani ve antidepresan ilaç ilişkisi konusunda herhangi bir çıkarımda bulunmayı mümkün kılmamaktadır.

4. Tartışma

Çalışmamızın en önemli bulgusu, vaka grubuyla kontrol grubu arasında ailevi yüklülük açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasıdır ($p > 0.05$). Yani antidepresan kullanmaktayken maniye girenlerin ailelerinde bipolar I bozukluğunun sıklığı, belgelenmiş bipolar I bozukluğu olan probandların ailelerindeki benzerdi. Antidepresan kullanımı sırasında manik epizot geçiren 24 kişiden altısının, 24 kontrol deneğinin üçünün aile hikayesi pozitif. Hatta vaka grubunda ailevi yüklülük daha fazla görünüyordu. Ancak bu fazlalık istatistiki açıdan anlamlı değildi.

Çalışmada incelediğimiz vakaların geçirmiş oldukları majör depresif epizot, unipolar depresyon değil bipolar duygudurumu bozukluğunun ilk epizodu olabilir. Unipolar-bipolar ayrımının tedavi ve prognoz açısından büyük önemi vardır. Depresif başlangıçlı bipolar bozuklukların hızlı döngülü olma eğilimlerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Perugi ve ark., 2000) Bu vakalarda sıklıkla antidepresan kullanılmasının, bipolar duygudurum bozukluğun seyrinin kötüleşmesinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür.

Ghaemi ve arkadaşları (2000) ruh sağlığı uzmanı tarafından ilk olarak manik/hiponik tabloda görülen hastaların %37'sine daha önce unipolar depresyon tanısı konduğunu bulmuşlardır. Polikliniklerinde bir yıl içinde karşılaştıkları, duygudurum bozukluklarından birisinin tanısını almış 85 hastanın kartlarını incelemişler, hastalardan sistematik görüşmeyle hikaye almışlardır. Vardıkları sonuç, bipolar bozukluğun ilk prezante olduğunda gözden kaçma ihtimalinin %37 olduğudur. Bu şüphesiz büyük bir rakamdır. Antidepresanların sık kullanıldığı bu grupta seyirdeki kötüleşmeden antidepresan ilaçların sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Ghaemi ve arkadaşlarının çalışmasının handikapı, kontrol grubu içermemesidir.

Mac Queen ve arkadaşları (2000) bipolar bozuklukta epizot sayısı ile iyilik durumu ve işlevsellik arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, geçirilmiş depresyon sayısının daha güçlü bir prognoz belirleyicisi olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgu, depresif epizotla başlayan bipolar bozuklukların daha çok depresif epizotlarla gittiği bulgusuyla birleştirilince, tartıştığımız konunun önemi daha da iyi anlaşılmaktadır. Çünkü depresif başlangıçlı bipolar duygudurumu bozukluğunda sıkça kullanılan antidepresanlar, seyrin

kötüleştirmesinde rol oynuyor olabilir.

Bipolar bozukluğun tanısı kolay olmayan bir hastalık olduğu görülmektedir. Ancak tam atlandığı veya bipolaritenin kendisini sakladığı durumlarda gereksiz antidepresan kullanımının seyri kötüleştirir, tartıştığımız konunun ilgiyi hak ettiğini göstermektedir. Majör depresif bozukluk tanısı konularak antidepresan başlanan hastalarda, daha önce geçirilmiş hipomanik epizotların atlandığı ortaya atılmıştır (Manning ve ark., 1999). Depresyona yaklaşımda hastalığın seyrinin, mizacın ve aile hikâyesinin mutlaka dikkate alınması önerilmektedir.

Çalışmamızda dikkat çeken başka bir bulgu da, antidepresan kullanırken maniye girmiş grupta kadın ve erkek sayısının birbirine yakın olmasıydı. Bipolar bozukluğun kadın ve erkekte hemen hemen eşit sıklıkta görüldüğü bilinmektedir. Ancak majör depresif bozukluk kadınlarda 1.5-2 kat daha sıktır. Bu yüzden, antidepresan kullanma eğilimleri daha fazla olan kadınların vaka grubumuz içinde daha büyük bir oran oluşturmaları beklenebilirdi. Halbuki bu beklenti gerçekleşmemiştir. Bunun bir sebebi, erkeklerin ilaç yan etkisine daha hassas olmaları olabilir. Erkekler kadınlara kıyasla daha sık maniye kayabilir olabilirler. Nitekim bipolar bozukluğun erkeklerde, kadınlarla karşılaştırıldığında daha çok maniye seyrettiği belirtilmektedir (Ruiz, 2000).

Ailesinde afektif bozukluk hikayesi olan kişilerde bipolar bozukluk başlama yaşının anlamlı derecede daha küçük olduğu bulunmuştur (Johnson ve ark., 2000). Bizim çalışmamızda, 40 yaşın üzerindeki hastaların hiçbirinde aile hikayesi pozitif değildi. Halbuki 25 yaşından küçük 11 vakanın dördünde (%36.3), 25-40 yaş arasındaki yedi vakanın ikisinde (%32.6) aile hikayesi pozitif. Örneklem hacmimizin yeterli büyüklüğe ulaşmaması nedeniyle bu oranlar istatistiki anlamlılık sınırının altında kalmıştır. Ama literatürde yer alan veriler bulgularımızı desteklemektedir. Yapısal yatkınlığı olan hastalarda başlangıç yaşı daha erkendir.

Schürhoff ve arkadaşları da (2000) 210 bipolar hastada yaptıkları çalışmada erken başlangıçlı (18 yaşından önce başlayan) formu geç başlangıçlı (40 yaşından sonra başlayan) formu karşılaştırmışlar; erken başlangıçlı bipolar bozuklukta birinci dereceden akrabalar da bipolar bozukluk sıklığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada da geç başlangıçlı bipolar bozukluğun ailevi yatkınlığı olmayan kişilerde görülme ihtimalinin, erken başlangıçlı formu karşılaştırıldığında, daha yüksek olduğu görülmüştür. Schürhoff ve arkadaşlarının çalışmasının başlığı şudur: "Erken ve geç başlangıçlı bipolar bozukluklar: Manik-depresif hastalığın iki farklı formu mu?" Gerçekten de, bizim çalışmamız da dahil çeşitli çalışmalarda genç hastalarda ailevi yüklülük ön plandadır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı örneklem hacminin düşük olmasıdır. Daha fazla sayıda ve kontrolün inceleneyeceği çalışmalar konuyu daha fazla aydınlatacaktır. Başka bir kısıtlılık bütün akrabalarla yüz yüze görüşme yapılamamış olmasıdır. Ancak erişkin hastalarda yapılan aile çalışmalarında bu sık rastlanan bir problemdir. Biz sadece mani sebebiyle hastaneye yatmış akrabaları bipolar I bozukluk tanılı kabul ederek söz konusu kısıtlılığı hafifletmeye çalıştık.

5. Sonuç

Antidepresan tedavi sırasında manik kayma izlenen hastaların birinci dereceden akrabalarında bipolar I bozukluğu sıklığını araştırdığımız çalışmamızın en önemli bulgularından biri, vaka grubunda ailevi yüklülüğün kontrol grubundaki kadar belirgin olmasıydı. Bu durum, hastaların geçirdikleri depresyonun “unipolar” olma ihtimalini azaltmakta, depresif başlangıçlı bipolar bozukluğun ilk epizodu olma olasılığını güçlendirmektedir. Bulgularımız henüz sınıflama sistemlerine girmemiş “bipolar III” kategorisinin varlığını da desteklemektedir.

Kaynaklar:

Akiskal, Hagop S., and Olavo Pinto. “The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV.” *Psychiatric Clinics of North America* 22.3 (1999): 517-534.

Eaton, W. W., Kramer, M., Anthony, J. C., Dryman, A., Shapiro, S., & Locke, B. Z. (1989). The incidence of specific DIS/DSM-III mental disorders: data from the NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 79(2), 163-178.

Gershon, E. S., Hamovit, J., Guroff, J. J., Dibble, E., Leckman, J. F., Sceery, W., ... & Bunney, W. E. (1982). A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Archives of General Psychiatry*, 39(10), 1157-1167.

Ghaemi, S. N., Boiman, E. E., & Goodwin, F. K. (2000). Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*, 61(10).

Howland RH: Induction of mania with serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 16: 425-427, 1996.

Hurowitz, G. I., & Liebowitz, M. R. (1993). Antidepressant-induced rapid cycling: six case reports. *Journal of clinical psychopharmacology*.

Johnson, L., Andersson-Lundman, G., Åberg-Wistedt, A., & Mathé, A. A. (2000). Age of onset in affective disorder: its correlation with hereditary and psychosocial factors. *Journal of Affective Disorders*, 59(2), 139-148.

MacQueen, G. M., Young, L. T., Robb, J. C., Marriott, M., Cooke, R. G., & Joffe, R. T. (2000). Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(5), 374-381.

Manning, J. S., Haykal, R. F., & Akiskal, H. S. (1999). The role of bipolarity in depression in the family practice setting. *Psychiatric Clinics of North America*, 22(3), 689-703.

Perugi G., Micheli C., Akiskal H.S., Madam D., Socci C., Quilici C. (2000) Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: A systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 41: 13-18.

Rudolph, R. L., & Derivan, A. T. (1996). The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database. *Journal of clinical psychopharmacology*, 16(3), 54S-59S.

Ruiz, P. (2000). *Comprehensive textbook of psychiatry* (Vol. 1, pp. 938-950). B. J. Sadock, & V. A. Sadock (Eds.). Philadelphia: lippincott Williams & wilkins.

Sadovnick, A. D., Remick, R. A., Lam, R., Zis, A. P., Yee, I. M. L., Huggins, M. J., & Baird, P. A. (1994). Mood disorder service genetic database: Morbidity risks for mood disorders in 3,942 first-degree relatives of 671 index cases with single depression, recurrent depression, bipolar I, or bipolar II. *American journal of medical genetics*, 54(2), 132-140.

Schürhoff, F., Bellivier, F., Jouvent, R., Mouren-Simeoni, M. C., Bouvard, M., Allilaire, J. F., & Leboyer, M. (2000). Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness?. *Journal of affective disorders*, 58(3), 215-221.

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1541518052

Received/Geliş 06.11.2018
 Accepted/Kabul 05.03.2019
 JNBS, 2019, 6(1):6-11

Esra Kaya Bozkurt: <http://orcid.org/0000-0002-0663-7497>
 Mustafa Çelik: <http://orcid.org/0000-0003-4228-0445>
 Aysun Kalenderoğlu: <http://orcid.org/0000-0002-8216-8610>
 Ali Kuştepe: <http://orcid.org/0000-0001-9734-5360>
 Mehmet Hamdi Örü: <http://orcid.org/0000-0002-4154-0738>
 Şükrü Uğuz: <http://orcid.org/0000-0001-7940-2165>

AUTISTIC SYMPTOMS IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA OTİSTİK BELİRTİLER

Esra Kaya Bozkurt¹, Mustafa Çelik², Aysun Kalenderoğlu¹, Ali Kuştepe¹, Mehmet Hamdi Örü^{1*}, Şükrü Uğuz³

Abstract

The aim of this study is to detect the prevalence of autistic symptoms of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) using Autism Behavior Checklist (ABC). The sample of this study included 51 children (42 males, 9 females) at 8-18 ages diagnosed with ADHD in psychiatry and child psychiatry clinics of University Research and Education Hospital between 01/03/2016 - 31/05/2016 and 58 controls (48 males, 10 females) without ADHD with similar age, sex, and education features. Results showed higher results for children with ADHD in total ABC scale and all of its 5 subscales than children without ADHD ($p<0.001$). The rate of ADHD diagnosis in first degree relatives of children with ADHD was significantly higher than relatives of the control group ($p<0.001$). Another finding of the study was lower employment rate in the mothers of the ADHD children compared with the mothers of the control children ($p=0.023$). The most important finding of this study was that in the patient group, the score of the ABC scale and the score of each subscale were significantly higher than the control group. This conclusion suggests that children with ADHD may have symptoms that may disrupt social functions such as communication problems. It also points out that children with ADHD should be addressed in this respect too.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder; autistic symptoms; autism behavior checklist; ASD; ADHD

¹Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Servisi, Turkey

²Yüzümlü Hospital, İstanbul, Turkey

³Çağ University, Mersin, Turkey

*Corresponding author: Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Servisi, Zemin Kat. E-mail: mhorum@hotmail.com
 Mobile: 90 5382207558

Öz

Bu çalışmanın amacı, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) olan çocuklarda otistik belirtilerin yaygınlığının Otizm Davranış Kontrol Listesi (ABC) ile araştırılmasıdır. Araştırmanın örneklemini, Üniversitemiz Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri ve çocuk psikiyatri polikliniğine 01/03/2016- 31/05/2016 tarihleri arasında başvuran 8-18 yaş aralığındaki DEHB tanısı almış 42 erkek, 9 kız olmak üzere 51 kişi ve yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi bakımından benzer olan, DEHB olmayan 48 erkek, 10 kız olmak üzere 58 kişi oluşturmaktadır. Elde edilen bulgulara DEHB'li bireylerin ABC ölçeğinden almış oldukları toplam ölçek puanı ve alt ölçek puanları DEHB'li olmayan bireylere kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). DEHB'li bireylerin birinci derece akrabalarında DEHB görülme olasılığı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Elde edilen başka bir bulgu ise; çalışmamıza dâhil edilen DEHB'li çocukların annelerinin kontrol grubu annelerine kıyasla daha az çalıştığı tespit edilmiştir ($p=0.023$). Bu çalışmanın en önemli bulgusu hasta grubunda ABC ölçeğinin toplam puanı ve alt ölçeklerin her birinin puanının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmasıdır. Bu sonuç, DEHB'li çocuklarda iletişim sorunları gibi sosyal işlevleri bozabilecek belirtiler olabileceğini düşündürmektedir. DEHB'li çocukların bu açıdan da ele alınması gerektiğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; otistik belirtiler; otizm davranış kontrol listesi; ASB; DEHB

1. Introduction

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a common neurodevelopmental disorder that occurs in 3% to 5% of school-age children. It is found in every one of 20 children, or it can be stated theoretically that there is one child with ADHD in every class (Brown, 2000; Kara & Orum, 2018). Studies have shown that children with ADHD are more susceptible to anxiety disorders, mood disorders, and alcohol-substance use disorders (Torgersen et al., 2006; Ozen et al., 2018; Orum et al., 2018). At the same time, it was seen that children with ADHD had less self-esteem than their peers. Children with ADHD have been found to have problems with social relationships because they have low social skills. In addition to the lack of social skills, children with ADHD have been found to have difficulty coping with challenging life events (Babb et al., 2010; Schuck et al., 2018).

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurological deficit at the advanced level (Landa, 2007; Urbano et al., 2019). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5) defines ASD as persistent deficits in social communication and social interaction across multiple contexts, restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities (American Psychiatric Association, 2013). When children with ASD were compared with normal-growing children, it was seen that children with ASD experienced limitations in social interaction and cognitive development, had delays in language and motor development, had unusual characteristics, and had difficulty playing games appropriately (Landa, 2007).

ADHD and ASD are two disorders under the heading of neurodevelopmental disorders in DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Despite the fact that the ASD and ADHD differ in the core indications, there are many areas where the two disorders overlap. Studies conducted in recent years have reported an increased frequency of autistic symptoms in children with ADHD (Gradzinski et al., 2011; Kotte et al., 2013). ADHD symptoms were seen in 30-50% of children with ASD. Approximately two of three children with ADHD have ASD symptoms (Davis & Kollins, 2012). Attention deficit, lack of social skills, impulsivity, restlessness, and hyperactivity have been shown to be overlapping features for these two disorders (Wing et al., 2011; Miller et al. 2018). In addition, ADHD comorbid diagnoses were found to be

higher in children with ASD (Yoshida & Uchiyama, 2004).

The demonstration of similarities between ASD and ADHD will facilitate the investigation of the etiology of both disorders. In terms of classification systems, these two disorders coexist under the heading of neurodevelopmental disorders in DSM-5. Showing similarities between these two disorders will also be helpful in terms of classification. The display of autistic symptoms in children with ADHD may change the treatment approaches of these children and may increase their approach to improving social skills. In this study, the prevalence of autistic symptoms in children with ADHD was investigated using the Autism Behavior Checklist (ABC).

2. Material and Methods

2.1. Study Design and Participants

Design of this study was a case-control study. The universe of this study was patients with ADHD who admitted to psychiatry and child and adolescent psychiatry departments of our hospital (between 01/03/2016-31/05/2016). The sample of the study consisted of a group of patients (42 males, 9 females) who were admitted to our hospital psychiatry and child psychiatry outpatient clinic between 8-18 years of age. Subjects (48 males, 10 females) who were similar in terms of gender, age, education level within the same dates were selected as the control group. The patient group consisted of people diagnosed with ADHD according to DSM-5 (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2014). However, a new scale was not applied to ADHD for the patient group and ADHD severity was not differentiated. The healthy control group was selected from relatives of hospital staff. Parents filled the Conners Parent Rating Scale (CPRS) (Dereboy et., 2007) and ADHD patients in the control group were excluded from the study. To evaluate the rate of ADHD diagnosis in first degree relatives of children with ADHD and control, we have used the Turkish version of the Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1). The meaningful expression of the test in one of the parents is considered as positive ADHD kinship.

These numbers are based on the power analysis of the study done by Kotte et al. (Kotte et al., 2013). This study was approved by the ethics committee of Adiyaman University Training and Research Hospital (Protocol number: 2016/1-13).

2.2. Assessment

2.2.1. Sociodemographic Form

A form containing sociodemographic and clinical information was filled in by the researcher. Age, gender, education level, marital status, job, number of hospitalizations, additional psychiatric diagnosis, history of forensic prosecution, attempt to quit substance, alcohol-substance type were used as variables in the questionnaire.

2.2.2. Autism Behavior Checklist (ABC)

The Autism Behavior Checklist is one of the most commonly used measurement tools for autism screening and evaluation in recent times and has been briefly named as ABC. Turkish validity and reliability of ABC were performed by Irmak et al. (Tekinsay-Sütçü et al., 2007). ABC consists of five subscales that include 57 items. 9 items measure sensory subscale, 12 items measure establish relationship subscale, 12 items measure body and object use subscale, 13 items measure language skills, 11 items measure social and self-efficacy subscale. The highest score that can be taken from this scale is 159, the lowest score is 0. One of the most important advantages of this scale is that it is possible to obtain information from both teachers and parents (Krug et al., 1993).

2.2.3. Conners Parent Rating Scale (CPRS)

The Turkish adaptation study of the scale was done by Dereboy et al. (2007). The scale consists of a total of 48 items; There are 5 items under the attention deficit factor (ADF), 4 under the hyperactive factor (HF), 5 for the oppositional defiant disorder (ODD), and 11 for the conduct disorder (CD). The questions on the scale are answered by the parents on the 4-point Likert scale. "Never", "rarely", "often" and "always" options respectively; It is scored as "0", "1", "2" and "3". In this study, it was accepted that the subjects who took 5 points for ADF subscale, 6 for HF subscale, 7 for ODD subscale and 18 points for CD subscale in parallel with the proposed cut-off points were included in the problem area. In the present study, the analyzes were conducted on the total score of the scale.

2.2.4. Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1)

The Turkish adaptation study of the scale was done by Dogan et al. (2009). The scale consists of a total of 18 items and two sub-dimensions.

2.3. Statistical Analysis

Windows SPSS 21.0 program (Statistical Package for the Social Sciences Inc.) was used for statistical analysis. Mean, standard deviation, percent, and median were used as descriptive statistics. It was investigated by the Kolmogorov Smirnov test that the variables exhibited normal distribution ($p > 0.05$). Independent sample t-test was used to compare the parameters distributed normally. Mann-Whitney U test was used to compare the variables which not exhibit a normal distribution. In comparing categorical variables, the chi-square test was used. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$ for all

values. However, since the ABC test had 5 subscales and the scale total score and 5 subscale scores were analyzed separately, Bonferroni correction was performed.

3. Results

The identifier properties of the individuals are shown in table 1. There were no significant differences in terms of age, gender, marital status, and working status ($p > 0.05$). The patient group consisted of 42 males (82.4%) and 9 (17.6) females. The control group consisted of 48 males

Table 1. Sociodemographic Data

	Patient		Control		p value
	n	%	n	%	
Gender					
Male	42	82.4	48	82.8	0.956
Female	9	17.6	10	17.2	
Working Status					
Yes	26	74.3	16	64.0	0.391
No	9	25.7	9	36.0	
Working Status of Mother					
Yes	10	19.6	23	39.7	0.023
No	41	80.4	35	60.3	
Working Status of Father					
Yes	47	92.2	55	94.8	0.570
No	4	7.8	3	5.2	
Economic Status					
Bad	8	15.7	9	15.5	0.517
Intermediate	29	56.9	28	48.3	
Good	12	23.5	20	34.5	
Very Good	2	3.9	1	1.7	
Family Interest					
Authoritarian	11	21.6	11	19.0	0.383
Democratic	13	25.5	20	34.5	
Irrelevant	0	0.0	3	5.2	
Extremely Relevant	11	21.6	11	19.0	
Protective	16	31.4	13	22.4	
Family Structure					
Parents Together	49	96.1	51	87.6	0.477
Father Dead	1	2.0	1	1.7	
Parents Separate	0	0.0	1	1.7	
Divorced	1	2.0	5	8.6	
Family History					
First Degree Kinship	12	23.5	0.0	0.0	<0.001
No Kinship	39	76.5	58	100.0	

	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	p value
Age	10.59 $\pm$ 2.47	10.88 $\pm$ 2.85	0.572
Education (Years)	4.62 $\pm$ 2.55	4.98 $\pm$ 2.88	0.500
Education of Mother	8.08 $\pm$ 4.54	8.75 $\pm$ 4.34	0.426
Education of Father	9.98 $\pm$ 4.50	10.63 $\pm$ 4.33	0.440

* $p < 0.05$, Note: SD: Standard deviation

(82.8) and 10 (17.2) females. There was no significant difference between the genders ($p=0.956$). The age of the groups was found to be similar ($p=0.572$). There was no significant difference between the education levels of the groups ($p=0.500$). There was no significant difference between the educational levels of the parents of the groups ($p=0.426$ and $p=0.440$). In the control group, the mothers were observed to work at a higher rate compared to the patient group ($p=0.023$). There was no significant difference in the working status of these two groups of fathers ($p=0.570$). There was no significant difference in economic status between the two groups ($p=0.517$). Fisher's exact test was performed for comparison of both groups, and no significant difference was observed between the groups in terms of family interest ($p=0.383$). There was no significant difference in family structure between the groups ($p=0.477$). Individuals with ADHD had a higher likelihood of having ADHD in first-degree relatives ($p<0.001$).

Findings related to the total scale score and subscale scores of the patient and control groups on the ABC scale were shown in table 2 and the total score of the ABC scale in the ADHD group was higher than the control group ($p<0.001$).

Table 2. Comparison of the Patient and Control Groups in Terms of ABC Scale and Subscale Scores

		Mean	SD	Median	Minimum Point	Maximum Point	p value
ABC Scale Total Score	Patient	53.67	29.21	53.00	6.00	136.00	<0.001
	Control	11.67	10.53	9.50	0.00	53.00	
Sensory	Patient	8.00	5.75	8.00	0.00	26.00	<0.001
	Control	1.00	1.81	0.00	0.00	8.00	
Building Relationship	Patient	14.75	9.56	15.00	0.00	38.00	<0.001
	Control	3.74	4.30	3.00	0.00	22.00	
Body and Object Use	Patient	11.53	6.80	7.00	0.00	29.00	<0.001
	Control	1.98	3.05	0.00	0.00	13.00	
Language Skills	Patient	8.98	6.80	7.00	0.00	29.00	<0.001
	Control	1.03	1.59	1.00	0.00	10.00	
Social and Self-Care	Patient	10.41	4.76	10.00	2.00	20.00	<0.001
	Control	3.91	3.25	3.00	0.00	13.00	

4. Discussion

In this study, autistic symptom severity in ADHD subjects was compared with the control group. The age, gender, educational level of the child and education level of the parents were examined and it was seen that these variables were similar for both groups. Therefore, it can be said that the groups are comparable and therefore the differences between the groups reflect the effects of the disease.

The most important finding of this study was that the total score and subscales of the ABC scale in our patient group were significantly higher than the control group. Similar results have been seen in the studies conducted in the literature. Kotte and his colleagues (2013) used the Child Behavior Checklist and developed autistic trait identifiers by using the items of social problems, thought, and inwardness. According to the authors, only 18.7% of the children with ADHD and 0.87% of the children in the control group met these determinants and the difference was statistically significant (Kotte et al., 2013). In the study of Guzelhan et al. (2001), Autistic Disorder Symptoms Screening List (ADSSL) was used in the individuals with ADHD and seen that destructive behaviour and lack of attention were high, while there was no evidence of verbal communication. In our study, verbal skills subscales such as relationship building and language skill differed in the comparison of experimental and control groups. There was a significant difference between patient and the control group in terms of language skills and building relationship (Table 2). Güzelhan and his colleagues did not use the subscale related to verbal skills but evaluated it with one question and the sample size was small. These can be the reasons for not finding a difference (Güzelhan et al., 2001). In a study conducted by Clark et al. (1999), the Autistic Criteria Checklist was used and 49 people, 47 males and 2 girls, participated in the study. As a result, 85.7% of children with ADHD were not aware of others' feelings, 81.6% had difficulty in establishing relationships with children from the same age group, and most of them showed social deficiencies such as those with ASD. In our study, it was seen that ADHD patients showed social insufficiency compared to controls. Parke et al. (2018) Stated that impaired social cognition in children with ADHD. Geurts and colleagues (2004) tested a total of 136 subjects, including 54 ADHD, 41 high-functioning autism, and 41 healthy subjects in terms of five main areas: blocking executive function, visual work memory, planning, cognitive flexibility, and verbal fluency. In children with ADHD, he found inadequacy in blocking and verbal fluency. In patients with high functioning autism, difficulties have been observed in other areas besides entrepreneurship and working memory. We have demonstrated an impairment in the subscale of body and object use in our results. Goulardins et al., (2017) stated that a separate body of literature attests to ways that motor problems can severely impact children's daily lives, as motor problems may occur in 30-50% of children with ADHD. As a result; nearly one of third of children with ADHD were found to match the indications used in the diagnosis of ASD.

The risk of having ADHD in first degree relatives of individuals with ADHD in the study was found to be

higher than in the control group. When we look at the studies related to this, it is seen that the findings obtained parallel to the findings of our study (Miller et al., 2018). In the study of Biederman et al. (1990), they showed that children with ADHD have 2- to 8-fold higher risk of ADHD in their siblings using the Diagnostic Interview for Children and Adolescents. Aydın et al. (2006) found that the parents of ADHD children and adolescents had higher ADHD symptoms than the control group. Guclu and Erkiran (2004) found the prevalence of adult ADHD as 6.8% in the families of children with ADHD. Castellanos and Tannock (2002) reported that in close relatives of ADHD individuals, the risk of having ADHD varied between 10% and 35%, and the risk of being seen in siblings was about three times higher than in the normal population.

Mothers of children with ADHD who were included in the study were found to work less than control group mothers. This finding may indicate a two-way relationship between ADHD and the economic situation of the family. Considering the genetic transition of ADHD, it can be expected that the high incidence of ADHD is high in mothers because of the high level of ADHD symptoms and therefore difficulty in education and working life. On the other hand, it can be argued that because the economic situation of the family is relatively weak because the mothers do not work, and because the children are exposed to adverse environmental effects such as malnutrition, attention deficit symptoms are high. The economic situation perceived by their families was found to be similar. However, this does not mean that there is no real difference as it is subjective data. Because of the cross-sectional nature of our work, it is not possible to answer these questions about the relationship between the economic situation and ADHD. Long-term follow-up studies are needed to prove these hypotheses.

As a result; the most important finding of this study was that in the patient group, the score of the ABC scale and the score of each subscale were significantly higher than the control group. This conclusion suggests that children with ADHD may have symptoms that may disrupt social functions such as communication problems. It also points out that children with ADHD should be addressed in this respect too.

5. Limitations

The major limitation of this study is its cross-sectional design. A prospective design starting from early periods of substance use with regular follow-up scale evaluations would yield more convincing results about the nature of addiction. People with both attention deficit and hyperactivity were included in this study. Attention deficit and hyperactivity can be handled separately and the same study can be done. In the patient group, possible ASD diagnoses within the ADHD group were not investigated and not excluded from the study. Due to the frequency of ADHD-ASD association, ASD scores were high in some of the ADHD patients included in the study group. We did not investigate the diagnosis of ASD in these patients. This is another limitation of our study. In future studies, the diagnosis of ASD should be ruled out with a semi-structured interview when the autistic symptoms are

screened in ADHD individuals. It is suggested that the same study should be performed with a larger sample group and with people with and without ADHD who live in different regions. Another limitation of our study is that the intelligence levels of the groups have not been measured. The inequality between the number of female and male subjects is another limitation of the study.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interest.

Financial Disclosure

The financial support for this study was provided by the investigators themselves.

Acknowledgements

This study is the assertion thesis of Esra KAYA BOZKURT (Cag University School Number: 201410077) dated January 2017 from the authors. The thesis study was approved by the Cag University Institute of Social Sciences, Department of Psychology, under the name "Evaluation of Autistic Symptoms in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Sample of Adiyaman Province". Prof. Dr. Sukru Uguz and Assistant Prof. Dr. Mustafa Celik were supervisors of the thesis.

References

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Amerikan Psikiyatri Birliği-APA. (2014). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı (DSM-5), (Çev: Ertuğrul Köroğlu.) Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Aydın, H., Diler, R.S., Yurdagül, E., Uğuz, Ş., Seydaoğlu, G. (2006). DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinde DEHB oranı. Klinik Psikiyatri, 9, 70-74.
- Babb, K.A., Levine, L.J., Arseneault, J.M. (2010). Shifting gears: Coping flexibility in children with and without ADHD. Int J Behav Dev, 34(1), 10-23. <http://dx.doi.org/10.1177/0165025409345070>.
- Biederman, J., Faraone, S.V., Keenan, K., Knee, D., Tsuang, M.T. (1990). Family genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 29(4), 526-533. <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199007000-00004>.
- Brown, M.B. (2000). Diagnosis and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Couns Dev, 78(2), 195-203.
- Castellanos, F.X., Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. Nat Rev Neurosci, 3(8), 617-628. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn896>.
- Clark, T., Feehan, C., Tinline, C., Vostanis, P. (1999). Autistic symptoms in children with attention deficit-hyperactivity disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry, 8(1), 50-55.
- Dereboy, Ç., Şenol S., Şener, Ş., Dereboy, F. (2007). Connors kısa form öğretmeni ve ana baba derecelendirme ölçeklerinin geçerliliği. Türk Psikiyatri Dergisi, 18(1), 48-58.
- Davis, N.O., Kollins, S.H. (2012). Treatment for co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. Neurotherapeutics, 9(3), 518-530. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-012-0126-9>.
- Doğan, S., Öncü, B., Varol Saraçoğlu, G., Küçükgöncü, S. (2009). Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği (ASRS-v1.1): Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 10, 77-87.
- Geurts, H.M., Verte, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., Hartman, C.A., Mulder, E.J., Berckelaer-Onnes, I.A., Sergeant, J.A. (2004). Can the children's communication checklist differentiate between children with autism, children with ADHD, and normal controls? J Child Psychol Psychiatry, 45(8),

1437-1453. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00850.x>.

Gradzinski, R., Di Martino, A., Brady, E., Mairena, M.A., O'Neale, M., Petkova, E., Lord, C., Castellanos, F.X. (2011). Examining autistic traits in children with ADHD: Does the autism spectrum extend to ADHD? *J Autism Dev Disord*, 41(9), 1178-1191. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-010-1135-3>.

Goulardins, J.B., Marques, J.C., De Oliveira, J.A. (2017). Attention deficit hyperactivity disorder and motor impairment. *Percept Mot Skills*, 124(2), 425-440. <http://dx.doi.org/10.1177/0031512517690607>.

Güçlü, O., Erkıran, M. (2004). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tanısı konmuş çocukların ebeveynlerinde psikiyatrik yükünlük. *Klinik Psikiyatri*, 7, 32-41.

Güzelnhan, Y., Öztürk, M., Zoroğlu, S., Acar, B., Tüzün, Ü., Arıkan, M. (2001). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan okul öncesi çocuklarda otistik belirtiler. *Yeni Symposium*, 39, 121-125.

Kara, M.Z., Örum, M.H. Dikkat sorunlarında artış ile prezente olan bir Hashimoto Tiroiditi olgusu. (2018). *Adıyaman Üni Sağlık Bilimleri Derg*, 4(0), 45-50. <http://dx.doi.org/10.30569/adiyamansaglik.430094>.

Kotte, A., Joshi, G., Fried, R., Uchida, M., Spencer, A., Woodworth, K.Y., Kenworthy, T., Faraone, S.V., Biederman, J. (2013). Autistic traits in children with and without ADHD. *Pediatrics*, 132(3), e612-e622. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-3947>.

Krug, D.A., Arick, J.R., Almond, P.A. (1993). *Autism Screening Instrument for Educational Planning*, Second Edition, Pro-ed Inc. Austin, Texas.

Landa, R. (2007). Early communication development and intervention for children with autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 13(1), 16-25. <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.20134>.

Miller, M., Musser, E.D., Young, G.S., Olson, B., Steiner, R.D., Nigg, J.T. (2018). Sibling recurrence risk and cross-aggregation of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *JAMA Pediatr*. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4076>.

Orum, M.H., Bildik, T., Kara, M.Z., Yılmaz, H., Tahillioglu, H.A., Kalenderoglu, A. (2018). High functioning autism or asperger's disorder follow-up period: detailed retrospective evaluation and novel status determination of a case and prospective guidance. *Psychiatry and Behavioral Sciences*, 8(2), 79-85. <http://dx.doi.org/10.5455/jmood.20171205113628>.

Ozen, M.E., Orum, M.H., Kalenderoglu, A., Atmaca, M. (2018). Attentiondeficit/ hyperactivity disorder in patients attending remedial treatment due to substance use disorder in adiyaman university training and research hospital. *Psychiatry and Behavioral Sciences*, 8(2), 57-62. <http://dx.doi.org/10.5455/PBS.20180131041407>.

Parke, E.M., Becker, M.L., Graves, S.J., Baily, A.R., Paul, M.G., Freeman, A.J., Allen, D.N. (2018). Social cognition in children with ADHD. *J Atten Disord*, 1087054718816157. <http://dx.doi.org/10.1177/1087054718816157>.

Schuck, S.E.B., Johnson, H.L., Abdullah, M.M., Stehli, A., Fine, A.H., Lakes, K.D. (2018). The role of animal assisted intervention on improving self-esteem in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Front Pediatr*, 6, 300. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2018.00300>.

Tekinsav-Sütçü, G.S., Kabadağ-Aydın, A., Yılmaz-Irmak T., Sorias, O. (2007). Otizm Davranış Kontrol Listesinin (ABC) geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 14(1), 13-23.

Torgersen, T., Gjevan, B., Rasmussen, K. (2006). ADHD in adults: A study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nord J Psychiatry*, 60(1), 38-43. <http://dx.doi.org/10.1080/08039480500520665>.

Urbano, M.R., Teal Raffaele, C., Kreiser, N.L., Flaherty, J.M., Hartmann, K. (2019). Clinical considerations for the inclusion of individuals with autism spectrum disorder in clinical trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 89, 295-302. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.09.013>.

Wing, L., Gould, J., Gillberg, C. (2011). Autism spectrum disorders in the DSM-V: better or worse than the DSM-IV? *Res Dev Disabil*, 32(2), 768-773. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2010.11.003>.

Yoshida, Y., Uchiyama, T. (2004). The clinical necessity for assessing Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD) symptoms in children with high functioning Pervasive Developmental Disorder (PDD). *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13(5), 307-314.

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1548862320

Received/Geliş 30.01.2019
 Accepted/Kabul 05.03.2019
 JNBS, 2019, 6(1):12-20

Brianna Tillman: <http://orcid.org/0000-0003-3335-158X>
 Paul D. Loprinzi: <http://orcid.org/0000-0001-7711-4741>

THE EXPERIMENTAL EFFECTS OF ACUTE EXERCISE INTENSITY ON EPISODIC MEMORY AND WORKING MEMORY FUNCTION

AKUT EGZERSİZ YOĞUNLUĞUNUN EPİZODİK BELLEK VE ÇALIŞMA BELLEĞİ İŞLEVİ ÜZERİNDEKİ DENEYSEL ETKİLERİ

Brianna Tillman¹, Paul D. Loprinzi^{1*}

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the potential intensity-dependent effects of acute exercise on episodic memory and working memory capacity. A counterbalanced, randomized controlled, within-subject design was employed (N=20; M_{age}=20.8 yrs). The three counterbalanced visits included a control visit, moderate-intensity exercise (40% of HRR) and high-intensity exercise (70% of HRR). Episodic memory was assessed from a word-list task, including an immediate and delayed (20-min delay) assessment. Working memory capacity was assessed from the Brown-Peterson task. Immediate episodic memory recall was similar across the three conditions (8.5-8.7 words). However, for the 20-min delay period, the high-intensity exercise condition had a higher word recall score than the two other conditions (5.7 vs. 4.9). For the working memory task, there was a statistically significant main effect for condition (F=4.3, P=0.02, $\eta^2_p=0.18$), main effect for delay period (F=30.6, P<0.001, $\eta^2_p=0.61$), and condition x delay period interaction effect (F=2.97, P=0.01, $\eta^2_p=0.14$); the high-intensity exercise condition was optimal in enhancing working memory capacity. In conclusion, we provide evidence that acute high-intensity aerobic exercise is optimally associated with working memory capacity, with suggestive evidence that it is also more optimally associated with episodic memory function.

Keywords: α_1 - and β -adrenoreceptors; cognition; delay cells; memory type; neuronal firing

¹Exercise & Memory Laboratory, Department of Health, Exercise Science and Recreation Management, The University of Mississippi, University, MS 38677, USA

*Corresponding author: Exercise & Memory Laboratory, Department of Health, Exercise Science, and Recreation Management, The University of Mississippi, 229 Turner Center University, MS 38677 E-Mail: pdloprin@olemiss.edu Phone: 662-915-5561 Fax: 662-915-5525

Öz

Bu çalışmanın amacı akut egzersizin epizodik bellek ve işleyen bellek üzerindeki yoğunluk bağımlı etkisini incelemektir. Bu amaçla eşleştirilmiş, sırası dengelenmiş, rastgele kontrollü bir araştırma dizaynı oluşturulmuştur (N=20; $M_{age}=20.8$ yıl). Bu 3 adet sırası dengelenmiş değerlendirmeler, kontrol ziyareti, orta yoğunlukta egzersiz (40% of HRR) ve yüksek yoğunluklu egzersizdir (70% of HRR). Epizodik bellek bir kelime listesi üzerinden anlık ve beklenmiş değerlendirme ile test edilmiştir. İşleyen bellek ise Brown-Peterson testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlarda anlık epizodik bellek geri çağırma süreçleri üç durum arasında benzerlik arz etmektedir (8.5-8.7 kelime). Ancak, 20 dakika sonraki uzamış dönemde yüksek yoğunluklu egzersiz durumunun diğer iki duruma kıyasla daha yüksek seviyede kelime geri çağırma ile sonlandığı tespit edilmiştir (5.7 vs. 4.9 kelime). İşleyen bellek testi ise, ana etki için durumlar arasında anlamlı ilişki bulunmuş ($F=4.3$, $P=0.02$, $\eta^2_p=0.18$), beklemenin ana etkisi anlamlı ($F=30.6$, $P<0.001$, $\eta^2_p=0.61$), ve durum X bekleme süreleri ilişkisinin yine anlamlı olduğu bulunmuştur ($F=2.97$, $P=0.01$, $\eta^2_p=0.14$); buna göre yüksek yoğunluklu egzersiz işleyen bellek kapasitesini arttırmakta en uygun durum olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışma akut yüksek yoğunluklu egzersizin işleyen bellek ve epizodik bellek kapasitesini optimize etmekte başarılı olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: α_1 - ve β -adrenoreseptörleri; biliş; gecikme hücreleri; bellek tipi; nöronal ateşleme

1. Introduction

There are many different types of memory, namely categorized into short-term memory, long term memory and sensory memory. Explicit (declarative) memory is the knowledge of facts that can be recalled consciously, while implicit (procedural) memory is knowledge of how to act and complete routines, and prospective memory is information to be recalled in the future. Episodic memory, or the recall of past events in a spatio-temporal context, involves three phases. Memory encoding is the initial phase in the formation of a memory trace; consolidation, which can occur at multiple levels (e.g., synaptic consolidation and brain systems consolidation), involves the post-encoding process of transforming material into a long-term form of memory; and retrieval refers to the stimulus-induced or spontaneous activation of the memory.

The field of exercise neurophysiology is a growing field, with emerging evidence suggesting that exercise may enhance memory function (Chang, Labban, Gapin, & Etnier, 2012; Erickson et al., 2011; Heisz et al., 2017; Labban & Etnier, 2011; Pontifex, Gwizdala, Parks, Pfeiffer, & Fenn, 2016; Pontifex, Hillman, Fernhall, Thompson, & Valentini, 2009; Roig, Nordbrandt, Geertsens, & Nielsen, 2013; Roig et al., 2016; Suwabe et al., 2017). For example, we have demonstrated that exercise may enhance multiple memory types, including episodic memory (Delancey, Frith, Sng, & Loprinzi, 2018; Haynes Iv, Frith, Sng, & Loprinzi, 2018; Loprinzi, Edwards, & Frith, 2017; Loprinzi, Frith, Edwards, Sng, & Ashpole, 2017), implicit memory (Loprinzi & Edwards, 2017), emotional memory (Loprinzi, Frith, & Edwards, 2018), and semantic memory (Loprinzi & Edwards, 2018). Potential mechanisms through which exercise may influence these memory types has been discussed elsewhere (Frith & Loprinzi, 2018; Loprinzi, 2018a; Loprinzi, Edwards, & Frith, 2017; Loprinzi & Frith, 2018a).

Unlike the above memory types, working memory is defined as maintenance of temporary information in the prefrontal cortex to execute a task, dissipating once the task is complete. While working memory is stored, it is sustained by the continued firing of delay neurons in the

prefrontal cortex (Baeg et al., 2003; Khan & Muly, 2011). Working memory is considered to have a limited capacity; only retaining memory over the short term, ensuring this information is available until it is needed.

Neurotransmitter (e.g., glutamate) release and neural oscillations in the brain have been used to evaluate working memory (Khan & Muly, 2011). The amplitude of gamma and theta oscillations (Howard et al., 2003; Mainy et al., 2007; Meltzer et al., 2008; van Vugt, Schulze-Bonhage, Litt, Brandt, & Kahana, 2010) are associated with working memory (Raghavachari et al., 2001). Acute exercise is associated with an increase in neurotransmitter release and neuronal firing (Khan & Muly, 2011). High-intensity exercise increases post-synaptic excitatory activity (Świątkiewicz et al., 2017). Catecholamines, such as dopamine and norepinephrine play a critical role in working memory capacity (Khan & Muly, 2011). For example, D1 receptor stimulation enhances the excitability of prefrontal pyramidal cells and potentiates glutamate gated currents (Khan & Muly, 2011). Importantly, working memory is optimized at intermediate levels of D1 receptor stimulation and is degraded by either too little, or too much activation of this dopamine receptor. Given the exercise-induced effects on dopamine production (Lin & Kuo, 2013), as well as norepinephrine production (McMorris, 2016; McMorris, Turner, Hale, & Sproule, 2016), this provides some plausibility for a potential differential effect of exercise intensity on working memory capacity.

Further demonstration of a potential intensity-specific effect comes from studies showing that both light and moderate-intensity acute exercise, but not high-intensity exercise, are associated with increased P3 amplitude in tasks related to information processing and executive function, whereas only moderate-intensity acute exercise is associated with shortened P3 in tasks involving executive function (Chang, 2016; Kamijo et al., 2004; Kamijo, Nishihira, Higashiura, & Kuroiwa, 2007). High-intensity exercise, on the other hand, may increase levels of norepinephrine (NE) and dopamine (DA) in the prefrontal cortex, activating β -adrenoceptors and D1-receptors, respectively, ultimately activating cAMP, which

may dampen neuronal activity (via cAMP opening of nearby K⁺ channels, which may weaken the effectiveness of nearby synaptic inputs (Arnsten, Wang, & Paspalas, 2012)) in the prefrontal cortex, and potentially impair prefrontal cortex function (Arnsten, 2011). Clearly, there appears to be an inverted U-shaped relationship between NE/DA and working memory function, particularly in animal models.

In contrast to reduced working memory in the prefrontal cortex, elevated levels of catecholamines can enhance synaptic plasticity in the hippocampus (Gagnon & Wagner, 2016; Hansen, 2017; Loprinzi & Frith, 2018b), thus, subserving episodic memory function. That is, increased levels of NE can activate various intracellular signaling pathways (e.g., PKA) to induce CREB transcription, and in turn, improve long-term potentiation (Roozendaal & McGaugh, 2011). Relatedly, experimental work in animals demonstrates that increased running speed is accompanied by increases in the frequency of CA1 network oscillations spanning the gamma frequency range (Ahmed & Mehta, 2012).

In addition to the above-stated physiological parameters, psychological models have been developed as a potential mechanistic explanation for individual differences in working memory capacity. Relatedly, cognitive attention plays a critical role in working memory (Khan & Muly, 2011), and in theory, too high or low of an exercise intensity may have a sub-optimal effect on attention-influenced working memory.

Clearly, the above text demonstrates that exercise intensity may, on physiological and psychological grounds, have a differential effect on memory function. The narrative that follows demonstrates that the emerging research in this field demonstrates mixed findings, which underscores the importance of additional investigations evaluating potential intensity-specific effects of exercise on memory capacity.

Tang et al. (2016) employed an older adult sample (50-80 yrs) of stroke patients and did not observe beneficial effects of chronic low or high-intensity exercise training on working memory performance. Similarly, in a young adult sample, chronic interval training was not effective in enhancing working memory (Venckunas et al., 2016). In line with these null findings, in a young adult sample, Bantoft et al. (2016) did not find a differential effect of sitting, standing or low-intensity walking on working memory performance. Brush et al. (2016) used an acute resistance training protocol among young adults and demonstrated a time-course effect of exercise intensity on working memory; at 15-minutes post-exercise, high-intensity resistance exercise improved working memory capacity, but low- and moderate-intensity exercise was more effective in enhancing working memory capacity 3-hours post-exercise. In young adults, Hwang et al. (2016) demonstrated that acute high-intensity treadmill exercise was effective in enhancing post-exercise working memory. Related to this, Lo Bue-Estes et al. (2008) demonstrated that high-intensity acute exercise among young females was effective in enhancing post-exercise working memory performance, but was detrimental in working memory performance when assessed during

exercise. Using a cycling protocol in young adults, Weng et al. (2015) demonstrated that acute moderate-intensity exercise was effective in enhancing working memory capacity. Similarly, in a young and older adult sample, Hogan et al. (2013) demonstrated that acute moderate-intensity cycling exercise was effective in enhancing working memory for both age populations. In a young adult sample, recent work by Li et al. (2014) demonstrated that acute cycle exercise was associated with improvements in working-memory at the macro-neural level (increased brain activity), but not on the working memory behavioral level. In contrast to this, in an older adult sample, Tsujii et al. (2013) demonstrated that acute moderate-intensity cycle exercise was effective in enhancing both prefrontal cortex activity and working memory performance.

These discrepant findings of exercise intensity on working memory capacity warrants further investigation. Limited work on this topic has employed a within-subject design to assess multiple exercise intensities on working memory capacity. Thus, to improve clarity on this topic, here we employ a within-subject, counterbalanced randomized controlled trial to investigate if exercise intensity has a differential effect on memory capacity among a young adult sample. The primary outcome of interest was working memory, with a secondary outcome of interest being episodic memory. This was specifically evaluated, as previous theoretical discussions (McMorris, 2016; McMorris, Sproule, Turner, & Hale, 2011; McMorris, Turner, Hale, & Sproule, 2016) suggest that exercise intensity may have a differential effect on memory type, with high-intensity exercise possibly enhancing episodic memory (via activation of β -adrenoceptors in the hippocampus), whereas it may impair working memory (via dampened neuronal activity from excessive stimulation of D1-receptors and β -adrenoceptors). This aligns with our recent review of the literature on this topic (Loprinzi, 2018b). In alignment with previous discussions (Loprinzi, 2018b; McMorris, 2016; McMorris, Sproule, Turner, & Hale, 2011; McMorris, Turner, Hale, & Sproule, 2016), we hypothesize that there will be an inverted U-shaped relationship between exercise intensity and working memory capacity, with a linear association between exercise intensity and episodic memory function.

2. Methods

2.1. Study Design

This study was approved by the authors' institutional review board. Participants provided written consent prior to participating in this study. A total of 20 participants completed three visits (around the same time of day), with these visits occurring at least 48 hours apart. This is based from a power analysis indicating a sample size of 20 would be needed for sufficient power ($\eta^2_p=0.23-0.29$) (Etnier et al., 2016; Labban & Etnier, 2011). Further, our employed sample size is similar to other related research that has observed statistically significant effects of acute exercise on memory (Frith, Sng, & Loprinzi, 2017; Sng, Frith, & Loprinzi, 2018).

A counterbalanced, randomized controlled, within-subject design, was employed. The three counterbalanced

visits included a control visit, moderate-intensity exercise (40% of HRR; heart rate reserve) and high-intensity exercise (70% of HRR) (Fahey, Insel, & Roth, 2015; Garber et al., 2011).

2.2. Participants

Participants included male and females from the ages of 18 to 35 yrs. Additionally, and similar to other studies (Haynes IV & Loprinzi, 2018; Yanes & Loprinzi, 2018), participants were excluded (to minimize confounding) if they:

- Self-reported as a daily smoker (Jubelt et al., 2008; Klaming, Annese, Veltman, & Comijs, 2016)
- Self-reported being pregnant (Henry & Rendell, 2007)
- Exercised within 5 hours of testing (Labban & Etnier, 2011)
- Consumed caffeine within 3 hours of testing (Sherman, Buckley, Baena, & Ryan, 2016)
- Took medications known to influence cognition (e.g., antiepileptic meds, Adderall, herbal remedies) (Ilieva, Hook, & Farah, 2015)
- Took medications used to regulate emotion (e.g., SSRI's) (Bauer, 2015)
- Had a concussion or head trauma within the past 30 days (Wammes, Good, & Fernandes, 2017)
- Had a diagnoses of ADHD (Hsu, Eastwood, & Toplak, 2017)
- Took marijuana or other illegal drugs within the past 30 days (Hindocha, Freeman, Xia, Shaban, & Curran, 2017)
- Were considered a daily alcohol user (>30 drinks/month for women; >60 drinks/month for men) (Le Berre, Fama, & Sullivan, 2017)

2.3. Recruitment

Participants were recruited by the student researcher using a non-probability convenience sampling approach at the authors' university (i.e., student researchers proposed the study to students enrolled in university courses and sampled via word-of-mouth).

2.4. Experimental Conditions

The control condition involved playing a medium-level, on-line administered, Sudoku puzzle. Participants completed this time-matched puzzle for 20-minutes prior to completing the memory tasks (described below). The website for this puzzle is located here: <https://www.websudoku.com/>

The two exercise conditions (moderate-intensity and vigorous-intensity) engaged in a 15-min bout of treadmill exercise, followed by a 5-min recovery period. The HRR equation used to evaluate exercise intensity was:

$$\text{HRR} = [(\text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_{\text{rest}}) * \% \text{ intensity}] + \text{HR}_{\text{rest}}$$

To calculate HR_{rest} at the beginning of the visit,

participants sat quietly for 5 minutes, and HR was recorded from a Polar HR monitor. To estimate HR_{max} , we calculated the participants estimated HR_{max} from the formula $220 - \text{age}$. For the moderate-intensity and vigorous-intensity exercise, respectively, 40% and 70% were entered into the above formula (Fahey, Insel, & Roth, 2015; Garber et al., 2011; Mayo-Clinic, 2018).

2.5. Memory Assessments

Two memory assessments were employed, including an episodic memory assessment followed by a working memory task. Difficulty level of these tasks were similar across all three experimental conditions (control, moderate-intensity exercise, and vigorous-intensity exercise).

2.5.1. Episodic Memory.

For the episodic memory assessment, participants listened to 15 words (from the Toronto Word Pool; combination of low and high imagery words), followed by a 10-sec delay, and then re-listened to these words. Immediately after listening to the list the second time, participants recalled as many words as possible. Following this, participants then engaged in the working memory task (described below). After the working memory task, for the 20-min delayed episodic memory assessment, participants then recalled as many words as possible from the word list. For each condition (control, moderate-intensity, and high-intensity), a different 15-item word list was employed.

2.5.2. Working Memory

The Brown-Peterson task was employed to assess working memory capacity. In the Brown-Peterson Task, the participant is presented with three letters at a rate of one letter per second. Following this is a series of delays where the participant is immediately given a two or three-digit random number from which the subject is asked to count backwards from, out-loud, by three's. After this, they then recall the letters that were presented prior to this arithmetic task.

For example, the subject would be presented with the letters "X C P" followed by the number "75". The subject would have 18 seconds to countdown by threes from 75. Once the 18 seconds has passed, the subject would be asked to recall the letters that had been presented prior to the countdown.

Five trials are given for each delay period, with the delay periods including 0, 9, 18 and 36 seconds. All five trials with 0 seconds of delay are presented first, followed by a random order for each of the five trials for the 9, 18, and 36 second delay. The dependent measure is the total number of letters that was correctly recalled at each of the delay intervals. The maximum score for each interval delay is 15.

This test has demonstrated adequate test-retest reliability by Struss et al. (Stuss, Stethem, & Poirier,

1987; Stuss, Stethem, Hugenholtz, & Richard, 1989) in both healthy subjects and individuals who had suffered a head injury. Providing evidence of sensitivity to change of the Brown-Peterson task, Coles and Tomporowski (2008) demonstrated that there was a significant main effect for time following pre- versus post-exercise ($F_{1, 17} = 11.36$; $p < 0.01$; $\eta^2_p = 0.40$). The Brown-Peterson task has been shown to be valid in a study by Anil et al. (2003) in normal individuals where the task was positively correlated with Digit Span Backward scores at each of the delay intervals ($r = 0.54$ to 0.57).

2.6. Additional Assessments

Various behavioral and psychological assessments were completed (at the beginning of the visit) to ensure that conditions were similar on these parameters (to minimize potential confounding). To assess mood status, which may influence working memory capacity (Storbeck & Maswood, 2016), participants completed the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) (Watson, Clark, & Tellegen, 1988). For this mood survey, participants rated 20 items (e.g., excited, upset, irritable, attentive) on a Likert scale (1, very slightly or not at all; to 5, extremely), with half of the items constituting a "positive" mood state, with the other half being a "negative" mood state. As a measure of habitual physical activity behavior, and reported as time spent per week in moderate-to-vigorous physical activity (MVPA), participants also completed a survey (Physical Activity Vital Signs Questionnaire) (Ball, Joy, Gren, & Shaw, 2016). To provide anthropometric characteristics of the sample, body mass index was calculated from measured height and weight. Lastly, before, during and after the exercise and control conditions, heart rate (chest-strapped Polar monitor, F1 model) and rating of perceived exertion (RPE, range 6-20) were assessed.

2.7. Statistical Analysis

Analysis were computed using SPSS (v. 24). To examine the effect of exercise intensity on working memory, a 3 (conditions) $\times$ 4 (delay period of 0, 9, 18, 36 seconds) repeated measures ANOVA was computed. For the episodic memory task, a 3 (condition) $\times$ 2 (time; immediate vs. delay) factor repeated measures ANOVA was employed. Statistical significance was established as a nominal alpha of 0.05. Partial eta-squared (η^2_p) effect size estimates were calculated.

3. Results

Table 1 displays the demographic characteristics of the participants. Participants, on average, were 20.8 years, predominately female (65%), and were of varied race-ethnicity backgrounds (55% white, 25% black, and 20% other).

Table 2 displays the physiological and psychological parameters across the three experimental conditions. Psychological-related affective state (positive/negative affect) was similar at the beginning of each of the three

Table 1. Characteristics of the study variables (N = 20).

Variable	Point Estimate	SD
Age, mean years	20.8	1.8
% Female	65.0	
Race-Ethnicity, %		
White	55.0	
Black	25.0	
Other	20.0	
BMI, mean kg/m ²	27.6	6.5
% Right-handed	80.0	
MVPA, mean min/week	200.2	124.9
BMI, Body mass index		
MVPA, Moderate to vigorous physical activity		

Table 2. Physiological and psychological parameters across the three experimental conditions

	Control	40% HRR	70% HRR
Baseline Affect, mean			
Positive	26.5 (10.2)	28.0 (10.4)	26.3 (11.0)
Negative	11.5 (3.6)	11.1 (1.4)	12.1 (3.4)
Heart Rate, mean			
Baseline	80.7 (9.4)	78.3 (12.3)	77.9 (8.5)
Mid-Exercise	81.5 (8.2)	126.0 (13.6)	159.7 (7.8)
End-Exercise	80.3 (8.1)	129.0 (11.4)	167.4 (11.3)
5-Min Post Exercise	79.6 (8.3)	85.7 (13.2)	98.1 (10.8)
RPE, mean			
Baseline	6.0 (0.0)	6.1 (0.3)	6.0 (0.0)
Mid-Exercise	6.0 (0.0)	10.1 (1.8)	11.7 (2.0)
End-Exercise	6.0 (0.0)	10.9 (1.6)	13.2 (1.6)
5-Min Post Exercise	6.0 (0.0)	6.0 (0.0)	6.4 (0.8)

RPE, Rating of Perceived Exertion

Variance estimates are standard deviations

experimental conditions. Resting heart rates (around 80 bpm) and resting RPE (6.0) was similar across all three experimental conditions. As expected, both exercise heart rate and exercise RPE were substantively different across the conditions. For the 40% condition, heart rate and RPE, respectively, increased to 129 bpm and 10.9. For the 70% condition, heart rate and RPE, respectively, increased to 167.4 bpm and 13.2.

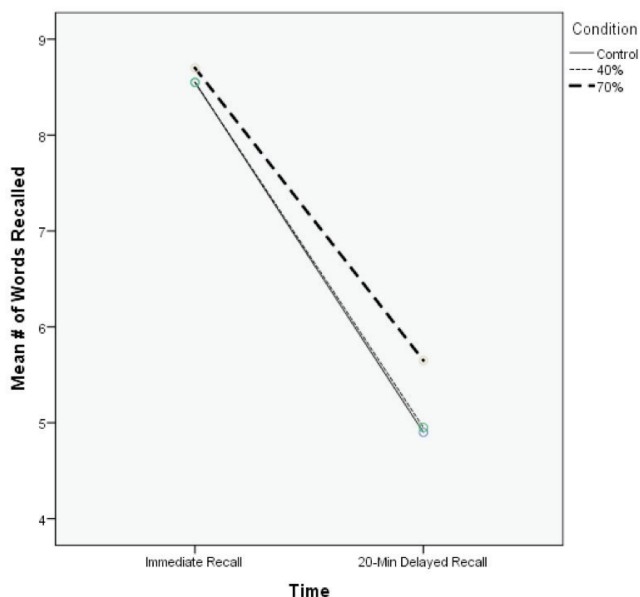
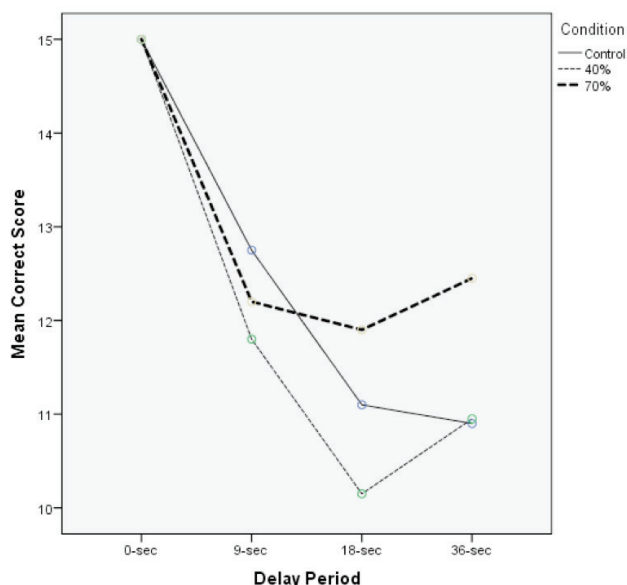
Table 3 displays the results for the episodic memory and working memory assessments across the three experimental conditions. Immediate memory recall was similar across the three conditions (8.5-8.7 words). However, for the 20-min delay period, the 70% condition had a higher word recall score than the two other conditions (5.7 vs. 4.9). Statistically, the main effect for condition (exercise intensity) was not significant ($F = 0.74$, $P = 0.48$, and $\eta^2_p = 0.04$), but the main effect for time was statistically significant ($F = 101.2$, $P < 0.001$, $\eta^2_p = 0.84$). The condition $\times$ time interaction effect was not statistically significant ($F = 1.01$, $P = 0.37$, $\eta^2_p = 0.05$). A visual schematic of the episodic memory performance across the three experimental conditions is displayed in Figure 1.

Table 3 also displays the results for the working memory

Table 3. Episodic memory and working memory scores across the three experimental conditions.

	Control	40% HRR	70% HRR
Episodic Memory, mean words recalled			
Immediate Recall	8.5 (1.7)	8.5 (2.1)	8.7 (1.4)
20-Min Delay	4.9 (2.5)	4.9 (2.3)	5.7 (2.1)
Working Memory, mean number correct			
0-sec delay	15.0 (0.0)	15.0 (0.0)	15.0 (0.0)
9-sec delay	12.7 (2.5)	11.8 (2.6)	12.2 (2.6)
18-sec delay	11.1 (2.6)	10.1 (3.1)	11.9 (2.3)
36-sec delay	10.9 (2.8)	10.9 (3.6)	12.5 (2.2)

Variance estimates are standard deviations

**Figure 1.** Episodic memory performance across the three experimental conditions.**Figure 2.** Working memory performance scores across the three experimental conditions.

performance scores across the different experimental conditions. For the working memory task, there was a statistically significant main effect for condition ($F=4.3$, $P=0.02$, $\eta_p^2=0.18$), main effect for delay period ($F=30.6$, $P<0.001$, $\eta_p^2=0.61$), and condition $\times$ delay period interaction effect ($F=2.97$, $P=0.01$, $\eta_p^2=0.14$). A visual schematic of the working memory performance scores across the three experimental conditions is displayed in Figure 2.

4. Discussion

The primary purpose of this study was to examine the experimental effects of exercise intensity on memory function. As noted in the introduction section, this is a growing area of research interest in the exercise neurobiology community. There is mechanistic support, from both a biological and psychological perspective, for optimal memory capacity occurring from different exercise intensity levels, and such intensity effects to possibly differentially influence memory type. There are also discrepant results in both animal and human studies regarding the optimal intensity level to enhance memory capacity (as noted in the Introduction). Further, the majority of work on this topic has employed between-subject designs. Couched within all of these factors, the purpose of our study was to employ a within-subject design to shed light on whether there is an optimal exercise intensity to enhance memory capacity, and whether this varies based on memory type. Our main finding was that high-intensity exercise was more effective in enhancing working memory function, particularly for the longest duration working memory trial (36-sec delay). Although not statistically significant, we also observed some evidence of a better episodic memory performance for the high-intensity exercise condition. Thus, our findings do not align with our initial a-priori hypotheses of, in particular, an inverted U-shaped relationship between exercise intensity and working memory function.

As stated recently, "few studies examining the effects of heavy exercise on working memory have been undertaken (p. 89)," (McMorris, Turner, Hale, & Sproule, 2016) and similarly, "...studies comparing performance during heavy exercise with that during moderate intensity exercise are limited in number (p.89)" (McMorris, Turner, Hale, & Sproule, 2016). This underscores the novelty of our study. As discussed elsewhere (McMorris, 2016), high-intensity exercise will increase norepinephrine release, activating α_1 - and β -adrenoreceptors, and in turn, reduce neuronal firing in the prefrontal cortex, thereby attenuating the signal-to-noise ratio. However, as discussed previously (McMorris, 2016), not all studies demonstrate impaired working memory from high-intensity exercise. Other studies also provide suggestive evidence that acute high-intensity exercise may enhance working memory (Hwang, Castelli, & Gonzalez-Lima, 2016; Lo Bue-Estes et al., 2008), which aligns with the findings of the present experiment. Also aligning with our episodic memory findings, recent work suggests that high-intensity exercise is also facilitative in subserving episodic memory function (Frith, Sng, & Loprinzi, 2017).

Of notable interest, for our working memory results, the

high-intensity bout of exercise, compared to moderate-intensity or the control condition, had an enhanced effect for the longer delay periods (18-sec and 36-sec). This suggests that, although speculative, higher-intensity exercise may have a more enhanced effect on working memory for a more challenging executive function component. Future work is needed to confirm our findings, as well as this speculated possibility. It is also possible that, perhaps, our enhanced working memory results from the high-intensity exercise may be attributed to the current sample. Our sample was fairly active (200 min/week of MVPA; SD, 125). Thus, it seems reasonable that a high-intensity acute bout of exercise may have a more enhanced effect among those who habitually engage in high-intensity exercise. Notably, however, we computed additional analyses to see if habitual exercise engagement played a moderating role in our observations. No significant interactions effects, however, were observed. Future work should consider observing whether cardiorespiratory fitness moderates the effects of exercise intensity on memory function. Although not specifically evaluating this, recent meta-analytic work (Roig, Nordbrandt, Geertsens, & Nielsen, 2013) suggests that fitness level does not influence the effects of acute exercise on short-term memory, with some suggestive evidence that average fitness levels show the largest effects on long-term memory. Additional work is needed to evaluate whether fitness moderates the effect of acute exercise intensity on memory type.

In conclusion, we provide evidence that acute high-intensity aerobic exercise is optimally associated with working memory, with suggestive evidence that it is also more optimally associated with episodic memory function. Future confirmatory work is needed to evaluate whether an intensity-specific effect occurs for different memory types and whether various factors (e.g., fitness level) moderate this effect.

Acknowledgement - We declare no conflicts of interest and no funding was used to prepare this manuscript.

References

- Ahmed, O. J., & Mehta, M. R. (2012). Running speed alters the frequency of hippocampal gamma oscillations. *J Neurosci*, 32(21), 7373-7383. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5110-11.2012
- Anil, A. E., Kivircik, B. B., Batur, S., Kabakçi, E., Kitis, A., Güven, E., . . . Arkar, H. (2003). The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. *The Clinical Neuropsychologist*, 17(2), 159-169.
- Arnsten, A. F. (2011). Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biol Psychiatry*, 69(12), e89-99. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.01.027
- Arnsten, A. F., Wang, M. J., & Paspalas, C. D. (2012). Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron*, 76(1), 223-239. doi: 10.1016/j.neuron.2012.08.038
- Baeg, E. H., Kim, Y. B., Huh, K., Mook-Jung, I., Kim, H. T., & Jung, M. W. (2003). Dynamics of population code for working memory in the prefrontal cortex. *Neuron*, 40(1), 177-188.
- Ball, T. J., Joy, E. A., Gren, L. H., & Shaw, J. M. (2016). Concurrent Validity of a Self-Reported Physical Activity "Vital Sign" Questionnaire With Adult Primary Care Patients. *Prev Chronic Dis*, 13, E16. doi: 10.5888/pcd13.150228
- Bantoft, C., Summers, M. J., Tranent, P. J., Palmer, M. A., Cooley, P. D., & Pedersen, S. J. (2016). Effect of Standing or Walking at a Workstation on Cognitive Function: A Randomized Counterbalanced Trial. *Hum Factors*, 58(1), 140-149. doi: 10.1177/0018720815605446
- Bauer, E. P. (2015). Serotonin in fear conditioning processes. *Behav Brain Res*, 277, 68-77. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.028
- Brush, C. J., Olson, R. L., Ehmann, P. J., Osovsky, S., & Alderman, B. L. (2016). Dose-Response and Time Course Effects of Acute Resistance Exercise on Executive Function. *J Sport Exerc Psychol*, 38(4), 396-408. doi: 10.1123/jsep.2016-0027
- Chang, Y. K. (2016). Acute exercise and event-related potential: Current status and future prospects. In T. McMorris (Ed.), *Exercise-Cognitive Interaction: Neuroscience Perspectives* (pp. 105-130): Academic Press.
- Chang, Y. K., Labban, J. D., Gapin, J. I., & Etnier, J. L. (2012). The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Res*, 1453, 87-101. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.068
- Coles, K., & Tomporowski, P. D. (2008). Effects of acute exercise on executive processing, short-term and long-term memory. *J Sports Sci*, 26(3), 333-344.
- Delancey, D., Frith, E., Sng, E., & Loprinzi, P. D. (2018). Randomized controlled trial examining the long-term memory effects of acute exercise during the memory consolidation stage of memory formation. *Journal of Cognitive Enhancement*.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., . . . Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(7), 3017-3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108
- Etnier, J. L., Wideman, L., Labban, J. D., Piepmeyer, A. T., Pendleton, D. M., Dvorak, K. K., & Becofsky, K. (2016). The Effects of Acute Exercise on Memory and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *J Sport Exerc Psychol*, 38(4), 331-340. doi: 10.1123/jsep.2015-0335
- Fahey, T. D., Insel, P. M., & Roth, W. T. (2015). *Cardiorespiratory Endurance Fit and Well: Core Concepts and Labs in Physical Fitness and Wellness*: McGraw Hill.
- Frith, E., & Loprinzi, P. D. (2018). Physical activity and individual cognitive function parameters: unique exercise-induced mechanisms. *Journal of Cognitive-Behavioral Psychotherapy and Research*, 7, 92-106.
- Frith, E., Sng, E., & Loprinzi, P. D. (2017). Randomized controlled trial evaluating the temporal effects of high-intensity exercise on learning, short-term and long-term memory, and prospective memory. *Eur J Neurosci*, 46(10), 2557-2564. doi: 10.1111/ejn.13719
- Gagnon, S. A., & Wagner, A. D. (2016). Acute stress and episodic memory retrieval: neurobiological mechanisms and behavioral consequences. *Ann N Y Acad Sci*, 1369(1), 55-75. doi: 10.1111/nyas.12996
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., . . . American College of Sports, M. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 43(7), 1334-1359. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213febf
- Hansen, N. (2017). The Longevity of Hippocampus-Dependent Memory Is Orchestrated by the Locus Coeruleus-Noradrenergic System. *Neural Plast.*
- Haynes IV, J., & Loprinzi, P. D. (2018). Acute cardiovascular exercise on proactive memory interference. *Journal of Cognitive Enhancement*, 1-5.
- Haynes IV, J. T., Frith, E., Sng, E., & Loprinzi, P. D. (2018). Experimental Effects of Acute Exercise on Episodic Memory Function: Considerations for the Timing of Exercise. *Psychol Rep*, 33294118786688. doi: 10.1177/0033294118786688
- Heisz, J. J., Clark, I. B., Bonin, K., Paolucci, E. M., Michalski, B., Becker, S., & Fahnstock, M. (2017). The Effects of Physical Exercise and Cognitive Training on Memory and Neurotrophic Factors. *J Cogn Neurosci*, 29(11), 1895-1907. doi: 10.1162/jocn_a_01164
- Henry, J. D., & Rendell, P. G. (2007). A review of the impact of pregnancy on memory function. *J Clin Exp Neuropsychol*, 29(8), 793-803. doi: 10.1080/13803390701612209
- Hindocha, C., Freeman, T. P., Xia, J. X., Shaban, N. D. C., & Curran, H. V. (2017). Acute memory and psychotomimetic effects of cannabis and tobacco both 'joint' and individually: a placebo-controlled trial. *Psychol Med*, 1-12. doi: 10.1017/S0033291717001222
- Hogan, C. L., Mata, J., & Carstensen, L. L. (2013). Exercise holds immediate benefits for affect and cognition in younger and older adults. *Psychol Aging*, 28(2), 587-594. doi: 10.1037/a0032634
- Howard, M. W., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Madsen, J. R., Lisman, J., Aschenbrenner-Scheibe, R., . . . Kahana, M. J. (2003). Gamma oscillations correlate with working memory load in humans. *Cerebral cortex*, 13(12), 1369-1374.
- Hsu, C. F., Eastwood, J. D., & Toplak, M. E. (2017). Differences in Perceived Mental Effort Required and Discomfort during a Working Memory Task between Individuals At-risk And Not At-risk for ADHD. *Front Psychol*, 8, 407. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00407

- Hwang, J., Castelli, D. M., & Gonzalez-Lima, F. (2016). Cognitive enhancement by transcranial laser stimulation and acute aerobic exercise. *Lasers Med Sci*, 31(6), 1151-1160. doi: 10.1007/s10103-016-1962-3
- Ilieva, I. P., Hook, C. J., & Farah, M. J. (2015). Prescription Stimulants' Effects on Healthy Inhibitory Control, Working Memory, and Episodic Memory: A Meta-analysis. *J Cogn Neurosci*, 27(6), 1069-1089. doi: 10.1162/jocn_a_00776
- Jubelt, L. E., Barr, R. S., Goff, D. C., Logvinenko, T., Weiss, A. P., & Evins, A. E. (2008). Effects of transdermal nicotine on episodic memory in non-smokers with and without schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 199(1), 89-98. doi: 10.1007/s00213-008-1133-8
- Kamijo, K., Nishihira, Y., Hatta, A., Kaneda, T., Wasaka, T., Kida, T., & Kuroiwa, K. (2004). Differential influences of exercise intensity on information processing in the central nervous system. *Eur J Appl Physiol*, 92(3), 305-311. doi: 10.1007/s00421-004-1097-2
- Kamijo, K., Nishihira, Y., Higashiura, T., & Kuroiwa, K. (2007). The interactive effect of exercise intensity and task difficulty on human cognitive processing. *Int J Psychophysiol*, 65(2), 114-121. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2007.04.001
- Khan, Z. U., & Muly, E. C. (2011). Molecular mechanisms of working memory. *Behav Brain Res*, 219(2), 329-341. doi: 10.1016/j.bbr.2010.12.039
- Klaming, R., Annes, J., Veltman, D. J., & Comijs, H. C. (2016). Episodic memory function is affected by lifestyle factors: a 14-year follow-up study in an elderly population. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 1-15. doi: 10.1080/13825585.2016.1226746
- Labban, J. D., & Etnier, J. L. (2011). Effects of acute exercise on long-term memory. *Res Q Exerc Sport*, 82(4), 712-721. doi: 10.1080/02701367.2011.10599808
- Le Berre, A. P., Fama, R., & Sullivan, E. V. (2017). Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research. *Alcohol Clin Exp Res*. doi: 10.1111/acer.13431
- Li, L., Men, W. W., Chang, Y. K., Fan, M. X., Ji, L., & Wei, G. X. (2014). Acute aerobic exercise increases cortical activity during working memory: a functional MRI study in female college students. *PLoS One*, 9(6), e99222. doi: 10.1371/journal.pone.0099222
- Lin, T. W., & Kuo, Y. M. (2013). Exercise benefits brain function: the monoamine connection. *Brain Sci*, 3(1), 39-53. doi: 10.3390/brainsci3010039
- Lo Bue-Estes, C., Willer, B., Burton, H., Leddy, J. J., Wilding, G. E., & Horvath, P. J. (2008). Short-term exercise to exhaustion and its effects on cognitive function in young women. *Percept Mot Skills*, 107(3), 933-945. doi: 10.2466/pms.107.3.933-945
- Loprinzi, P. D. (2018a). IGF-1 in exercise-induced enhancement of episodic memory. *Acta Physiol (Oxf)*, e13154. doi: 10.1111/apha.13154
- Loprinzi, P. D. (2018b). Intensity-specific effects of acute exercise on human memory function: considerations for the timing of exercise and the type of memory. *Health Promot Perspect*.
- Loprinzi, P. D., & Edwards, M. K. (2017). Exercise and Implicit Memory: A Brief Systematic Review. *Psychol Rep*, 33294117745563. doi: 10.1177/0033294117745563
- Loprinzi, P. D., & Edwards, M. K. (2018). Exercise and cognitive-related semantic memory function. *Journal of Cognitive-Behavioral Psychotherapy and Research*, 7(2), 51-52.
- Loprinzi, P. D., Edwards, M. K., & Frith, E. (2017). Potential avenues for exercise to activate episodic memory-related pathways: a narrative review. *Eur J Neurosci*, 46(5), 2067-2077. doi: 10.1111/ejn.13644
- Loprinzi, P. D., & Frith, E. (2018a). A brief primer on the mediational role of BDNF in the exercise-memory link. *Clin Physiol Funct Imaging*. doi: 10.1111/cpf.12522
- Loprinzi, P. D., & Frith, E. (2018b). Protective and therapeutic effects of exercise on stress-induced memory impairment. *J Physiol Sci*. doi: 10.1007/s12576-018-0638-0
- Loprinzi, P. D., Frith, E., & Edwards, M. K. (2018). Exercise and emotional memory: A systematic review. *Journal of Cognitive Enhancement*, 1-10.
- Loprinzi, P. D., Frith, E., Edwards, M. K., Sng, E., & Ashpole, N. (2017). The Effects of Exercise on Memory Function Among Young to Middle-Aged Adults: Systematic Review and Recommendations for Future Research. *Am J Health Promot*, 890117117737409. doi: 10.1177/0890117117737409
- Mainy, N., Kahane, P., Minotti, L., Hoffmann, D., Bertrand, O., & Lachaux, J. P. (2007). Neural correlates of consolidation in working memory. *Human brain mapping*, 28(3), 183-193.
- Mayo-Clinic. (2018). Exercise intensity: How to measure it. from <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/fitness/in-depth/exercise-intensity/art-20046887>
- McMorris, T. (2016). Developing the catecholamines hypothesis for the acute exercise-cognition interaction in humans: Lessons from animal studies. *Physiol Behav*, 165, 291-299. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.08.011
- McMorris, T., Sproule, J., Turner, A., & Hale, B. J. (2011). Acute, intermediate intensity exercise, and speed and accuracy in working memory tasks: a meta-analytical comparison of effects. *Physiol Behav*, 102(3-4), 421-428. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.12.007
- McMorris, T., Turner, A., Hale, B. J., & Sproule, J. (2016). Beyond the catecholamines hypothesis for an acute exercise-cognition interaction: A neurochemical perspective. In T. McMorris (Ed.), *Exercise-Cognition Interaction: Neuroscience Perspectives* (pp. 65-103): Academic Press.
- Meltzer, J. A., Zaveri, H. P., Goncharova, I. I., Distasio, M. M., Papademetris, X., Spencer, S. S., . . . Constable, R. T. (2008). Effects of working memory load on oscillatory power in human intracranial EEG. *Cerebral cortex*, 18(8), 1843-1855.
- Pontifex, M. B., Gwizdala, K. L., Parks, A. C., Pfeiffer, K. A., & Fenn, K. M. (2016). The Association between Physical Activity During the Day and Long-Term Memory Stability. *Sci Rep*, 6, 38148. doi: 10.1038/srep38148
- Pontifex, M. B., Hillman, C. H., Fernhall, B., Thompson, K. M., & Valentini, T. A. (2009). The effect of acute aerobic and resistance exercise on working memory. *Med Sci Sports Exerc*, 41(4), 927-934. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181907d69
- Raghavachari, S., Kahana, M. J., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Kirschen, M. P., Bourgeois, B., . . . Lisman, J. E. (2001). Gating of human theta oscillations by a working memory task. *Journal of Neuroscience*, 21(9), 3175-3183.
- Roig, M., Nordbrandt, S., Geertsens, S. S., & Nielsen, J. B. (2013). The effects of cardiovascular exercise on human memory: a review with meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(8), 1645-1666. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.06.012
- Roig, M., Thomas, R., Mang, C. S., Snow, N. J., Ostadan, F., Boyd, L. A., & Lundbye-Jensen, J. (2016). Time-Dependent Effects of Cardiovascular Exercise on Memory. *Exerc Sport Sci Rev*, 44(2), 81-88. doi: 10.1249/JES.0000000000000078
- Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (2011). Memory modulation. *Behav Neurosci*, 125(6), 797-824. doi: 10.1037/a0026187
- Sherman, S. M., Buckley, T. P., Baena, E., & Ryan, L. (2016). Caffeine Enhances Memory Performance in Young Adults during Their Non-optimal Time of Day. *Front Psychol*, 7, 1764. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01764
- Sng, E., Frith, E., & Loprinzi, P. D. (2018). Temporal Effects of Acute Walking Exercise on Learning and Memory Function. *Am J Health Promot*, 32(7), 1518-1525. doi: 10.1177/0890117117749476
- Storbeck, J., & Maswood, R. (2016). Happiness increases verbal and spatial working memory capacity where sadness does not: Emotion, working memory and executive control. *Cogn Emot*, 30(5), 925-938. doi: 10.1080/02699931.2015.1034091
- Stuss, D., Stethem, L., & Poirier, C. (1987). Comparison of three tests of attention and rapid information processing across six age groups. *The Clinical Neuropsychologist*, 1(2), 139-152.
- Stuss, D. T., Stethem, L., Hugenholtz, H., & Richard, M. (1989). Traumatic brain injury: A comparison of three clinical tests, and analysis of recovery. *The Clinical Neuropsychologist*, 3(2), 145-156.
- Suwabe, K., Hyodo, K., Byun, K., Ochi, G., Yassa, M. A., & Soya, H. (2017). Acute moderate exercise improves mnemonic discrimination in young adults. *Hippocampus*, 27(3), 229-234. doi: 10.1002/hipo.22695
- Świątkiewicz, M., Fiedorowicz, M., Orzeł, J., Welniak-Kamińska, M., Bogorodzki, P., Langfort, J., & Grieb, P. (2017). Increases in brain 1H-MR glutamine and glutamate signals following acute exhaustive endurance exercise in the rat. *Frontiers in physiology*, 8.
- Tang, A., Eng, J. J., Krassioukov, A. V., Tsang, T. S., & Liu-Ambrose, T. (2016). High- and low-intensity exercise do not improve cognitive function after stroke: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med*, 48(10), 841-846. doi: 10.2340/16501977-2163
- Tsujii, T., Komatsu, K., & Sakatani, K. (2013). Acute effects of physical exercise on prefrontal cortex activity in older adults: a functional near-infrared spectroscopy study. *Adv Exp Med Biol*, 765, 293-298. doi: 10.1007/978-1-4614-4989-8_41
- van Vugt, M. K., Schulze-Bonhage, A., Litt, B., Brandt, A., & Kahana, M. J. (2010). Hippocampal gamma oscillations increase with memory load. *Journal of Neuroscience*, 30(7), 2694-2699.
- Vencunus, T., Snieckus, A., Trinkunas, E., Baranauskienė, N., Solianik, R., Juodsnukis, A., . . . Kamandulis, S. (2016). Interval Running Training Improves Cognitive Flexibility and Aerobic Power of Young Healthy Adults. *J Strength Cond Res*, 30(8), 2114-2121. doi: 10.1519/JSC.0000000000001322
- Wammes, J. D., Good, T. J., & Fernandes, M. A. (2017). Autobiographical and episodic memory deficits in mild traumatic brain injury. *Brain Cogn*, 111, 112-126. doi: 10.1016/j.bandc.2016.11.004

Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, 54(6), 1063-1070.

Weng, T. B., Pierce, G. L., Darling, W. G., & Voss, M. W. (2015). Differential Effects of Acute Exercise on Distinct Aspects of Executive Function. *Med Sci Sports Exerc*, 47(7), 1460-1469. doi: 10.1249/MSS.0000000000000542

Yanes, D., & Loprinzi, P. D. (2018). Experimental Effects of Acute Exercise on Iconic Memory, Short-Term Episodic, and Long-Term Episodic Memory. *J Clin Med*, 7(6). doi: 10.3390/jcm7060146

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1548016538

Received/Geliş 19.11.2018
 Accepted/Kabul 25.12.2018
 JNBS, 2019, 6(1):21-27

Murat Eren Özen: <http://orcid.org/0000-0003-2981-8036>
 Mehmet Bertan Yılmaz: <http://orcid.org/0000-0001-5558-3299>

THE EVALUATION OF CAREGIVER BURDEN OF ELDERLY PSYCHIATRIC PATIENTS

PSİKIYATRİK HASTALARA BAKIM VERENLERİN YÜKÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Murat Eren Özen^{1*}, Mehmet Bertan Yılmaz²

Abstract

The number of studies evaluating caregivers in the elderly psychiatric population is insufficient. This study aims to determine the caregiver burden and related factors in elderly psychiatric patients' caregivers. This is a descriptive cross-sectional study. The study was carried out on caregivers who applied to Private Adana Hospital psychiatry clinic. The study included 230 caregivers of psychiatric elderly patients (≥ 60 years). Demographics questionnaire form (for the elderly and caregivers) and the Zarit Burden Interview were used to collect data. Independent t-test, analysis of variance (ANOVA) and Scheffe post-hoc test were used for statistical analysis. Caregivers' burden had a meaningful association with type of psychiatric disorder in elder patients ($p=0.005$). Post-hoc test showed caregivers' burden was higher in caring for schizophrenic patients and then obsessive-compulsive, bipolar disorder, depression, and anxiety disorders, respectively. The results denoted that care giving hours per week ($p=0.003$) and additional psychiatric patients number in the family ($p=0.004$) had an association with care giving burden. Results showed that greater care giving hours/week was associated with higher care giving burden. It is seen that caregiving hours, type of the patient's mental illness and presence of an additional psychiatric patient in a family increases the burden of the caregiver. Caregivers' high care burden can overshadow the quality of care the psychiatric elderly patients and expose the caregivers' psychological health to danger.

Keywords: burden; caregiver; elderly; psychiatric disorder

¹Özel Adana Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Adana, Turkey

²Çukurova Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Adana, Turkey

*Corresponding author: Özel Adana Hastanesi, Çınarlı Mah., No:23, Atatürk Cad., Psikiyatri Kliniği, Adana /Turkey E-mail: muraterenozen@gmail.com Mobile: +90 322 459 22 22 (6035)

Öz

Yaşlı psikiyatrik popülasyondaki bakıcıları değerlendiren çalışmaların sayısı yetersizdir. Bu çalışma yaşlı psikiyatri hastalarının bakım verenlerinde bakıcı yükünü ve ilişkili faktörleri belirlemeyi amaçlamaktadır. Tanımlayıcı kesitsel bir çalışmadır. Çalışma, Özel Adana Hastanesi psikiyatri polikliniğine ayaktan başvuran psikiyatrik yaşlı hastalara (≥ 60 yaş) bakım veren 230 kişi üzerinde yapıldı. Demografik anket formu (yaşlılar ve bakım verenler için) ve Zarit Bakım Yükü Ölçeği verileri toplamak için kullanıldı. İstatistiksel analiz için bağımsız t-testi, varyans Analizi (ANOVA) ve Scheffe post-hoc testleri kullanıldı. Bakım verenlerin yükü, yaşlı hastalarda psikiyatrik bozukluk tipi ile anlamlı bir ilişki göstermiştir ($p=0.005$). Post-hoc testi bakıcıların yükünün şizofreni hastalarına bakım yapmada sırasıyla obsesif-kompulsif, bipolar bozukluk, depresyon ve anksiyete bozukluklarından daha yüksek olduğunu göstermiştir. Sonuçlar, saatte/haftada saat verilen bakımın ($p=0.003$) ve ailedeki ek psikiyatrik hasta sayısının ($p=0.004$) bakım yükü ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bakım saatlerinin, hastanın ruhsal hastalık türü ve ailede ek bir psikiyatri hastasının varlığının bakımının yükünü artırdığı görülmektedir. Bakım verenlerin yüksek bakım yükü, psikiyatrik yaşlı hastaların bakım kalitesini düşürebilir ve bakıcıların psikolojik sağlığını tehlikeye maruz bırakabilir. Bu nedenle, yükü azaltmak ve hastaların aileleri gibi gayri resmi bakıcılar tarafından uzun vadeli bakım kalitesini artırmak için toplum odaklı müdahalelerin gerekli olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: yük; bakım veren; yaşlı; psikiyatrik bozukluk

1. Introduction

One of the greatest perspectives on the health of older people is their mental health, which deserves more attention (Mirzaee & Shams 2010). The outbreaks of psychiatric disorders with increasing age are cognitive (i.e. dementia) and mental disorders such as schizophrenia, mood disorders (bipolar and major depressive disorders) (Buldukoğlu et al., 2011).

Elderly people with psychiatric disorders often require daily activities supported by caregivers (Tel et al., 2013). Family caregivers are taken into account as a part of the informal support system principally in charge of the patient without receiving any financial provision (Carra et al, 2012). Approximately 10% of individuals with chronic mental illness need long-term care and live mostly with their families or other related caregivers. The patient's relatives have become primary caregivers and have adopted the approach of treating the patient in the community and within their own environment and increased the responsibilities of caregivers (Tel et al., 2010). This situation has brought a number of problems. Chronic mental disorders in the elderly lead to disturbances in individuals' feelings, thoughts and cognitive abilities, changes in their personality and individual habits, and social and economic losses (O'Hara et al, 2010; Vina et al, 2007).

Family caregivers are vulnerable and require special attention like the elderly (Çetinkaya Duman & Bademli, 2013; Settineri et al, 2014). Besides physiological and biological damage, stress and long-term caring effect on the caregivers causes at least fatigue (Schulz & Beach, 1999), and presumably decreased social and job activities and disconnected relationships with the environment including family and friends (Kuipers, 1993). A study found that an old person's physical disease leads to increased stress, anxiety, and financial burden in the caregivers' personal lives (Garlo et al, 2010). Another study showed that caring of psychiatric elderly patients leads to problems, such as personal life stress, additional financial burden and feeling guilty for the caregivers, losing one's job resulting in the caregiving burden (Limpawattana et al, 2013; Schulze & Rössler, 2005) Caregiving burden is masked in nature which means that the patient and the caregivers are both in suffering

and pain and strongly need to be socially supported and understood (Milbury et al, 2013). The type, duration, and severity of the mental disorder, the caregiving period, the incidence of problematic behaviors on the patient's side, reduced social protection, and negative feelings can lower quality of life and bring about further burden (Saunders, 2003; Zendjidian et al, 2012). Under the best conditions and circumstances, caregivers are affected by the burden (Grover & Dutt, 2011; Magliano et al, 2006; Tel et al., 2010).

Studies on the care burden of psychiatric disorders in the literature mostly focuses on caregivers of schizophrenia patients. However, the number of studies evaluating caregivers in the elderly psychiatric population is insufficient. This study aims to determine the caregiver burden and related factors in elderly psychiatric patients' caregivers.

2. Materials and Methods

The study was a descriptive cross-sectional study. The participants were composed of caregivers ($n=230$) of the elderly patients (≥ 60 years) who applied consecutively to the outpatient clinic and agreed to participate in the study. The study was carried out between 1 June 2018 to 1 January 2019 at Private Adana Hospital outpatient psychiatry unit. Study was approved by the Ethics Committee of Çukurova University and this study complies with the Declaration of Helsinki Research Ethics.

The study included the caregivers of elderly patients (≥ 60 years) that applied consecutively who gave informed written consent and accepted to participate in the study and filled out the forms.

Caregivers with active bipolar disease, active psychosis, dementia, mental retardation, Parkinson's disease, degenerative diseases, neurological diseases such as multiple sclerosis, SLE, chronic renal failure and those with systemic chronic disease were excluded from the evaluation. The exclusion criteria were defined as having any neurological or physical disease and cognitive deficits which may cause problems in understanding the research guidelines and filling in the forms.

The persons who had not accepted to participate in the

study (n=13) and had cognitive disorders (n=6), history of brain injury (n=4), neurologic disorders (n=9) were excluded from the study (total excluded n=32). The reasons for the absence of caregivers who did not agree to participate in the study were determined by the time, the concern about the passing of their names in the study and the response from the family.

2.1. Tools

All caregivers were diagnosed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders (SCID-I) (First et al, 2002).

The demographics form of the elderly included gender, marital status, education, the psychiatric disorder type, the disorder duration, job status and insurance, and that of the caregivers covered age, gender, marital status, relation, education, economic status, employment status, the number of psychiatric patient members in the family, and care giving hours per week. The economic level was determined by the amount of yearly household income (> 20,000 = poor, 20,000-40,000 = average, ≥40,000 = good) (1\$=5,30 at 14.02.2019).

Zarit Burden Interview: This is the most established tool that evaluates the perceived burden of family caregivers and questionnaires is filled out by the caregiver (Zarrit et al, 1980). This inventory discovers negative mental, physical, social, and economic impacts of care giving on the life of the caregiver. The inventory comprises 22 questions in a 5-point Likert scale and each question has 5 choices given scores as "never (0), almost (1), sometimes (2), often (3), and always (4)". Total scores represents the care giving burden. Scores of less than 30 were defined as mild burden, 31 to 60 as average burden, and 61 to 88 as severe burden. The scale was translated into Turkish (Özlü et al., 2003).

2.2. Procedure

After exclusion of the caregivers which are not appropriate or unwilling for aforementioned reasons (n=32), informed written consent was taken from the rest of the caregivers of the elderly (n=230) that accepted to participate in the study. Sociodemographic form was filled out by the staff, and ZBI was filled out by the caregivers. Data obtained from the results are analyzed by the eligible statistical tests.

2.3. Analysis

The SPSS 22 software was used to analyze the data with descriptive and inferential statistics such as analysis of variance (ANOVA), independent t-test, and Scheffe Post hoc test.

3. Results

Caregivers aged between 22 and 70 years (Mean±SD=50.78±12.76). Forty percent of the caregivers

were male, 91.0% (n=209) married, and 52.2% (n=120) of them were in the age group of 40 to 59 years old. The majority of the caregivers were the children of the patients (n=105, 45.7%) followed by spouses (n=67, 29.1%). Education of caregivers was similar in illiteracy (25.2%), primary 29.6%, secondary (25.6%) and high school (19.6) levels. More than half (66.5%) of them had an average economic status. Around 86.4% of them only had cared for one psychiatric elderly and 13.6% took care of another psychiatric patient at home in addition to the psychiatric elderly. The highest care-giving hours per week was 35 to 44 hours (Mean±SD=34.32±23.98, Min=14, Max=56) (Table 1).

Table 1. Demographic Characteristics of Caregivers of Psychiatric Elderly Patients

Demographic Data		N (%)
Gender	Male	92 (40.0)
	Female	138 (60.0)
Age (years)	>40	38 (16.5)
	40-59	120 (52.2)
	60-70	72 (31.3)
Education	Illiterate	58 (25.2)
	Primary	68 (29.6)
	Secondary	59 (25.6)
	High	45 (19.6)
Marital Status	Single	21 (0.9)
	Married	209 (91.0)
Economic Status	Poor	9 (3.9)
	Average	153 (66.5)
	Good	68 (29.6)
Employment status	Housewife	45 (19.6)
	Farmer	41 (17.8)
	Self-employed	38 (16.5)
	Job holder	69 (30.0)
	Retired	37 (16.1)
Another psychiatric disorder in family	No	184 (80.0)
	Yes	46 (20.0)
Weekly Patient Care (hours)	<24	38 (16.5)
	24-34	76 (33.0)
	35-44	86 (37.4)
	>44	30 (13.1)
Relation to patient	Spouse	67 (29.1)
	Child	105 (45.7)
	Child in law	29 (12.6)
	Other Relatives	29 (12.6)

In addition, the results showed the mean age of patients was 71.79 ± 2.31 years, ranging from 60 to 92 years; 48.7% were male, 53.5% married, and 44.8% of them were jobless with no income; about 40.9% had a psychiatric disorder for 10 to 19 years. In patients, psychiatric disorders were found as anxiety in 7.8%, bipolar disorder in 21.3%, schizophrenia in 27.8%, and depression in 31.3% (Table 2).

Table 2. Demographic Characteristics of The Psychiatric Elderly Patients

Demographics	N (%)
Gender	Male 112 (48.7)
	Female 118 (51.3)
Age (years)	60-69 102 (44.3)
	70-79 95 (41.3)
	≥ 80 33 (14.4)
Education level	Illiterate 77 (33.5)
	Primary 67 (29.1)
	Secondary 49 (21.3)
	High 37 (16.1)
Marital Status	Single 14 (6.0)
	Married 123 (53.5)
	Widow 93 (40.5)
Employment status	Jobless 103 (44.8)
	Farmer 55 (23.9)
	Self-employed 8 (3.5)
	Retired 64 (27.8)
Duration of disease(years)	<10 40 (17.4)
	10-19 94 (40.9)
	20-29 62 (26.9)
	≥ 30 34 (14.8)
Psychiatric disorder type	Schizophrenia 64 (27.8)
	Anxiety disorders 18 (7.8)
	Bipolar disorder 49 (21.3)
	Depression 72 (31.3)
	More than one 27 (11.8)

It was found that 33%, 55%, and 14% of caregivers had mild, average, and severe burden, respectively. The mean scores of personal, emotional, social, and economic caregivers' burden were 15.61 ± 5.62 , 13.61 ± 1.03 , 4.81 ± 33.29 , and 4.79 ± 1.52 , respectively. The results showed that caregivers' burden had a meaningful association with type of psychiatric disorder in elder patients ($F=4.330$, $df=4.174$, and $p=0.005$). Post Hoc test showed caregivers' burden was higher in caring for schizophrenic patients and then obsessive-compulsive disorder, bipolar disorder, depression, and anxiety disorders, respectively. Psychiatric distribution of caregivers was found as follows: 7.8% schizophrenia ($n=18$), 8.3% bipolar disorder ($n=19$), 38.3% anxiety (any) ($n=88$), 33.0% depression ($n=76$) and 12.6% obsessive compulsive disorder ($n=29$). The results denoted

that caregiving hours per week ($t=2.89$, $df=31.49$, and $p=0.003$) and additional psychiatric patients number in the family ($t=2.89$, $df=31.49$, and $p=0.004$) had an association with care giving burden. Post-hoc test showed that greater caregiving hours/week was associated with higher care giving burden (Table 3).

Table 3. Caregivers' Burden Numerical Indicators in Terms of Demographic Data

Demographics	Test Results
Gender	Male Female $t=1.34$, $df=198$, $p=0.181$
Age (years)	<30 30-39 40-49 50-59 60-69 70-79 $F=0.788$, $df=1.221$, $p=0.456$
Education	Elementary Secondary High University $F=1.63$, $df=2.145$, $p=0.184$
Marital Status	Single Married $t=-0.713$, $df=17$, $p=0.477$
Economic Status	Low Average High $F=2.854$, $df=2.301$, $p=0.061$
Employment status	Housewife Farmer Self-employed Jobholder Retired $F=0.202$, $df=1.273$, $p=0.937$
Another psychiatric person in the family	No Yes $t=-2.89$, $df=31.49$, $p=0.004$
Weekly patient Care (hours)	<24 24-34 35-44 >44 $t=-2.89$, $df=31.49$, $p=0.003$
Caregiver's relation to the patient	Spouse Child Child in law Other relatives $F=1.363$, $df=1.432$, $p=0.255$
Psychiatric disorder type in the caregiver	Schizophrenia Anxiety (any) Bipolar disorder Depression Obsessive-Compulsive Disorder $F=4.330$, $df=4.174$, $p=0.005$

4. Discussion

The study findings show a high burden for caregivers. The study was conducted on 230 caregivers; 60% of them were female and 90.9% were married. Half of the caregivers were in 40-59 age range. The educational level distribution of caregivers was found similar (illiterate to

high school). The economic status of two thirds of the caregivers was average (66.5%). Twenty percent (n=46) of the caregivers had another psychiatric patient in their family. With regard to the degree of closeness to patients, the majority of caregivers were children of the patients (45.6%, n=105).

There are limited studies carried out on elderly mental health patients in Turkey. In a study conducted by Kızıllırmak & Küçük (2016) using Burden Assessment Scale, they showed that caregivers of patients with mental disorders of any age (n=243, age 35.48±17.00, range min=17, max=90) have a high risk of developing mental disorders including anxiety and depression. In a study with patients diagnosed with Alzheimer's dementia, Akpınar et al. (2011) found that female caregivers had higher burden than males on time dependence, developmental, and social burdens, but no difference was found with respect to emotional burden.

The achieved results in the present study indicated that 33% of the caregivers had mild burden and 69% had average to severe burden. This outcome is compatible with recent studies on caregivers of elderly (Abdulla-pour et al, 2011; Caqueo-Urizar et al, 2011). Another study was not consistent with our result (Limpawattana et al, 2013). Based upon the findings, out of the care giving burden dimensions, only two, including emotional and personal aspects, were correlated with duration of duration in the elderly psychiatric patients. A study on caregiver's quality of life and burden of elderly patients with physical and mental illness also showed emotional, economic, and personal burden correlated with duration of disease in the caregivers (Settineri et al, 2014). Bergvall et al. (2011) in the study of caregivers of Alzheimer's patients, found mild to moderate level of burden. Loi et al. (2015) found that patients with mental illness had moderate to severe, Luchsinger et al. (2015) found high level of burden on caregivers. Our study revealed that the main caregivers were children of the patients followed by spouses. Although the caregiving burden of the children was higher than that of other caregivers (spouse, son-in-law, and daughter-in-law), this difference was not considerable.

Our study showed that almost half of the caregivers were male, the sex of caregivers did not show a significant relationship with the care burden, and the male burden scores were higher than females (as seen in Table 3). Similar to this study, previous studies (Awad & Voruganti, 2008; Caqueo-Urizar et al, 2011; Haresabadi et al, 2012; Shinde et al, 2012) revealed that the average burden of care scores among males were higher than females. However, the current difference may depend on the cultural context of the working environment in Turkish families, such as men's bread winners and their financial role as financial provider and men's ability to physically address patients.

The vast majority of the participating caregivers in the present study was married, which may represent economic security and a sense of responsibility compared to single individuals; marital status did not reveal any

considerable relationship with the caregiving burden. Married caregivers had a higher mean load score than single caregivers. Average levels of burden was found in very high, particularly for mothers. In addition, the average burden scores of caregivers aged between 45 and 65 were reported more than in other age categories. However, this age difference was not considerable. It has been reported that married people, regardless of disability level, provide the most consistent and most reliable care for elderly patients. In addition, the placement of unmarried patients in nursing homes is shorter (Cantor & Little, 1985). Horowitz & Dobrof (1982) documented the primary role of spouses in providing the primary responsibility for care work, household responsibilities, and medical supervision of the elderly person. The importance of the primary roles of spouses compared to other family members was emphasized and it is referred to the additional role of family members compared to the primary role of spouses in caring in later life. In fact, it has been reported that some elderly women have reduced their health problems by their spouses in the caregiver role in long-term marriages (Motenko, 1988).

Based on the post-hoc test, the average care burden scores according to the perceived economic situation showed that the care burden was higher in low-income caregivers. The above findings are consistent with some previous studies (Abdulla-pour et al, 2011; Limpawattana et al, 2013; Settineri et al, 2014).

This finding showed that the economic situation plays an important role in the care of patients. This study also revealed that elderly caregivers have hour/weekly and additional family psychiatric members and have a significant relationship with the care burden of the type of psychiatric disorders in the elderly. The present study findings are consistent with the results of these studies (Garces et al, 2009; Settineri et al, 2014).

In addition, the presence of another psychiatric patient in the family together with the elderly psychiatric patient has imposed a burden on caregivers. Other studies (Andren & Elmstahl, 2007; Carretero et al, 2009) have shown that long-term care of elderly Alzheimer's patients leads to a reduction in burden on caregivers. The difference in these studies can be justified in some way according to adaptability, individual characteristics, cultural and traditional beliefs of caregivers; Apparently, higher adaptation capabilities and responsible caregivers of the current conditions experienced less burden, while those with lower adaptations reported a higher burden (Lautenschlager et al, 2013). Findings showed that the caregiver burden had significant difference according to the type of psychiatric disorder seen in elderly patients.

The caregivers of schizophrenia patients suffered a higher burden. This result was consistent with other studies (Hou et al, 2008; Kuipers, 1993). The results showed that older male patients were more burdensome to their caregivers than female patients. However, this difference was not statistically considerable. The results are similar to some other studies (Awad & Voruganti, 2008; Haresabadi et al, 2012; Roick et al, 2007). This

may show a worse prognosis for psychiatric disorders in males than females and a greater resistance to treatment in male patients (van Wijngaarden et al, 2000).

4.1. Limitations and strengths

The study carried out by a self-reported interview can prevent the results to come out objectively. Another limitation is that caregivers have been evaluated once. The treatment of caregivers was not evaluated in the study. There is a relationship between the burden of caregivers and the methods of coping with stress. The caregivers' ways of coping with stress were not investigated.

As a consequence, the data obtained from the self-report criteria and the analysis should be interpreted carefully. However, the use of an instrument with validated psychometric properties confirms that the variables are measured correctly. Adequate sample size also supports findings to establish a real relationship between burden among patient and caregivers. This study directly focused on the caregivers of the elderly mental health patients with different psychiatric diagnoses (≥ 60 years), which is the first for our country. In this study, results reflect the burden of caregivers of elderly psychiatric patients of a province located in the east of Turkey. It is clear that it will not show or reflect results in general for other regions and cultures in the country.

4.2. Conclusions and Recommendations for Forthcoming Studies

In summary, the findings indicate that there is a high burden on caregivers of elderly patients in a Turkish sample, so families need to promote their knowledge and awareness to reduce the burden of long-term care. In addition, the evidence showed that the burden of elderly psychiatric caregivers was related to care factors. Counseling services, cooperation between public and private institutions, training programs and temporary care implementation by the national media are recommended to alleviate the burden of caregivers between the psychiatric elderly caregivers. Therefore, family caregivers are taken into account to be the most important preventive system, and it can be seen that the perceived burden on caregivers can play a decisive role in caregiving. The idea behind mental health is to focus on directing activities in vulnerable populations, to prevent mental illness. For this purpose, it is necessary to evaluate the burden of care in family caregivers.

Based on the findings, forthcoming researches should address these questions: i) what are the predecessors or moderators of the burden of caregivers of the elderly psychiatric patients? ii) does psychoeducation interventions ease the caregiver burden? iii) can positive psychological characteristics in elderly patients or caregivers alleviate caregiver burden? iv) what are the specific factors related to the load by type of psychiatric disorders? v) how does cultural differences effect caregiver burden?

References

- Abdulla-pour, E., Norouzian, M., Nejat, S., & Mojaddadzade, S.R. (2011). Psychiatric symptoms in patients with dementia: its outbreak and association with the imposed pressure on caregivers. *Iran J Epidemiol*, 7(2), 51-59.
- Adeosun, I. I. (2013) Correlates of Caregiver Burden among Family Members of Patients with Schizophrenia in Lagos, Nigeria. *Schizophr Res Treat*, 1-7. doi:10.1155/2013/353809.
- Akpınar, B., Küçükçüçlü, Ö., & Yener, G. (2011). Effects of gender on burden among caregivers of Alzheimer's patients. *Journal of Nursing Scholarship*, 43, 248-254.
- Andren, S., & Elmstahl S. (2007). Relationships between income, subjective health and caregiver burden in caregivers of people with dementia in group living care: a cross-sectional community-based study. *Int J Nurs Stud*, 44(3), 435-446. doi:10.1016/j.ijnurstu.2006.08.016.
- Awad, A.G., & Voruganti, L.N. (2008). The burden of schizophrenia on caregivers: a review. *Pharmacoeconomics*, 26(2), 149-162.
- Bergvall, N., Brinck, P., Eek, D., & Gustavsson, A. (2011). Relative importance of patient disease indicators on informal care and caregiver burden in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 23, 73-85.
- Buldukoğlu, K., Bademli, K., Karakaya, D., Göral, G., & Keser, İ. (2011). Ruhsal hastalığı olan ebeveynle yaşamak. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3, 683-703.
- Cantor, M., & Little V. (1985). *Aging and Social Care: Handbook of Aging and the Social Sciences* (2nd ed.). NewYork: Van Nostrand Reinhold.
- Caqueo-Urizar, A., Gutierrez-Maldonado, J., Ferrer-Garcia, M., Pe-alozal-Salazar, C., Richards-Araya, D., & Cuadra-Peralta, A. (2011). Attitudes and burden in relatives of patients with schizophrenia in a middle-income country. *Bio Med Center*. doi: 10.1186/1471-2296-12-101.
- Carra, G., Cazzullo, C. L., & Clerici, M. (2012). The association between expressed emotion, illness severity and subjective burden of care in relatives of patients with schizophrenia. Findings from an Italian population. *BMC Psychiatry*, 12, 140. doi: 10.1186/1471-244x-12-140.
- Carretero, S., Garces, J., Rodenas, F., & Sanjose, V. (2009). The informal caregiver's burden of dependent people: theory and empirical review. *Arch Gerontol Geriatr*, 49(1), 74-79. doi: 10.1016/j.archger.2008.05.004.
- Çetinkaya Duman, Z., & Bademli, K. (2013). Kronik psikiyatri hastalarının aileleri: Sistematik bir inceleme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 5, 78-94.
- First, M.B., Gibbon, M., Spitzer, R.L., & Williams, J. B. W. (2002). *Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders*. New York: Biometrics Research Department.
- Garces, J., Carretero, S., Rodenas, F., & Sanjose, V. (2009). Variables related to the informal caregivers' burden of dependent senior citizens in Spain. *Archives Gerontol Geriatrics*, 48(3), 372-379.
- Garlo, K., O'Leary, J. R., Van Ness, P. H., & Fried, T. R. (2010). Burden in caregivers of older adults with advanced illness. *J Am Geriatr Soc*, 58(12), 2315-2322. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03177.x.
- Grover, S., & Dutt, A. (2011). Perceived burden and quality of life of caregivers in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 65(5), 416-422. doi: 10.1111/j.1440-1819.2011.02240.x.
- Haresabadi, M., Bibak, B., Hassanzade, E., Bayati, H. R., Arki, M., & Akbari, H. (2012). Bojnourd Imam Reza hospital schizophrenia patients' mental pressure. *J North Khorasan Univ Med Sci*, 4(2), 165-171.
- Horowitz, A., & Dobrof, R. (1982). *The role of families in providing long term care to the frail and chronically ill elderly living in the community* (Health Care Financing Administration). Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
- Hou, S. Y., Ke, C. L., Su, Y. C., Lung, F. W., & Huang, C. J. (2008). Exploring the burden of the primary family caregivers of schizophrenia patients in Taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62(5), 508-514. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01843.x.
- Kızılırmak, B., & Küçük, L. (2016). Care Burden Level and Mental Health Condition of the Families of Individuals With Mental Disorders. *Arch Psychiatr Nurs*, 30, 47-54.
- Kuipers, L. (1993). Family burden in schizophrenia: implications for services. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 28(5), 207-210.
- Lautenschlager, N.T., Kurz, A. F., Loi, S., & Cramer, B. (2013). Personality of mental healthcaregivers. *Current Opinion Psychiatry*, 26(1), 97-101. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835997b3.
- Limpawattana, P., Theeranut, A., Chindaprasit, J., Sawanyawisuth, K., & Pimporn, J. (2013). Caregivers burden of older adults with chronic illnesses in the community: a cross-sectional study. *J Community Health*, 38(1), 40-45. doi: 10.1007/s10900-012-9576-6.

Loi, S.M., Dow, B., Moore, K., Hill, K., Russell, M., Cyarto, E., et al. (2015). The adverse mental health of carers: Does the patient diagnosis play a role? *Maturitas*, 82, 134-138.

Luchsinger, J. A., Tipiani, D., Torres-Patiño, G., Silver, S., Eimicke, J.P., Ramirez, M., et al. (2015). Characteristics and mental health of Hispanic dementia caregivers in New York City. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 30, 584-590.

Magliano, L., Fiorillo, A., Malangone, C., De Rosa, C., & Maj, M. (2006). Patient functioning and family burden in a controlled, real-world trial of family psychoeducation for schizophrenia. *Psychiatr Serv*, 57, 1784-1791.

Milbury, K., Badr, H., Fossella, F., Pisters, K.M., & Carmack, C.L. (2013). Longitudinal associations between caregiver burden and patient and spouse distress in couples coping with lung cancer. *Support Care Cancer*, 21(9), 2371-2379. doi: 10.1007/s00520-013-1795-6.

Mirzaee, M., & Shams, M. (2010). Analyzing Iran population issues and challenges and its outcomes. *Salmand*, (5), 326-331.

Motenko AK (1988). Respite care and pride in caregiving: The experience of six older men caring for their disabled wives. In S. Reinhatz & G. Rowles (Eds.), *Qualitative gerontology* (pp. 104-126). New York: Springer.

O'Hara, R. E., Hull, J. G., Lyons, K. D., Bakitas, M., Hegel, M. T., Li, Z., et al. (2010). Impact on caregiver burden of a patient-focused palliative care intervention for patients with advanced cancer. *Palliative Supportive Care*, 8(4), 395-404. doi: 10.1017/s1478951510000258.

Özlü, A., Yıldız, M., & Aker, T. (2009). Zarit Bakıcı Yük Ölçeğinin Şizofreni hasta yakınlarında geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi-Archives of Neuropsychiatry*, 46, 38-42.

Roick, C., Heider, D., Bebbington, P. E., Angermeyer, M. C., Azorin, J. M., Brugha, T. S., et al. (2007). Burdenoncaregivers of people with schizophrenia: comparison between Germany and Britain. *Br J Psychiatry*, 190:333-338. doi:10.1192/bjp.bp.106.025353.

Saunders, J.C. (2003). Families living with severe mental illness: a literature review. *Issues Ment Health Nurs*, 24(2), 175-198.

Schulz, R., & Beach, S. R. (1999) Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. *JAMA*, 282(23), 2215-2219.

Schulze, B., & Rössler, W. (2005). Caregiver burden in mental illness: review of measurement, findings and interventions in 2004-2005. *Curr Opin Psychiatry*, 18, 684-691.

Settineri, S., Rizzo, A., Liotta, M., & Carmela, M. (2014). Caregiver's burden and quality of life: Caring for physical and mental illness. *Int J Psychological Res*, 7(1), 30-39.

Shinde, M., Desai, A., Pawar, S.H. (2012). Knowledge, attitudes and practices among caregivers of patients with schizophrenia in Western Maharashtra. *Int J Sci Res*, 5(3), 516-522.

Tel, H., & Ertekin Pinar, S. (2013). Investigation of the Relationship between Burnout and Depression in Primary Caregivers of Patients with Chronic Mental Problems. *Journal of Psychiatric Nursing*, 4, 145-152.

Tel, H., Saraç, B., Günaydın, Y., Medik, K., & Doğan, S. (2010). Psikiyatrik hastalık tanılı primer bakım vericilerinin sosyal destek durumunun belirlenmesi. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 1, 103-107.

van Wijngaarden, B., Schene, A.H., Koeter, M., Vazquez-Barquero, J.L., Knudsen, H. C., Lasalvia, A., et al. (2000). Caregiving in schizophrenia: development, internal consistency and reliability of the Involvement Evaluation Questionnaire-European Version. *EPSILON Study 4. European Psychiatric Services: Inputs Linked to Outcome Domains and Needs. Br J Psychiatry Suppl.*(39), s21-7.

Vina, J., Borras, C., & Miquel, J. (2007). Theories of ageing. *IUBMB Life*, 59(4-5), 249-254. doi: 10.1080/15216540601178067.

Zarrit, S. H., Reeve, K.E., & Bach-Peterson, J. (1980). Relatives of the impaired elderly: Correlates of feelings of burden. *Gerontologist*, 20, 649-655.

Zendjidian, X., Richieri, R., Adida, M., Limousin, S., Gaubert, N., Parola, N., et al. (2012). Quality of life among caregivers of individuals with affective disorders. *J Affect Disord*, 136(3), 660-665. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.011.

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1540228690

Received/Geliş 22.10.2018
 Accepted/Kabul 15.01.2019
 JNBS, 2019, 6(1):28-32

Ava Şirin Tav: <https://orcid.org/0000-0003-4643-0164>
 Tonguç Demir Berkol: <http://orcid.org/0000-0003-4341-6826>
 Yusuf Ezel Yıldırım: <https://orcid.org/0000-0001-9089-069X>
 Hanife Yılmaz Çengel: <https://orcid.org/0000-0001-7589-2320>
 Zengibar Özarslan: <https://orcid.org/0000-0003-2657-1277>
 Habib Erensoy: <https://orcid.org/0000-0002-4278-2739>

CAN COMORBID BIPOLAR DISORDER BE ASSOCIATED WITH ATYPICAL DEPRESSION IN PATIENTS WITH SOCIAL ANXIETY DISORDER?

SOSYAL ANKSİYETE BOZUKLUĞU HASTALARINDA BİPOLAR BOZUKLUK EKTANISI ATİPİK DEPRESYON İLE İLİŞKİLİ OLABİLİR Mİ?

Ava Şirin Tav¹, Tonguç Demir Berkol², Yusuf Ezel Yıldırım^{2*}, Hanife Yılmaz Çengel², Zengibar Özarslan³, Habib Erensoy⁴

Abstract

Social anxiety disorder (SAD) is one of the most common psychiatric disorders and frequently co-exists with other psychiatric conditions, primarily with mood disorders. MD is the most common psychiatric comorbidity in patients with SAD, and the association of anxiety disorders and bipolar disorder with atypical depression, which is included in diagnostic guidelines for MD as a subgroup, has been well established. The present study aims to determine if SAD patients with comorbid atypical depression or bipolar disorder show differences in terms of symptomatology and disease course compared to SAD patients without bipolar disorder. We hypothesize that social phobia patients may have subgroups within themselves and the processes of these subgroups may be different from those of known SAD patients. In this study a retrospective chart review was performed for patients who had applied to the Psychiatry Outpatient Unit, Kartal Research and Training Hospital, during a 7-month period in 2018. The study had a retrospective design. A total of 82 patients diagnosed with Social Anxiety Disorder based on a SCID-I interview for DSM-IV were included in the study. Of the 82 SAD patients, 16 patients (19.5%) had also co-existing BPD. All SAD patients with comorbid BPD had at least one major depressive episode history, while 15 (93.7%) SAD patients with comorbid BPD exhibited atypical features in at least one episode. Thus, we identified an association between SAD/BPD and atypical depression and discussed the importance of this co-occurrence in terms of clinical evaluation.

Keywords: social anxiety disorder; atypical depression; comorbidity; bipolar disorder

¹Psychiatry Unit, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Psychiatry, Bakirkoy Prof Mazhar Osman Training and Research Hospital for Psychiatry, Neurology, and Neurosurgery, Istanbul, Turkey

³Adel Psychoterapy Center, Istanbul, Turkey

⁴Üsküdar University, Psychiatry Unit, Istanbul, Turkey

*Corresponding author: Bakirkoy Prof Mazhar Osman Training and Research Hospital for Psychiatry, Neurology, and Neurosurgery, Istanbul, Turkey. E-mail: yezelyildirim@gmail.com

Öz

Sosyal Anksiyete Bozukluğu (SAB) en yaygın görülen psikiyatrik rahatsızlıklardan biri olup başta duygudurum bozuklukları olmak üzere diğer psikiyatrik hastalıklarla ile sıklıkla birlikte görülmektedir. SAB olan kişilerde Major Depresyon (MD) görülme sıklığının yüksek olması her iki hastalığa bağlı antidepresan kullanımına yaygınlığına sebep olmaktadır. SAB'na en sık eşlik eden psikiyatrik rahatsızlık olan MD tanı kılavuzlarında bir alt grubu olarak belirlenen Atipik Depresyonun daha önceki çalışmalarda Anksiyete Bozuklukları ve Bipolar Bozukluk (BPB) ile olan ilişkisi ortaya konulmuştur. Atipik Depresyonun SAB ile de komorbid olarak daha sık görüldüğünü belirten yayınlar olmakla birlikte bu birlikteliğin Atipik Depresyonun tanı kriterlerinden olan "başkaları tarafından kabul görmemeye duyarlılık"ın SAB'ndaki psikopatolojinin temelinde de yer almasının rol oynadığı düşünülmektedir. SAB'na komorbid olarak BPB sıklığındaki yükseklik hastalık seyri ve tedavi düzenlenmesi açısından daha dikkatli olmayı gerektirmektedir. Bu çalışmaya alınan kişiler; Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne 2018 yılı içinde, 7 ay boyunca ayaktan takip edilen poliklinik hastaları arasından dosya taraması şeklinde alınmıştır. Çalışmamız retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya alınan kişilere, klinik görüşme (SCID-I) ile DSM-IV'e göre Sosyal Anksiyete Bozukluğu tanısı almış 82 kişi dâhil edilmiştir. Çalışmamızda SAB ile BPB birlikteliği araştırılmış olup, depresif epizodların BPB eşlik eden hastalarda daha fazla olmak üzere çoğunlukla Atipik özellik taşıdığı saptanmıştır. SAB-BPB ve Atipik Depresyon ilişkisi ortaya konulmuş olup bu birlikteliğin sebepleri klinik değerlendirmedeki önemi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: sosyal anksiyete bozukluğu; atipik depresyon; ektani; bipolar bozukluk

1. Introduction

Social anxiety disorder (SAD), also known as social phobia, is characterized by a number of symptoms such as blushing, sweating, shaky hands, and fear of being humiliated in social or performance situations. SAD is one of the most prevalent psychiatric conditions with an estimated 12-month prevalence of 3% to 7% among adults in the US and a life-time prevalence of 5% to 12% (Grant et al., 2005; Kessler et al., 2005). The reported prevalence rates in developed countries are generally comparable, while the disorder appears to be less common in developing countries (Stein et al., 2010). According to the Turkish Mental Health Profile survey, the estimated prevalence of social phobia in Turkish women and men is 2.3% and 1.1%, respectively (Kılıç, 1988). The risk factors for SAD include female gender, family history of SAD, and behavioral restrictions or shyness during early childhood. Patients with SAD may also suffer from a variety of psychiatric disorders, mainly phobic disorders and other anxiety disorders, but also from affective disorders, alcohol use disorder, eating disorder, and schizophrenia. Approximately 19.5% to 32% of patients with SAD suffer from major depressive disorder (Huppert, 2009; Ohayon & Schatzberg, 2010), while 3% to 21.2% have been reported to have bipolar disorder as a comorbid condition (Koyuncu et al., 2014; Perugi et al., n.d.; Van Ameringen, Mancini, Styan, & Donison, 1991). Comorbid mood disorders are associated with the presence of more severe manifestations of social anxiety disorder and dysfunction in patients with SAD (Aderka et al., 2012). In one study patients with comorbid mood disorders in SAD were found to present with more severe social anxiety symptoms compared to those without comorbid conditions (Fracalanza, McCabe, Taylor, & Antony, 2014).

MD is the most common psychiatric comorbidity in patients with SAD, and the association of anxiety disorders and bipolar disorder with atypical depression, which is included in diagnostic guidelines for MD as a subgroup, has been well established. In comparison to other types of major depression, atypical depression

occurs more commonly in women, and is associated with early disease onset, prolonged disease duration, frequent depressive episodes, high suicide risk, and severe symptoms (Blanco et al., 2012; Posternak & Zimmerman, 2002; Thase, Carpenter, Kupfer, & Frank, 1991). It has been suggested that patients with unipolar depression who have atypical features should be closely monitored for development of bipolar disorder during the course of the disease, and atypical depression may even represent a transitory form between unipolar depression and bipolar disorder. Although some studies suggest a more frequent co-occurrence of atypical depression and SAD, this might be due to the fact that one of the diagnostic criteria for atypical depression (i.e. interpersonal rejection sensitivity) is also an underlying factor in the psychopathology of SAD (Parker, 2007). On the other hand, presence of atypical depression in SAD was associated with more severe symptoms and earlier onset of disease. It has been suggested that co-existence of atypical depression in a patient with SAD should alert the clinician for possible worsening in functions and development of bipolar disorder during the course of the disease (Koyuncu et al., 2015).

The hypothesis of our study is that SAD patients with comorbid atypical depression or bipolar disorder may show differences in terms of symptomatology and disease course compared to SAD patients without bipolar disorder. We believe that social phobia patients may have subgroups within themselves and the processes of these subgroups may be different from those of known SAD patients.

2. Methods

In this study, a retrospective chart review was performed for patients who had applied to the Psychiatry Outpatient Unit, Kartal Research and Training Hospital. The data were obtained cross-sectionally according to time in 7 months period. The study had a retrospective design. A total of 82 patients diagnosed with Social Anxiety Disorder based on

a SCID-I interview for DSM-IV were included in the study

All interviews were performed by a physician. Demographic characteristics and clinical features (such as depressive episode with life-long atypical features) were assessed using a semi-structured interview. In the assessment of atypical features, if the DSM-IV criteria for atypical depression were met for at least one major depressive episode during the lifetime of the patient, then depressive episodes with no such features were also accepted as "positive/atypical features present". The inclusion criteria were being between the ages of 18 and 65, being diagnosed with SAD based on DSM-IV, being literate, not having schizophrenia or other accompanying psychotic disorders, not having severe mental or physical disorder which may impair the interview process, not having alcohol/substance dependence, not having a general medical condition which may mimic SAD due to its physiological effects.

2.1. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)

SCID-I is a structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders. It provides a standardized diagnostic evaluation that improves the diagnostic reliability, increases the validity of the diagnosis by facilitating systematic screening of diagnostic criteria, and allows for a systematic assessment of symptoms (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1997). The adaptation and validity studies for the Turkish version were performed by Çorapçioğlu et al. (Çorapçioğlu, Aydemir, Yildiz, Esen-Danaci, & Koroglu, 1999).

2.2. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Version 21. Fisher's exact test, independent sample t-test and Chi square were used for statistical analysis. The statistical significance level was set at $p < 0.05$ with 95% confidence interval.

3. Results

Overall, there were 56 male (68.3%) and 26 female (31.7%) participants in the study groups, with a mean age of 27.6 years (± 6.2 y). The study groups were comparable in terms of age, gender, and educational level, while SAD patients with comorbid BPD were more likely to be married ($p=0.046$). Seven patients (8.5%) had no comorbidities, while 34 (41.5%) had one, 37 (45.1%) had two, and 4 (4.9%) had three comorbidities. Of the 82 SAD patients, 59 (71.9%) had major depression, 16 (19.5%) had BPD, 10 (12.2%) had obsessive-compulsive disorder, 6 (7.3%) had alcohol and psychoactive substance use disorder, 5 (6.1%) had specific phobias, 2 (2.4%) had panic disorder and generalized anxiety disorder, and 1 (1.2%) had an eating disorder as a life-time comorbidity. None of the patients had any psychotic or somatoform disorders. Of the 16 patients with comorbid BPD, 1 (1.2%) BPD 1 patient, 2 (2.4%) BPD 2 patients, and 13

(15.9%) BPD 3 patients exhibited antidepressant-induced hypomanic shift. All SAD patients with comorbid BPD had at least one major depressive episode history, while 15 (93.7%) SAD patients with comorbid BPD exhibited atypical features in at least one episode. In contrast, of the 59 patients with (at least one) MDE history in the control group, 34 (57.6%) were found to have atypical features in at least one episode.

4. Discussion

SAD patients with or without comorbid bipolar disorders were not significantly different in term of age and gender, which indicates that the two groups were comparable in terms of sociodemographic characteristics.

Compared to previous reports, a slightly higher proportion of the patients were found to have comorbid major depression and bipolar disorder (Huppert, 2009; Ohayon & Schatzberg, 2010). It appears that inclusion of hypomanic episodes triggered by antidepressant medications, which are commonly used in SAD patients, in the bipolar spectrum disorders according to DSM-IV may partially account for the difference observed. Also, the presence of at least one depressive episode in all SAD patients with comorbid BPD as well as the high occurrence of major depression in those without comorbid BPD are indicative of the overlap between SAD and depressive symptoms. The recent understanding suggests that hypomania-manic in patients receiving antidepressant treatment due to a diagnosis of unipolar depression represents a misdiagnosis, and that these patients should be regarded as having bipolar disorder (Chun & Dunner, 2004). In our study, hypomanic shift due to antidepressant use was observed in a high proportion of the patients (15.9%), who were considered to have BPD, and this requires close attention with regard to BPD after initiation of treatment for SAD. In a recent meta-analysis on pharmacotherapy for SAD patients, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs), although not very efficacious, showed the highest activity among all pharmacotherapies tested in the study, and these medications also represent the most frequently prescribed antidepressants for major depression (Williams et al., 2017). Separate and combined use of SSRIs in the treatment of both for SAD and depressive disorders may help explain high rates of drug-related hypomania and mania, as suggested by our findings.

Alcohol use disorder has been increasingly diagnosed in patients with SAD as well as patients with other anxiety disorders (Polo, Alegría, Chen, & Blanco, 2011). Several hypotheses have been suggested to explain the link between SAD and alcohol use including the tension relief theory (CONGER, 1956), stress response dampening (Sher & Levenson, 1982), and self-treatment hypothesis (Khantzian, 1985). In contrast with 24% of patients reported to have comorbid alcohol use disorder in previous studies, the corresponding figure was 7.3% in the present study (Magee, Eaton, Wittchen, McGonagle, & Kessler, 1996). Although this percentage is lower than previous reports, it is comparable to previous rates of comorbidity

identified in other studies from Turkey (Koyuncu et al., 2014), and we believe that this is associated with the sociocultural characteristics of the general population.

Atypical depression, a subtype of major depression, is believed to occur in 15% to 40% of patients with major depression (Benazzi, 1999; Łojko & Rybakowski, 2017; Singh & Williams, 2006). In our study, atypical features among SAD patients without comorbid BPD experiencing a major depressive episode were more common than previously reported. In another study from Turkey, atypical depression was reported in 19.6% of the subjects. As compared to other patients with depression, individuals with atypical features tend to have earlier disease onset as well as more severe and protracted disease course, leading to the assumption that atypical depression represents another form of depression (Ağargün, Kara, Kincir, & Bilgin, 1996). Several studies have investigated the role of hereditary and genetic factors in patients with atypical depression (Pilowsky et al., 2006). Also, atypical depression has been linked with bipolar 2 and bipolar spectrum disorders (Angst, Gamma, Sellaro, Zhang, & Merikangas, 2002). The high incidence of atypical features in SAD patients with co-existing BPD supports the close relationship between the presence of Atypical Depression and depressive episode of BPD as suggested in previous studies (Akiskal & Benazzi, 2005). In addition to the "rejection sensitivity" criterion, which is believed to predispose individuals to co-existent SAD and atypical depression, its higher occurrence in individuals with co-existing BPD requires a further explanation beyond that provided by this criterion (Parker, 2007). Although the presence of atypical features of major depression in patients with SAD has not attracted much attention in the past, a high incidence of co-existing SAD-BPD and atypical features was noted in our study. Similar to the factors indicating the co-existence of BPD and atypical depression, further studies may shed light on this association in individuals with SAD.

One limitation of our study is that the SAD patients were not assessed with respect to the co-existence of avoidant personality disorder (APD). Alpert et al. (1997) found a higher occurrence of atypical depressive features and a higher risk of social function disorder in patients diagnosed with both SAD and APD (Alpert et al., 1997). In another study, Sanderson et al. (1994) reported that APD frequently co-existed with psychiatric disorders such as panic disorder, atypical depression, and body dysmorphic disorder (Sanderson, Wetzler, Beck, & Betz, 1994). Social phobia patients who also meet the criteria for APD have been found to experience more severe social dysfunction and depressive comorbidity (Schneier, Spitzer, Gibbon, Fyer, & Liebowitz, 1991). Currently, whether the marked presence of atypical depressive features in SAD patients is a coping strategy for anxiety or represents a phenomenon of genetic predisposition is not fully elucidated. In this context, further studies, which also include APD patients, are warranted to determine whether atypical depressive features are predictive of genetic predisposition.

Table 1.

	SAD with BD (n=16)	SAD without BD (n=66)	p
*Age, mean (SD)	27.3 (5.7)	27.6 (6.3)	0.826
**Gender, females, n (%)	4 (25.0)	22 (33.3)	0.520
**Marital status, married, n (%)7 (43.8)	12 (18.2)	0.046*F	
***Major Depresyon	16 (100)	43 (65)	0.040*
*Education, mean (SD)	12.8 (2.3)	13.1 (2.4)	0.683
***Atypical features in MDE** n (%)	15 (93.8)	34 (57.6)	0.007
Lifetime comorbidity, n (%)			
Any psychotic disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
***Obsessive-compulsive disorder	2 (12.5)	8 (12.1)	1.000
***Generalized anxiety disorder	0 (0.0)	2 (3.0)	1.000
***Panic disorder	0 (0.0)	2 (3.0)	1.000
***Simple phobia	1 (6.3)	4 (6.1)	1.000
Post traumatic stress disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
***Alcohol or substance abuse	0 (0.0)	6 (9.1)	0.592
Somatoform disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	N/A
***Eating disorder	0 (0.0)	1 (1.5)	1.000
***Any anxiety disorder (except SAD)	3 (18.8)	15 (22.7)	1.000

N/A: Not Analyzed, *Student t test, ** Chi Square test

***Fischer's Exact test, **: Oranlar MDE öyküsü olan hastalar arasında atipi öyküsü olanların oranıdır (The figures represent the rate of patients with atypical features among those with MDE history.)

References

- Aderka, I. M., Hofmann, S. G., Nickerson, A., Hermesh, H., Gilboa-Schechtman, E., & Marom, S. (2012). Functional impairment in social anxiety disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 26(3), 393-400. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2012.01.003>
- Ağargün, M., Kara, H., Kincir, F., & Bilgin, H. (1996). Atipik Depresyonlu Hastaların Klinik Özellikleri: Karşılaştırmalı Bir Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 33(4), 200-204. Retrieved from <http://psikiyatrizedini.net/viewarticle.aspx?articleid=3807>
- Akiskal, H. S., & Benazzi, F. (2005). Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *Journal of Affective Disorders*, 84(2-3), 209-217. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.05.004>
- Alpert, J. E., Uebelacker, L. A., McLean, N. E., Nierenberg, A. A., Pava, J. A., Worthington, J. J., ... Fava, M. (1997). Social phobia, avoidant personality disorder and atypical depression: co-occurrence and clinical implications. *Psychological Medicine*, 27(3), 627-633. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9153683>
- Angst, J., Gamma, A., Sellaro, R., Zhang, H., & Merikangas, K. (2002). Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 72(2), 125-138. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200203>
- Benazzi, F. (1999). Prevalence and clinical features of atypical depression in depressed outpatients: a 467-case study. *Psychiatry Research*, 86(3), 259-265. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10482345>
- Blanco, C., Vesga-López, O., Stewart, J. W., Liu, S.-M., Grant, B. F., & Hasin, D. S. (2012). Epidemiology of Major Depression With Atypical Features. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(02), 224-232. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06227>
- Chun, B. J. D. H., & Dunner, D. L. (2004). A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disorders*, 6(1), 32-42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996139>

- CONGER, J. J. (1956). Alcoholism: theory, problem and challenge. II. Reinforcement theory and the dynamics of alcoholism. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*, 17(2), 296–305. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13336262>
- Çorapçıoğlu, A., Aydemir, O., Yıldız, M., Esen-Danaci, A., & Koroglu, E. (1999, January 1). DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon. Retrieved from <https://www.scienceopen.com/document?vid=f9f2aa76-ab8b-4dab-88c9-9d7bf62e93d3>
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1997). Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I : clinician version,. American Psychiatric Publishing.
- Fracalanza, K., McCabe, R. E., Taylor, V. H., & Antony, M. M. (2014). The effect of comorbid major depressive disorder or bipolar disorder on cognitive behavioral therapy for social anxiety disorder. *Journal of Affective Disorders*, 162, 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.015>
- Grant, B. F., Hasin, D. S., Blanco, C., Stinson, F. S., Chou, S. P., Goldstein, R. B., ... Huang, B. (2005). The epidemiology of social anxiety disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(11), 1351–1361. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16420070>
- Huppert, J. D. (2009). Anxiety disorders and depression comorbidity. In M. M. Antony & M. B. Stein (Ed.), *Oxford library of psychology. Oxford handbook of anxiety and related disorders* (pp. 576–586). New York: US: Oxford University Press. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/record/2008-13193-044>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 142(11), 1259–1264. <https://doi.org/10.1176/ajp.142.11.1259>
- Kılıç, C. (1988). Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı. Retrieved from <https://tr.scribd.com/doc/118803955/Turkiye-Ruh-Sagligi-Profil-Raporu-1998>
- Koyuncu, A., Ertekin, E., Binbay, Z., Özyıldırım, İ., Yüksel, Ç., & Tükel, R. (2014). The clinical impact of mood disorder comorbidity on social anxiety disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 55(2), 363–369. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.08.016>
- Koyuncu, A., Ertekin, E., Ertekin, B. A., Binbay, Z., Yüksel, Ç., Deveci, E., & Tükel, R. (2015). Relationship between atypical depression and social anxiety disorder. *Psychiatry Research*, 225(1–2), 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.10.014>
- Łojko, D., & Rybakowski, J. K. (2017). Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 2447–2456. <https://doi.org/10.2147/NDT.S147317>
- Magee, W. J., Eaton, W. W., Wittchen, H. U., McGonagle, K. A., & Kessler, R. C. (1996). Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 53(2), 159–168. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8629891>
- Ohayon, M. M., & Schatzberg, A. F. (2010). Social phobia and depression: Prevalence and comorbidity. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(3), 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.07.018>
- Parker, G. B. (2007). Atypical depression: a valid subtype? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68 Suppl 3, 18–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17348763>
- Perugi, G., Akiskal, H. S., Ramacciotti, S., Nassini, S., Toni, C., Milanfranchi, A., & Musetti, L. (n.d.). Depressive comorbidity of panic, social phobic, and obsessive-compulsive disorders re-examined: is there a bipolar II connection? *Journal of Psychiatric Research*, 33(1), 53–61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10094240>
- Pilowsky, D. J., Wickramaratne, P. J., Rush, A. J., Hughes, C. W., Garber, J., Malloy, E., ... Weissman, M. M. (2006). Children of currently depressed mothers: a STAR*D ancillary study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(1), 126–136. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426099>
- Polo, A. J., Alegría, M., Chen, C.-N., & Blanco, C. (2011). The prevalence and comorbidity of social anxiety disorder among United States Latinos: a retrospective analysis of data from 2 national surveys. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(8), 1096–1105. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04436>
- Posternak, M. A., & Zimmerman, M. (2002). Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59(1), 70–76. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11779285>
- Sanderson, W. C., Wetzler, S., Beck, A. T., & Betz, F. (1994). Prevalence of personality disorders among patients with anxiety disorders. *Psychiatry Research*, 51(2), 167–174. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8022951>
- Schneier, F. R., Spitzer, R. L., Gibbon, M., Fyer, A. J., & Liebowitz, M. R. (1991). The relationship of social phobia subtypes and avoidant personality disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 32(6), 496–502. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(91\)90028-B](https://doi.org/10.1016/0010-440X(91)90028-B)
- Sher, K. J., & Levenson, R. W. (1982). Risk for alcoholism and individual differences in the stress-response-dampening effect of alcohol. *Journal of Abnormal Psychology*, 91(5), 350–367. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7142573>
- Singh, T., & Williams, K. (2006). Atypical depression. *Psychiatry (Edmont (Pa. : Township))*, 3(4), 33–39. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21103169>
- Stein, D. J., Ruscio, A. M., Lee, S., Petukhova, M., Alonso, J., Andrade, L. H. S. G., ... Kessler, R. C. (2010). Subtyping social anxiety disorder in developed and developing countries. *Depression and Anxiety*, 27(4), 390–403. <https://doi.org/10.1002/da.20639>
- Thase, M. E., Carpenter, L., Kupfer, D. J., & Frank, E. (1991). Clinical significance of reversed vegetative subtypes of recurrent major depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 27(1), 17–22. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1862201>
- Van Ameringen, M., Mancini, C., Styan, G., & Donison, D. (1991). Relationship of social phobia with other psychiatric illness. *Journal of Affective Disorders*, 21(2), 93–99. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1827645>
- Williams, T., Hattingh, C. J., Kariuki, C. M., Tromp, S. A., van Balkom, A. J., Ipser, J. C., & Stein, D. J. (2017). Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SANd). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD001206. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001206.pub3>

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1540400253

Received/Geliş 24.09.2018
 Accepted/Kabul 25.10.2018
 JNBS, 2019, 6(1):33-38

Eylem Özten: <https://orcid.org/0000-0002-6248-9919>

DUYGUDURUM BOZUKLUKLARINDA YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER EXECUTIVE FUNCTIONS IN MOOD DISORDERS

Eylem Özten*

Öz

Duygudurum bozukluklarında nörobilişsel değişiklikleri karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. Distimik bozukluğun, majör depresif bozukluğa oranla hastalık şiddetinin az olması yanı sıra hastalık süresinin uzun olması nedeni ile bilişsel süreçlerde farklılıklar izlenebilmektedir. Bu çalışmada, majör depresif ve distimik bozukluğun dikkat, bellek, öğrenme, yürütücü işlevlere etkileri karşılaştırılmıştır. Majör depresif bozukluk tanısı alan 42 hasta ve distimik bozukluk tanısı alan 42 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. İki grup yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi açısından grup eşleme yöntemi ile alınmıştır. Çalışmada Wisconsin Kart Eşleme Testi, Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu, Sayı Dizisi Öğrenme Testi, İşaretleme Testi, Çizgi Yönünü Belirleme Testi, Londra Kulesi testleri yapılmıştır. Elde edilen bulgular bilişsel işlevler açısından majör depresif bozukluk ile distimik bozukluk grubunda farklılıklar olduğu yönündedir. Bulgular bilişsel işlevler üzerinde hastalığın süresinin etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle kronik seyir gösteren distimi gibi bozukluklarda bilişsel işlevlerin incelendiği daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: depresyon; distimi; yürütücü işlev; nörokognitif test

Abstract

There are few studies comparing neurocognitive changes in mood disorders. In dysthymic disorder the severity of the disease is lower as compared to the major depressive disorder, however here are differences in cognitive processes due to the long duration of the disease. In this study, the effects of major depressive and dysthymic disorders on attention, memory, learning, and executive functions were compared. Forty-two patients with major depressive disorder and 42 patients with dysthymic disorder were included in the study. Two groups were taken in terms of age, gender and education level by group mapping. In the study Wisconsin Card Sorting Test, Wechsler Memory Scale Improved Form, Number Sequence Learning Test, Marking Test, Line Direction Test, London Tower Tests were conducted. The findings show that there are differences in major depressive disorder and dysthymic disorder group in terms of cognitive functions. The findings suggest that the duration of the disease has an impact on cognitive functions. Further studies are needed to investigate cognitive functions in disorders such as dysthymia with chronic course.

Keywords: depression; dysthymia; executive function; neurocognitive tests

*İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

*Corresponding author: Üsküdar Üniversitesi İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi E-mail: eylem.ozten@uskudar.edu.tr Mobile: 05302441316

1. Giriş

Duy Depresyon sık görülen, yüksek süregenleşme, depresme ve yineleme oranları gösteren, ciddi fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan bir bozukluktur. Depresyonda dikkat, konsantrasyon, bellek gibi bilişsel işlevlerde bozukluklar görülmektedir (McClintock et al., 2010). Psikiyatrik hastalıklar içinde duygudurum bozuklukları ile ilgili nörobilişsel durum değişikliğini araştıran az sayıda çalışma vardır. Majör depresif bozuklukta bilişsel bozukluklar ile ilgili yapılan çalışmalar genelde iki farklı alandadır. Bu alanlardan biri olumsuz otomatik düşünceler, temel inançlar, fonksiyonel olmayan şemalar, kendilik kavramı gibi bilişsel içeriği inceleyen, diğeri ise bellek, dikkat, yürütücü işlevler gibi bilişsel süreçleri araştıran alanlarda yapılan çalışmalardır.

Geçmiş çalışmalar depresyondaki hastaların nörobilişsel işlevlerinde bir takım bozukluklar olduğunu göstermektedir (Dotson et al., 2014; Naismith et al., 2012). Ancak araştırmalarda bildirilen bulgular birbirlerinden farklıdır. Bu farklılıkların yaş, hastane yatış sayısı, depresyon şiddeti, psikotrop ilaç yan etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Eraydın et al., 2018). Hem unipolar depresyon hem de bipolar depresyonda, bilişsel bozuklukların remisyon döneminde de devam edebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Kim et al., 2018). Distimik bozukluğun majör depresif bozukluğa oranla hastalık şiddetinin az olması yanısıra hastalık süresinin uzun olması nedeni ile bilişsel süreçlere bu özelliklerin nasıl yansıtacağı merak uyandırmıştır.

Tüm bunların ışığında bu çalışmada, majör depresif ve distimik bozukluğun dikkat, bellek, öğrenme, yürütücü işlevler gibi nörobilişsel işlevler açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. Yöntem Ve Araçlar

Bu çalışmada bir psikiyatri polikliniğine başvuran ve DSM'ye göre yapılandırılmış SCID I görüşmesinde majör depresif bozukluk tanısı alan 42 hasta ve distimik bozukluk tanısı alan 42 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Zihinsel engele sahip olmak, majör depresif bozukluk ya da distimi dışında psikiyatrik eş tanı ile tedavi sürecinin olması, nörolojik bir rahatsızlığa sahip olmak, geçmişte kafa travması öyküsüne sahip olmak gibi özellikler araştırmanın dışlama kriterlerini oluşturmuştur.

İki grup yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi açısından grup eşleme yöntemi ile alınmıştır. Çalışma kapsamına alınan 84 bireye çalışma hakkında bilgi verilmiştir. Katılımcılara gönüllülük ve gizlilik ilkelerine uyulacağı vurgulanmıştır, kendilerinden formlarda isim belirtmemeleri istenmiştir. Bilgilerin kimseyle paylaşılmayacağı, kesinlikle gizli kalacağı, sadece bilgisayar ortamına aktarılırken inceleneceği ve elde edilecek bulguların sadece bilimsel amaçla kullanılacağı açıklanmıştır. Bilgilendirilmiş onam formu bireyler tarafından okunup imzalanmıştır. Çalışmaya alma kriterlerini karşılayan bireylerle görüşme yapılarak demografik ve hastalık bilgileri alındı ve Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği uygulanmıştır. Çalışmada Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST), Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R), Sayı Dizisi

Öğrenme Testi (SDÖT), İşaretleme Testi (İT), Çizgi Yönünü Belirleme Testi, Londra Kulesi testleri yapılmıştır. Uygulamaların hepsi bireysel olarak yapılmış olup, yaklaşık 2 ile 4 saat aralığında değişen uygulama sürelerine sahip olduğu için iki kez ara verilerek uygulamalar tamamlanmıştır.

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) ; Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders): DSM-IV'e göre I. Eksen psikiyatrik bozukluk tanısı araştırılmasında görüşmeci tarafından uygulanması için 1987 yılında geliştirilmiş, Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayımlanmış, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir (Spitzer et al, 1987). Tanıyı doğrulamak açısından klinik araştırmalar için standart görüşme olarak kabul edilir. Türkçe'ye uyarılma, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Özkürkçügil ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılmıştır (Özkürkçügil ve ark., 1999).

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST): İlk kez Berg tarafından 1948'de geliştirilmiş, son halini Heaton 1981'de vermiştir. Heaton ve arkadaşları 1993'te WCST'nin geliştirilmiş ve genişletilmiş yeni el kitabını hazırlamıştır (Heaton, 1981). Türkçe geçerlik-güvenilirliği 1998 yılında BİLNOT Bataryası kapsamında Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Karakaş ve ark., 1996). Yürütücü işlevleri değerlendiren testlerin başında gelir. Temel olarak davranışın doğruluğu konusunda verilen geri bildirimden faydalanarak sınıflama, uyarıcının bir yönüne seçici olarak dikkat edebilme, geçerli olduğu sürece bu kuralı kullanma, yanlış davranışa yol açtığında ise kuraldan vazgeçebilme, davranış düzeneğini değiştirebilmeyi yani soyutlamayı ve alınan geri bildirimlere göre davranışlarda değişiklik yapmayı kapsar. Amacı bilişsel esnekliği test etmektir (Karakaş, 2004).

Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R): Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (Wechsler Memory scale: Revised: WMS-R) Wechsler (1987) tarafından ilk olarak 1945 yılında geliştirilmiş olup pek çok bakımdan yeniden düzenlenmiş olan son şeklidir. WMS-R, belleğin ölçülmesi bakımından en kapsamlı ve psikometrik açıdan en gelişmiş ölçme aracıdır. Bireysel olarak uygulanan WMS-R'deki 13 alt testen 21 puan elde edilmektedir. Bu alt testlerde sözel ve görsel bellek, anlık hatırlama (immediate recall) veya gecikmeli hatırlama (delayed recall) olarak ölçülmekte, test ayrıca bellek süreçleriyle yakından ilişkili olan dikkat ve konsantrasyon konusunda ölçümler sağlamaktadır.

Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT): Testte 1'den 9'a kadar olan sayıların karışık bir biçimde sıralandığı 8 ve 9 sayılı diziden oluşan iki adet rakam dizisi bulunmaktadır. Deneğin yaşı ve eğitim düzeyine göre bu dizilerden birisi seçilir, sırayla okunur ve denekten bu diziyi doğru sırayla hatırlayıp söylemesi istenir. Bu işlem toplam 12 kez tekrarlanır. Denek doğru diziyi artarda iki kez tekrarladığında teste son verilir. Değerlendirmede, tam öğrenmenin sağlandığı deneme sayısı ve toplam skor dikkate alınmıştır. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Karakaş, 2004).

İşaretleme Testi (İT): Mesulam tarafından 1985'de

geliştirilmiştir. Test görsel alanla ilgili ihmal olgusunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. A4 boyutundaki bir kağıdın her dört kadrana rasgele uyarılarla karışık olarak dağıtılmış hedef uyarının (A harfi ya da ortasından bir çizgi geçen daire) denek tarafından kalemle işaretlenmesi istenir. Kağıdın sol ve sağ yarısında hedef uyarılar sayılarak skor belirlenir. Türk toplumunda geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

Çizgi Yönünü Belirleme Testi: Çizgi Yönü Belirleme Testi (ÇYBT; Judgement of Line Orientation Test), Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978’de geliştirilmiştir. ÇYBT’nin, genelde, görsel-mekânsal algılamayı (visuo-spatial perception) ölçtüğü kabul edilmektedir. Testin V ve H olmak üzere iki paralel formu vardır. Görsel-mekânsal algılamayı ölçen ÇYBTnin, yönelim ve görselleştirme ile ilgili olduğu düşünülmektedir. ÇYBT’de, bir test kitapçığının üst sayfasında farklı yön, konum ve doğrultuda bulunan iki çizgi, alt sayfasında ise 180 derecelik yatay düzlemde on sekizer derecelik eşit açı aralığında sıralanmış toplam on bir çizgi bulunmaktadır. Denekten, üst sayfadaki iki çizginin alt sayfadaki on bir çizgiden hangi ikisiyle aynı yön, konum ve doğrultuda olduğunu saptaması istenir. Değerlendirmede, toplam doğru puanı belirlenir. Benton ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş (Benton et al., 1978) ve Türk toplumunda geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Karakaş, 2004).

Londra Kulesi Testi: Shallice (1982) tarafından frontal lob hasarı olan yetişkinlerin değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Londra Kulesi Testi altı yaş ve üstü bireylere uygulanabilmektedir. Özellikle yönetsel planlama ve problem çözme becerilerini ölçmektedir. Londra Kulesi Testi’nin orjinal versiyonunda, aynı boyda ve renkleri kırmızı, mavi ve yeşil olan üç disk vardır. Hedef, diskleri başlama dizilişinden hedef dizilişe getirmektir. Shallice, on iki farklı hedef belirlemiştir. Bu hedefler minimum hamle sayısı olarak iki tane iki hamleli, iki tane üç hamleli, dört tane dört hamleli ve dört tane beş hamleli problemlerdir. Katılımcılara tüm problemler uygulanır ve her problem için atmış saniyelik zaman tutulur. Minimum hamlede ve atmış saniye içerisinde çözülen problemler ve problemin verilmesinden katılımcının ilk hamlesine kadar olan zaman (planlama zamanı) kayıt formuna kaydedilir (Culbertson et al., 2001).

İstatistiksel açıdan verilerin değerlendirilmesinde “SPSS for Windows 14” istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel analizlere başlamadan önce, tüm değişkenler ayrı ayrı olmak üzere verilerin doğru bir şekilde girilip girilmediği, çok değişkenli analizlerin varsayımlarına ve dağılımlarına uyup uymadıkları açısından SPSS frekanslar ile sınılandı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart Sapma, Frekans) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov yöntemi ile değerlendirildi. Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlarının karşılandığı sürekli değişkenlerde iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, Parametrik test varsayımlarının karşılanmadığı sürekli değişkenlerde iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Bazı

değişkenler arasındaki korelasyonun saptanmasında regresyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ ve $p<0.01$ düzeyinde değerlendirildi.

3. Bulgular

Olguların ortalama yaşı majör depresif bozukluk grubunda 43.2 ± 12.6 , distimik bozukluk grubunda ise 44.4 ± 12.1 idi. Çalışmaya katılanların 58’i (%69) kadın, 26’sı (%31) erkekti. Örneklem ortalama eğitim süresi 9.6 yıldır. Major depresif ve distimik bozukluk grubu yaş, eğitim yılı ve cinsiyet açısından eşitlenmiştir. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği ortalama puanı majör depresif bozukluk grubunda 25.5 ± 8.2 , distimik bozukluk grubunda 14.7 ± 5.4 ’dü. Elde edilen bulgular bilişsel işlevler açısından majör depresif bozukluk ile distimik bozukluk grubunda farklılıklar olduğu yönündedir. Major depresif ve distimik bozukluk grupları arasında WCST toplam doğru sayısı distimik bozukluk grubunda majör depresif bozukluk grubuna göre anlamlı olarak az bulunmuştur (Tablo 1). Testin diğer alt grupları açısından farklılık saptanmamıştır. WMS-R alt testlerinden şekil belleği, görsel çağrışım çiftleri 1, düz görsel bellek uzamı, ters görsel bellek uzamı ve toplam görsel bellek uzamı testleri puanları distimik bozukluk grubunda majör depresif bozukluk grubuna göre anlamlı olarak az bulunmuştur. Testin diğer alt grupları açısından farklılık saptanmamıştır (Tablo2). İT düzenli harfler formu tarama süresi ve düzenli şekiller formu tarama süresi distimik bozukluk grubunda daha fazladır (Tablo3). SDÖT, ÇYBT, LK testleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.

Tablo 1. Major depresif bozukluk ve Distimik bozukluk gruplarının WCST alt ölçek puanları

WCST	Majör Depresif Bozukluk	Distimik Bozukluk	İstatistiksel Test
WCST toplam doğru sayısı	77.6±16.1	68.5±16.8	F=0.1 p=0.02
WCST toplam yanlış sayısı	48.2±16.1	50.1±18.3	F=1.8 p=0.7
WCST toplam perseveratif tepki	28.5±14.3	24.4±11.7	F=0.6 p=0.2
WCST toplam perseveratif olmayan hata	23.6±12.6	27.9±18.4	F=3.1 p=0.2
WCST toplam perseveratif hata	25.4±11.6	22.6±9.6	F=0.1 p=0.2
WCST toplam tamamlanan kategori	4.1±2.3	3.9±1.8	F=2.3 p=0.7
WCST perseveratif hata yüzdesi	19.7±8.2	18.1±7.3	F=0.0 p=0.3
WCST ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan tepki	22.1±12.7	23.0±17.7	F=1.6 p=0.7
Wcst kavramsal düzey tepki yüzdesi	50.9±17.7	51.8±17.9	F=0.4 p=0.9
WCST kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı	1.7 (1.7)	1.9 (1.6)	F=0.1 p=0.7
WCST öğrenmeyi öğrenme puanı	-5.8 (10.4)	-5.5 (10.3)	F=0.6 p=0.9

Tablo 2. Major depresif bozukluk ve Distimik bozukluk gruplarının WMS-R alt ölçek puanları

WMS-R	Major Depresif Bozukluk	Distimik Bozukluk	İstatistiksel Test
Genel bilgi yönelim	13.7±0.5	13.4±0.8	F=0.4 p=0.68
Zihinsel kontrol	4.1±2.7	4.5±1.7	F=0.7 p=0.16
Şekil belleği	5.5±0.9	4.4±1.3	F=0.5 p=0.02
Mantıksal bellek 1a	10.9±3.5	10.8±4.1	F=0.7 p=0.9
Mantıksal bellek 1 b	8.1±4.2	9.2±4.2	F=0.2 p=0.3
Mantıksal bellek 1a ve 1 b toplam	18.6±6.3	19.6±7.2	F=2.4 p=0.5
Görsel çağrışım çiftleri 1	11.5±5.2	8.5±4.3	F=1.2 p=0.02
Sözel çağrışım çiftleri 1	16.9±5.2	17.6±3.9	F=1.2 p=0.4
Görsel üretim	28.7±8.9	30.1±7.3	F=0.8 p=0.6
Düz sayı uzamı	6.3±1.8	6.2±2.2	F=1.9 p=1.0
Ters sayı uzamı	4.9±1.9	4.8±1.7	F=0.3 p=0.7
Toplam sayı uzamı	9.9±2.6	9.7±3.6	F=0.5 p=0.7
Düz görsel bellek uzamı	7.8±2.7	6.3±2.3	F=1.8 p=0.009
Ters görsel bellek uzamı	5.5±1.8	4.3±1.8	F=1.3 p=0.008
Toplam görsel bellek uzamı	14.1±3.5	11.1±3.2	F=0.4 p=0.003
Mantıksal bellek 2 a	8.7±4.8	9.5±4.4	F=0.0 p=0.5
Mantıksal bellek 2 b	5.5±1.2	6.8±4.4	F=1.7 p=0.7
Toplam mantıksal bellek	15.6±7.5	15.9±9.2	F=2.3 p=0.4
Görsel çağrışım çiftleri 2	4.6±2.4	4.3±4.1	F=2.3 p=0.8
Sözel çağrışım çiftleri 2	6.3±4.9	6.5±2.7	F=0.3 p=0.6
Görsel üretim 2	26.9±11.7	27.1±9.3	F=0.4 p=0.5
Sayı dizisi öğrenme dizisi toplam puanı	8.6±7.3	8.3±6.7	F=0.3 p=0.7

Tablo 3. Major depresif bozukluk ve Distimik bozukluk gruplarının İşaretleme testi alt ölçek puanları

İşaretleme Testi	Major Depresif Bozukluk	Distimik Bozukluk	İstatistiksel Test
İşaretleme testi düzenli harf formu işaretlenen harf sayısı	56.9±4.8	57.3±1.3	F=1.3 p=0.8
İşaretleme testi düzenli harf formu atlanan harf sayısı	1.7±2.4	2.1±1.7	F=0.3 p=0.2
İşaretleme testi düzenli harf formu yanlış işaretlenen harf sayısı	0.0±0.3	0.1±0.3	F=11.2 p=0.2
İşaretleme testi düzenli harf formu toplam hata puanı	1.8±2.1	2.2±3.4	F=0.8 p=0.3
İşaretleme testi düzenli harf formu tarama süresi	98.6±30.1	114.2±27.1	F=0.2 p=0.03
İşaretleme testi düzenli şekiller formu işaretlenen hedef sayısı	53.9±9.6	55.1±1.6	F=2.9 p=0.4
İşaretleme testi düzenli şekiller formu atlanan şekil sayısı	4.6±3.9	4.7±3.7	F=0.6 p=0.7
İşaretleme testi düzenli şekiller formu yanlış işaretlenen şekil sayısı	0.4±1.7	0.6±1.3	F=0.2 p=0.6
İşaretleme testi düzenli şekiller formu toplam hata puanı	5.1±3.2	5.2±4.9	F=0.7 p=0.8
İşaretleme testi düzenli şekiller formu tarama süresi	97.1±21.1	109.7±31.1	F=1.8 p=0.04
İşaretleme testi düzensiz harfler formu işaretlenen harf sayısı	55.8±4.1	56.3±3.6	F=1.2 p=0.8
İşaretleme testi düzensiz harfler formu atlanan harf sayısı	2.9±7.6	2.8±3.5	F=1.2 p=0.6
İşaretleme testi düzensiz harfler formu yanlış işaretlenen harf sayısı	0.1±0.7	0.0±0.4	F=2.8 p=0.5
İşaretleme testi düzensiz harfler formu toplam hata sayısı	3.1±5.7	2.9±2.1	F=1.5 p=0.7
İşaretleme testi düzensiz harfler formu tarama süresi	110.3±27.9	120.1±12.1	F=1.3 p=0.07
İşaretleme testi düzensiz şekiller formu işaretlenen hedef sayısı	55.9±1.1	56.1±1.2	F=0.1 p=0.6
İşaretleme testi düzensiz şekiller formu atlanan hedef sayısı	3.2±2.4	3.4±1.2	F=0.1 p=0.6
İşaretleme testi düzensiz şekiller formu yanlış işaretleme şekil sayısı	0.2±0.7	0.1±0.8	F=3.9 p=0.3
İşaretleme testi düzensiz şekiller formu hata puanı	3.3±7.6	3.4±1.3	F=0.1 p=0.7
İşaretleme testi düzensiz şekiller formu tarama süresi	89.6±17.5	96.1±18.9	F=1.9 p=0.3

4. Tartışma

Bu çalışmada elde edilen bulgular gerek majör depresif bozukluk gerekse distimide belirgin nörobilişsel bozukluklara işaret etmektedir. Nöropsikolojik testler açısından gruplar arası farklılıklar sırasıyla ele alınacaktır.

WMS-R; dikkat, konsantrasyon, sözel bellek, şekil belleği, anlık bellek, gecikmeli bellek yetilerini ölçer. WMS-R belleğin ölçülmesi bakımından kapsamlı ve psikometrik bakımdan gelişmiş bir ölçme aracıdır. Çalışmada majör depresif bozukluk ve distimik bozukluk gruplarında WMS-R alt testlerinden şekil belleği, görsel çağrışım çiftleri, düz, ters ve toplam görsel bellek uzamı puanlarında anlamlı olarak farklılık bulunmuştur. Distimik bozukluk grubunda şekil belleği, görsel çağrışım çiftleri, düz, ters ve toplam görsel bellek uzamı puanları majör depresif bozukluk grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda; Burt ve arkadaşlarının şizofreni ve demans hastalarında önceden yapılan nörobilişsel çalışmalarda bellek bozukluğu saptanmış olması, depresyonda ise bunun araştırılmamış olmasından yola çıkarak yaptıkları çalışmada depresyon ile bellek bozukluğu arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (Burt et al., 1995). Çalışmacılar bu sonucu öğrenmede kodlama stratejilerindeki bozukluğa bağlamışlardır. Çalışmalarda bellek ile ilgili bozukluk olduğuna yönelik çok farklı sonuçlar saptanmamış olsa da bozukluğun belleğin hangi alanlarını ve aşamalarını kapsadığına dair görüş birliğine varılamadığı bildirilmiştir (Gaddy et al., 2014).

Majör depresif bozukluk hastalarında yapılan nörobilişsel çalışmalar sonucunda görsel mekansal bellek bozukluğu olduğunu destekleyen birçok çalışma literatürde yerini almaktadır (Hammar et al., 2013, Kalogerakou et al., 2015). Ancak distimik bozuklukta karşılaştırma yapılan çalışmalar bakımından literatür oldukça fakirdir. Çalışmada distimik bozukluk grubunda depresyon grubuna göre anlamlı ölçüde görsel bellek puanlarının düşük bulunması bilişsel işlevlerdeki bozulmanın depresyondaki bozulma ile benzer fakat şiddetinin daha fazla olduğunu göstermektedir.

Çalışmalarda sözel bellek ve görsel bellek bozukluğu ile ilgili farklı sonuçların bazı antidepresanların etkisine bağlı olabileceği bildirilmiştir (Drozd et al., 2018). Nörobilişsel çalışmalar belleğin sözel bölümünün daha çok baskın hemisferin, görsel bölümünün ise daha çok baskın olmayan hemisferin işlevleri ile ilgili olduğunu göstermektedir. Genel olarak bakıldığında çalışma bulgularında her iki bellek bozukluğundan çok görsel ya da sözel bellek bozukluklarından biri ya da ötekinin ortaya çıkması göz önünde bulundurulursa, bu hastaların beyin işlevlerindeki bozuklukların 'lateralizasyon' gösterdiğine ilişkin görüşlerin tartışılması bağlamında bir önemi vardır (Li et al., 2018). Gerek bizim çalışmamızda gerekse görsel bellek bozukluğu saptanan birçok çalışmada elde edilen bulgular belleğin daha çok baskın olmayan hemisferle ilgili bölümünde bir bozulmaya işaret etmektedir.

Karakaş ve arkadaşları belleğin kendi iç süreçleri açısından temelde korunduğunu; fakat ön planda dikkatte bir bozulma ve güdülenmede azalma olduğu için,

öğrenme ve bellekte de dikkat bozukluğuna sekonder bir bozulma görülebileceğini belirtmişlerdir (Karakaş ve ark., 1999). Bu öngörü bizim çalışma bulgularımıza uymakta olup distimik bozukluğu olan hasta grubunda depresyon grubuna göre daha kötü şekil belleği puanları elde edilmiştir. Zihinsel kontrol alt testinde başarı oranının hastalar arasında farklılık gösterebileceğini söylemişlerdir. Mevcut çalışmanın bulgularında zihinsel kontrol alt testinde depresyon ve distimi grupları arasında bir farklılık saptanmamıştır. Mantıksal bellek ve sözel çağrışım çiftleri açısından da bu çalışmada gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

IT, görsel-mekansal, algılama, görsel tarama, dikkat, ataklık, tepki hızı yetilerini ölçer.

Bu çalışmada distimik bozukluk grubunda düzenli harfler formu tarama süresi majör depresif bozukluk grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İşaretleme testlerinde elde edilen veriler değerlendirildiğinde, distimik bozukluk hastalarının testin tüm formlarında daha yavaş tamamlama eğiliminde oldukları ancak, düzenli şekiller ve düzenli harfler formunda gruplar arasında bu farklılığın anlamlı bulunduğu görülmektedir. Distimik bozukluk tanısı olan hastaların testi yavaş tamamlaması görsel tarama ya da görsel-motor izleme becerilerinde bir yavaşlama ile ilgili olabilir. Ayrıca motivasyon azlığı depresyonun önemli bir bulgusu olmakla birlikte bilişsel bozuklukları da ortaya çıkarabilir. Depresif hastalarda görülen psikomotor yavaşlamanın bilgi işlemeye ne ölçüde yansıdığı üzerinde uzlaşılmış bir konu olmasa da depresyondaki motivasyon yetersizliği ve beraberinde gelen çaba azlığının bilişsel bozukluklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Gorwood et al., 2015).

Distimik bireylerde, yaş arttıkça ters görsel bellek uzamı puanı azalmaktadır. Yine distimik bozukluğu olan kişilerde yaş arttıkça işaretleme testinde tüm alt testlerde yavaşlama olmakla birlikte düzensiz harfler formu tarama süresi anlamlı olarak artmaktadır.

Depresif bireylerde yaşla birlikte TOL toplam hamle skoru, TOL toplam başlama zamanı,

TOL toplam yürütme zamanı, TOL problem çözme zamanı ve toplam süre ve toplam kural ihlalleri artış göstermektedir. Depresif hastalarda yaşla birlikte işaretleme testinde özellikle de düzensiz şekiller formunda tarama süresi uzamaktadır. Yine depresif hastalarda yaş arttıkça şekil belleği puanı azalmaktadır. Literatürde yaş ile nörobilişsel test puanları ilişkilerine bakıldığında yaşlı depresif hastalarda, genç olan hastalara göre daha belirgin bozulmalar göstermektedir (Pantzar et al., 2014). Yaşın ilerlemesi ile birlikte bilişsel fonksiyonlarda bir azalma görülmekle birlikte özellikle bilişsel işlevlerde yavaşlama olduğu, çaba gerektiren görevlerde performansın kötüleştiği, bilişsel esnekliğin azaldığı, şaşırtmaları anlamının güçleştiği ve perseverasyonların daha fazla izlendiği belirtilmiştir (Heser et al., 2016).

Çalışmamızda hem depresyon hem de distimi grubunda psikomotor yavaşlama, işaretleme testlerinde tarama sürelerinde uzama saptanmıştır. Depresif hastalarda yaşla birlikte Londra kulesi testi puanlarında düşme olması yürütücü işlevlerde bozulma olduğunu göstermektedir.

Distimik bireylerde yaşla yürütücü işlev testleri arasında bağlantı saptanmamıştır.

Depresif hastalarda Beck ve Hamilton depresyon ölçek puanları ile işaretleme testi düz harf tarama süresi pozitif ilişkilidir. Hamilton depresyon puanı değeri de ayrıca düzenli şekiller formu tarama süresi ile ilişkili bulunmuştur. Distimik hastalarda Beck ve Hamilton depresyon ölçeğinden alınan puan genel bilgi ve yönelim puanı ile ilişkilidir. Çalışma bulguları hem depresif hem distimik bozukluk grubunda depresif belirti şiddeti arttıkça bilişsel işlevlerde bozulmaların arttığını, bunun da özellikle işaretleme testinde izlendiğini göstermektedir. Ayrıca distimik bozuklukta hastalık süresi ile işaretleme testi alt ölçeklerindeki bozulma da ilişkili bulunmuştur.

5. Sonuç

Sonuç olarak elde edilen bulgular bilişsel işlevler açısından majör depresif bozukluk ile distimik bozukluk grubunda farklılıklar olduğu yönündedir. Özellikle WMS-R'de görsel bellek bozuklukları ve IT'de psikomotor yavaşlama olarak değerlendirebilecek tarama sürelerinde artış, majör depresif bozuklukta bilişsel işlevleri araştıran geçmiş çalışma sonuçlarıyla uyumludur. Hem görsel bellek bozuklukları hem de işaretleme testlerinde saptanan yavaşlama distimi grubunda depresyon grubuna göre daha fazladır. Çalışma bulguları hem depresif hem distimik bozukluk grubunda depresyon belirtilerinin şiddeti arttıkça bilişsel işlevlerde bozulmaların arttığını, bunun da işaretleme testinde tarama sürelerinde ve WMS-R' da şekil belleğinde ortaya çıktığını göstermektedir. Buna karşın distimik bozukluk grubunda işaretleme testleri ve WMS-R alt ölçeklerinin depresif gruba oranla anlamlı olarak daha kötü bulunmasının bilişsel işlevler üzerinde hastalık süresinin etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle hastalığın uzun süreli bir dönemi kapsadığı distimik bozukluk ve rekürren depresyon gibi kronik seyirli hastalıklarda bilişsel işlevlerin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

- Benton, A. L., Varney, N. R., & deS Hamsher, K. (1978). Visuospatial judgment: A clinical test. *Archives of neurology*, 35(6), 364-367.
- Burt, D. B., Zembar, M. J., & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological bulletin*, 117(2), 285.
- Culbertson W.C. (2001). Zillmer EA. Tower of London – Drexel University (TOLDX): Technical Manual. New York: MHS.
- Dotson, V. M., Szymkowicz, S. M., Kirton, J. W., McLaren, M. E., Green, M. L., & Rohani, J. Y. (2014). Unique and interactive effect of anxiety and depressive symptoms on cognitive and brain function in young and older adults. *Journal of depression & anxiety*.
- Drozdz, R., Rychlik, M., Fijałkowska, A., & Rygula, R. (2019). Effects of cognitive judgement bias and acute antidepressant treatment on sensitivity to feedback and cognitive flexibility in the rat version of the probabilistic reversal-learning test. *Behavioural brain research*, 359, 619-629.
- Eraydin, I. E., Mueller, C., Corbett, A., Ballard, C., Brooker, H., Wesnes, K., ... & Huntley, J. (2019). Investigating the relationship between age of onset of depressive disorder and cognitive function. *International journal of geriatric psychiatry*, 34(1), 38-46.
- Gaddy, M. A., & Ingram, R. E. (2014). A meta-analytic review of mood-congruent implicit memory in depressed mood. *Clinical psychology review*, 34(5), 402-416.
- Gorwood, P., Vaiva, G., Corruble, E., Llorca, P. M., Baylé, F. J., &

Courtet, P. (2015). The ability of early changes in motivation to predict later antidepressant treatment response. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 2875.

Hammar, Å., & Schmid, M. (2013). Visual memory performance in patients with major depression: A 9-month follow-up. *Applied Neuropsychology: Adult*, 20(3), 192-196.

Heaton, R. K. (1981). Wisconsin card sorting test manual; revised and expanded. *Psychological Assessment Resources*, 5-57.

Heser, K., Bleckwenn, M., Wiese, B., Mamone, S., Riedel-Heller, S. G., Stein, J., ... & Weyerer, S. (2016). Late-life depressive symptoms and lifetime history of major depression: cognitive deficits are largely due to incipient dementia rather than depression. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(1), 185-199.

Kalogerakou, S., Oulis, P., Anyfandi, E., Konstantakopoulos, G., Papakosta, V. M., Kontis, D., ... & Papageorgiou, C. C. (2015). Episodic visual learning/memory and attentional flexibility in patients with major depressive disorder after clinically effective electroconvulsive therapy. *The journal of ECT*, 31(4), 246-252.

Karakaş, S., Alkan, S., & Can, H. (1996). BİLNOT Bataryasının güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları. IX. Ulusal Psikoloji Kongresi. İstanbul.

Karakaş, S. (2004). BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Dizayn Ofset, Ankara.

Karakaş, S., Kafadar, I.T. (1999). Şizofrenide bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: Bellek ve dikkatin ölçülmesi. *Şizofreni Dizini*, 4, 132-152.

Kim, E., Lee, W. H., & Choi, K. H. (2018). Current status of cognitive remediation for psychiatric disorders: a review. *Front Psychiatry* 9: 461.

Li, M., Xu, H., & Lu, S. (2018). Neural basis of depression related to a dominant right hemisphere: A resting-state fMRI study. *Behavioural neurology*, 2018.

McClintock, S. M., Husain, M. M., Greer, T. L., & Cullum, C. M. (2010). Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology*, 24(1), 9.

Naismith, S. L., Norrie, L. M., Mowszowski, L., & Hickie, I. B. (2012). The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in neurobiology*, 98(1), 99-143.

Özkürkçügil, A., Aydemir, Ö., Yıldız, M., Esen Danacı, A., & Köroğlu IV, E. (1999). DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 12, 233-236.

Pantzar, A., Laukka, E. J., Atti, A. R., Fastbom, J., Fratiglioni, L., & Bäckman, L. (2014). Cognitive deficits in unipolar old-age depression: a population-based study. *Psychological medicine*, 44(5), 937-947.

Spitzer, R. L., Williams, J. B., Gibbon, M., & First, M. B. (1992). The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID): I: history, rationale, and description. *Archives of general psychiatry*, 49(8), 624-629.

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1542900471

Received/Geliş 22.11.2018
 Accepted/Kabul 05.03.2019
 JNBS, 2019, 6(1):39-43

Tonguç Demir Berkol: <http://orcid.org/0000-0003-4341-6826>
 Yusuf Ezel Yıldırım: <https://orcid.org/0000-0001-9089-069X>
 Ava Şirin Tav: <https://orcid.org/0000-0003-4643-0164>
 Hanife Yılmaz Çengel: <https://orcid.org/0000-0001-7589-2320>
 İlker Özyıldırım: <https://orcid.org/0000-0001-5989-0480>

SEXUAL PROBLEMS IN WOMEN WITH MAJOR DEPRESSION OR ANXIETY DISORDER

MAJÖR DEPRESYON VEYA ANKSİYETE BOZUKLUĞU TANILI KADIN HASTALARDA SEKSÜEL PROBLEMLER

Tonguç Demir Berkol¹, Yusuf Ezel Yıldırım^{1*}, Ava Şirin Tav², Hanife Yılmaz Çengel¹, İlker Özyıldırım³

Abstract

Although Sexual Dysfunction (SD) is included in classification systems as a diagnostic of its own, it may both be associated with other medical conditions and often accompany other psychiatric disorders. SD is more common in females than males and the decrease in sexual desire is the most common sexual problem in females. In our country, vaginismus takes the first place unlike the western societies. Major comorbid psychiatric disorders are major depression (MD) and anxiety disorders (AD). A total of 68 female patients admitted to the psychiatry clinic were included in the study. Of these, 24 were with MD and 44 patients with AD (7 OCD, 16 PD, 20 GAD, 1 SAD). The diagnosis was made by a psychiatrist using SCID-I / CV. All patients were non-medicated. After the diagnostic interviews, detailed interviews were conducted by the psychiatrist in order to evaluate the sexual function. Arizona Sexual Experiences Scale Female Form (ASEX) test was performed to all patients, and our study was performed retrospectively with file screening. When the MD and AD patients were compared in terms of demographic and clinical characteristics, it was found that MD patients were significantly younger than the patients with AD in terms of age. All items of ASEX had statistical significance between the two groups. In our study, the most frequently observed sexual problem in patients with MD and AD was found to be a decrease in sexual desire and it seems to support the studies done in the past. Although sexual dysfunction is common in both groups, sexual life in MD patients is more negatively affected than AD patients.

Keywords: sexual dysfunction; major depression; anxiety disorders

¹Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Department of Psychiatry, Istanbul, Turkey

²Dr. Lutfi Kırdar Kartal Research and Training Hospital, Department of Psychiatry.

³Öteki Psychotherapy Center, Istanbul, Turkey

*Corresponding author: Department of Psychiatry, Bakirkoy Prof Mazhar Osman Training and Research Hospital for Psychiatry, Neurology, and Neurosurgery, Istanbul, Turkey. E-mail: yezelyildirim@gmail.com

Öz

Cinsel İşlev Bozuklukları (CİB) başlı başına bir tanı olarak sınıflandırma sistemlerinde yerini almakla birlikte hem başka tıbbi durumlara bağlı ortaya çıkabilmekte hem de sıklıkla diğer psikiyatrik hastalıklara eşlik edebilmektedir. CİB kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte olup, yurtdışında yapılan çalışmalarda cinsel istekte azalma kadınlarda en sık görülen cinsel sorundur. Ülkemizde ise batı toplumlarından farklı olarak vajinismus ilk sırayı almaktadır. CİB'na sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar arasında major depresyon (MD) ve anksiyete bozuklukları (AB) dikkati çekmektedir. Çalışmamıza psikiyatri polikliniğine gelen toplam 68 kadın hasta alındı. Bunların 24'ü MD'li ve AB 44 hastası (7 OKB, 16 PB, 20 YAB, 1 SAB) idi. Tanı SCID-I / CV kullanılarak psikiyatrist tarafından konuldu. Bütün hastalar ilaçsızdı. Tanısal görüşmelerden sonra cinsel işlevin değerlendirilmesi için ek olarak psikiyatrist tarafından detaylı görüşmeler yapılmıştır. Tüm hastalara Arizona Cinsel Yaşantılar Ölçeği Kadın Formu (ASEX) testi yapıldı ve çalışmalarımız dosya tarama ile retrospektif olarak yapılmıştır. MD ve AB tanılı hastalar demografik ve kinik özellikleri olarak karşılaştırıldıklarında hasta yaşı açısından MD hastalarının, AB hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha genç yaşta oldukları bulundu. ASEX'in tüm maddeleri iki grup arasında istatistiksel anlamlılık içeriyordu. ASEX'in tüm maddeleri iki grup arasında istatistiksel anlamlılık içeriyordu. Çalışmamızda hem MD hem AB tanılı hastalarda en sık gözlenen cinsel sorun cinsel istekte azalma olarak bulunmuş olup geçmişte yapılan çalışmaları destekler görünümündedir. Cinsel disfonksiyon her iki grupta da sık olsa da, MD hastalarında cinsel yaşam AB hastalarına göre daha olumsuz etkilenmektedir.

Anahtar Kelimeler: cinsel işlev bozuklukları; major depresyon; anksiyete bozuklukları

1. Introduction

Sexual dysfunctions (SD) are one of the most common mental disorders (Laumann, Paik, and Rosen, 1999). Although SD is included in classification systems as a diagnostic of its own, it may both be associated with other medical conditions and often accompany other psychiatric disorders. However, mental health impairment has been shown to be the most important risk factor for sexual problems in women (Basson and Gilks 2018). The fundamentals of the current classification of SD are based on the sexual response cycle, which is consisted of excitement, plateau, orgasm, and resolution defined in the 1950s (Masters and Johnson 1966). Disorders associated with the first three of these phases are defined in DSM-5 (American Psychiatric Association 2013). CIB is more common in women than men, and in studies conducted abroad, sexual desire is the most common sexual problem in women (Burri and Spector 2011; Dunn, Croft, and Hackett 1998; Laumann et al. 1999). In our country, vaginismus takes the first place unlike western societies (Yıldırım et al. 2011).

The relationship between SD and other psychiatric disorders is more complex than thought and includes a causal relationship. Comorbid diseases vary also according to the type of SD. Lack of sexual desire is associated mainly with depression (Casper et al. 1985), erectile dysfunction and premature ejaculation mostly with anxiety disorders and within this group, erectile dysfunction in particular is associated with generalized anxiety disorder (Corona et al. 2006), premature ejaculation with social phobia (Corretti et al. 2006) and vaginismus is associated with specific phobia (Yildirim et al. 2009).

Major comorbid psychiatric disorders include major depression and anxiety disorders (Yıldırım, Hacıoğlu and Tükel 2014). In patients diagnosed with depression, SD was 2-3 times more common than those without depression (Baldwin 2001). The causes of this prevalence include the existence of a bi-directional relationship that can be both a cause and a result of depression, as well

as the side effects of anti-depressant drugs used in the treatment of depression (Baldwin, Manson, and Nowak 2015). Decrease in interest and decreased ability to feel pleasure, decrease in energy, thoughts of worthlessness and decrease in self-esteem, which are included in diagnostic criteria for Major Depression lead to not being able to establish and maintain a close relationship and to sexual problems.

In a study investigating the relationship between depression and drug therapy with SD, the incidence of sexual problems were found to be 45% in patients with depression without drug use, 62% in patients with depression under treatment and 26% in the control group.

However, no relation was found between the type of sexual treatment and drug treatment (Angst 1998).

The relationship between SD and anxiety disorders has been demonstrated by studies, whereas panic disorder in this group had a prevalence of 25% in people who applied for treatment with sexual problems and it was the most studied disease (Kaplan 1988). On the other hand, Panic Disorder patients describe sexual problems with a high rate of 75% (Kaplan 1988). The reason for this high rate is that Panic Disorder patients feel similar sensations between sexual arousal and panic attack and avoid it for fear of panic attack during sexual activity (Dattilio 1994). On the other hand, a 30% of comorbidity was found between Social Phobia and SD, with arousal and orgasm being most common in males and characterized in women with a decrease in sexual desire (46%) and pain during sexual intercourse (Bodinger et al., 2002; Figueira et al., 2001).

2. Method

A total of 68 female patients admitted to the psychiatry clinic were included in the study. Of these, 24 were with MD and 44 patients with AD (7 OCD, 16 PD, 20 GAD, 1 SAD). The diagnosis was made by a psychiatrist using SCID-I / CV. All patients were non-medicated. After the

diagnostic interviews, detailed interviews were conducted by the psychiatrist in order to evaluate the sexual function. Arizona Sexual Experiences Scale Female Form (ASEX) test was performed to all patients, and our study was performed retrospectively with file screening.

2.1. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)

SCID-I is the structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders. It was developed to allow for a standard administration of the diagnostic assessment, thereby increasing the diagnosis validity and reliability, making it easier to evaluate DSM-IV diagnosis criteria, and studying symptoms in a systematic manner (First et al.1997). SCID-I was adapted to Turkish and tested for reliability by Corapcioglu et al (Çorapçıoğlu et al. 1999).

2.2. Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX) Woman Form

Arizona Sexual Experiences Scale (ASEX) Woman Form is a 5-item, six-point Likert-type self-assessment scale developed by McGahueyve et al. (2000) to evaluate the five basic components of sexual function (arousal, vaginal lubrication, ability to reach orgasm and satisfaction from orgasm). In woman form, there are questions about sexual impulse, psychological arousal, physiological arousal (vaginal lubrication), capacity to reach orgasm and feeling of satisfaction from orgasm. The total score varies from 5 to 30 with each score ranging from 1 to 6. The validity and reliability study of the scale was performed by Soykan (2004).Patients with a total scale score of ≥ 19 or any sub-dimension score of 5 or more (6) or three or more sub-dimension scores of 4 are likely to experience sexual dysfunction. According to the cut-off point of the Turkish version of the scale, the total score of the scale is ≥ 11 and the probability of sexual dysfunction is high (Soykan 2004).

2.2.1. Statistical Evaluation

In this study, statistical analysis was done by SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 11 package program. The profile of responses of patients with MD was compared with those of patients with AD by means of the Student t test and the chi-square/Fisher's exact test. The results were evaluated at $p < 0.05$ level.

3. Results

When the patients with major depression and anxiety disorder were compared in terms of demographic and clinical characteristics, it was found that MD patients (30.4 years (7.6)) were significantly younger than patients with AB (35.5 years (9.4)). No statistically significant difference was found in terms of education, number of children, number of pregnancies, first gestational age and frequency of weekly sexual intercourse (Table 1).

All items of ASEX were statistically significant between the two groups.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study sample.

	MD (SD)	AD (SD)	P
Age	30.4 (7.6)	35.5 (9.4)	0.026*
Education (year)	7.5 (2.9)	6.7 (2.7)	0.912
Sexual intercourses per week	1.3 (1.7)	1.9 (1.3)	0.105
Number of pregnancies	2.9 (1.2)	3.0 (1.3)	0.508
Number of children	2.0 (0.6)	2.3 (0.9)	0.566
Age of first pregnancy	20.9 (2.3)	21.6 (3.4)	0.467

Major Depression (MD), Anxiety Disorders (AD)

* $p < 0.05$

Of the 68 patients, 38 (55.9%) had SD (any sexual dysfunction). The frequency of SD was significantly higher in the MD group (79.2%, 19/24 patients) than in the AD group (43.2%; 19/44 patients) ($p = 0.004$). Low desire was the most frequently reported dysfunction in both groups (62.5% in MDD, 25% in AD patients) (Table 2).

Table 2. The frequency of SD in individual ASEX items: subjects scoring ≥ 5 on individual ASEX items or ≥ 19 on total score.

ASEX	MD n=24 (%)	AD n=44 (%)	P
Sex drive (A1)	15 (62)	11 (25)	0.003*
Arousal (A2)	10 (42)	8 (18)	0.036*
Vaginal lubrication (A3)	7 (29)	4 (9)	0.043*
Ability to reach orgasm (A4)	11 (46)	11 (25)	0.079
Satisfaction from orgasm (A5)	8 (33)	5 (11)	0.05*
Total score ≥ 19	14 (58)	13 (29)	0.02*
Any SD	19 (79)	19 (43)	0.004*
Age of first pregnancy	20.9 (2.3)	21.6 (3.4)	0.467

Major Depression (MD), Anxiety Disorders (AD)

* $p < 0.05$

When two groups were evaluated in terms of MD and AD, all items of ASEX were statistically significant between the two groups (Table 3).

Table 3: Comparison of the severity of SD between patients with MDD and AD

ASEX	MD (SD)	AD (SD)	P
Sex drive (A1)	4.5 (1.3)	3.5 (1.3)	0.003*
Arousal (A2)	4.2 (1.3)	3.4 (1.3)	0.017*
Vaginal lubrication (A3)	3.8 (1.1)	2.8 (1.1)	0.002*
Ability to reach orgasm (A4)	4.1 (1.2)	3.5 (1.2)	0.067
Satisfaction from orgasm (A5)	3.6 (1.4)	2.7 (1.2)	0.009*
Total score	20.4 (5.4)	16.1 (4.7)	0.001*

Major Depression (MD), Anxiety Disorders (AD)

* $p < 0.05$

4. Discussion

In our study, the most common sexual problem in patients with major depression and anxiety disorder was found to be decreasing sexual desire and it seems to support the studies done in the past (Burri and Spector 2011; Dunn et al. 1998; Laumann et al. 1999).

In our study, we found a significant comorbidity of SD in patients with MD and AD. However, the incidence of SD in women with AD was lower than in women with MD. In addition, patients with MD seem to be more affected by sexual problems than those with AD, in terms of satisfaction in the areas of desire, arousal, lubrication and orgasm.

The SD rate of 79% in MD is almost the same as that reported in other studies (Kendurkar and Kaur 2008). Kendurkar and Kaur (2008) reported that SD rate was 50% in OCD and 64% in GAD.

These rates are higher than ours (43%). In addition, due to the lack of a control group in our study, the frequency of these problems could not be compared with those who do not have these diseases and previous studies showed that the decrease in sexual desire was significantly higher in patients with depression than in the normal population, but the frequency of problems related to erectile dysfunction, orgasm and ejaculation did not differ significantly with the control group (Mathew and Weinman 1982). The studies investigating the frequency of SD may vary widely according to the sample selection and the way in which the complaints are questioned. While only 14% of the patients diagnosed with depression mention SD during the outpatient visits, this rate increases to 58% if the clinicians are directly inquiring (Montejo-gonzález et al. 1997).

In addition, the intercultural variation in expectations of individuals from sexual life and the subjective nature of the terms used in defining SD can be counted among the reasons for the difference between studies. In our study, the frequency of the sexual problems described by the participants who did not receive drug treatment coincide with the studies showing that the loss of sexual desire and satisfaction in depression was independent from the use of anti-depressants (Laurent and Simons 2009). Although the effect of drug use on sexual functions was not evaluated in our study, it has been shown that 27-65% of the patients diagnosed with depression had worsening of their sexual problems prior to drug treatment or new sexual problems started (Williams et al. 2006, 2010).

Studies showing that the damage caused by the depression process and the recurrent feature of depression can cause permanent damage to sexual functions reveal the importance of the questioning and treatment of sexual functions in patients presenting with depression for the clinicians (Cyranowski et al. 2004; Vanwesenbeeck, ten Have, and de Graaf 2014). The importance of sexual problems be evaluated by mental health professionals in all age groups has been demonstrated in a study showing that psychiatric problems in women in the 50-99 age group are associated with sexual health rather than physical functions, stress, or age itself (Wang et al. 2015). Embarrassment and hesitation of patients and health professionals in speaking on sexuality, expressing their com-

plaints and recognizing these symptoms also lead to a low rate of intervention (Nazareth, Boynton, and King 2003; Read, King, and Watson 1997).

As shown in our study, the prevalence of sexual problems in persons presenting with other mental problems indicates the importance of investigating more in this area, supporting the evaluation of sexual problems before and after treatment with the scales as much as possible.

Limitations: Lack of healthy control group. There were age differences between the groups. The AD group consists of different anxiety disorders. The cross-sectional nature of this study, the cause and effect relationship between SD (sexual dysfunction) and psychiatric diagnosis limits our research.

5. Conclusion

SD is common in both groups. Patients with MDD have more SD than patients with AD in terms of both number and severity. In MDD patients, low desire is the most prominent SD. The low desire and ability to achieve orgasm, is the most prominent SD in patients with AD.

References

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub.
- Angst, J. (1998). Sexual problems in healthy and depressed persons. *International clinical psychopharmacology*.
- Baldwin, D. S. (2001). Depression and sexual dysfunction. *British medical bulletin*, 57(1), 81-99.
- Baldwin, D. S., Manson, C., & Nowak, M. (2015). Impact of antidepressant drugs on sexual function and satisfaction. *CNS drugs*, 29(11), 905-913.
- Basson, R., & Gilks, T. (2018). Women's sexual dysfunction associated with psychiatric disorders and their treatment. *Women's Health*, 14, 1745506518762664.
- Bodinger, L., Hermesh, H., Aizenberg, D., Valevski, A., Marom, S., Shiloh, R., ... & Weizman, A. (2002). Sexual function and behavior in social phobia. *The Journal of clinical psychiatry*.
- Burri, A., & Spector, T. (2011). Recent and lifelong sexual dysfunction in a female UK population sample: prevalence and risk factors. *The journal of sexual medicine*, 8(9), 2420-2430.
- Casper, R. C., Redmond, D. E., Katz, M. M., Schaffer, C. B., Davis, J. M., & Koslow, S. H. (1985). Somatic symptoms in primary affective disorder: presence and relationship to the classification of depression. *Archives of General Psychiatry*, 42(11), 1098-1104.
- Çorapçıoğlu, A., O. Aydemir, M. Yıldız, A. Esen-Danacı, and E. Koroglu. (1999). "DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme, Klinik Versiyon."
- Corona, G., Mannucci, E., Petrone, L., Ricca, V., Balercia, G., Giommi, R., ... & Maggi, M. (2006). Psycho-biological correlates of free-floating anxiety symptoms in male patients with sexual dysfunctions. *Journal of andrology*, 27(1), 86-93.
- Corretti, G., Pierucci, S., De Scisciolo, M., & Nisita, C. (2006). Comorbidity between social phobia and premature ejaculation: Study on 242 males affected by sexual disorders. *Journal of sex & marital therapy*, 32(2), 183-187.
- Cyranowski, J. M., Bromberger, J., Youk, A., Matthews, K., Kravitz, H. M., & Powell, L. H. (2004). Lifetime depression history and sexual function in women at midlife. *Archives of Sexual Behavior*, 33(6), 539-548.
- Dattilio, F. M. (1994). SAEB: A method of conceptualization in the treatment of panic attacks. *Cognitive and Behavioral Practice*, 1(1), 179-191.
- Dunn, K. M., Croft, P. R., & Hackett, G. I. (1998). Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. *Family Practice*, 15(6), 519-524.
- Figueira, I., Possidente, E., Marques, C., & Hayes, K. (2001). Sexual dysfunction: a neglected complication of panic disorder and social phobia. *Archives of Sexual Behavior*, 30(4), 369-377.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. (1997). User's guide for the Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version. American Psychiatric Pub.

Hacıoglu Y., Tükel M., & Tükel A. (2014). "Ektanidan Tedavi Yan Etkisine Psikiyatrik Bozukluklar ve Cinsel İşlev Bozuklukları: Nasıl Başedebiliriz?" *Psikiyatride Güncel* 4(4):317-28.

Kaplan, H. S. (1988). Anxiety and sexual dysfunction. *The Journal of clinical psychiatry*.

Kendurkar, A., & Kaur, B. (2008). Major depressive disorder, obsessive-compulsive disorder, and generalized anxiety disorder: do the sexual dysfunctions differ?. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 10(4), 299.

Laumann, E. O., Paik, A., & Rosen, R. C. (1999). Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Jama*, 281(6), 537-544.

Laurent, S. M., & Simons, A. D. (2009). Sexual dysfunction in depression and anxiety: conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension. *Clinical psychology review*, 29(7), 573-585.

Masters, William H., and Virginia E. Johnson. (1966). *Human {Sexual} {Response}*. [1st ed.]. Boston: Little, Brown and Company.

Mathew, R. J. and M. L. Weinman. (1982). "Sexual Dysfunctions in Depression." *Archives of Sexual Behavior* 11(4):323-28.

Montejo-gonzález, A. L., Llorca, G., Izquierdo, J. A., Ledesma, A., Bousono, M., Calcedo, A., ... & Derecho, J. (1997). Fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 23(3), 176-194.

Nazareth, I., Boynton, P., & King, M. (2003). Problems with sexual function in people attending London general practitioners: cross sectional study. *Bmj*, 327(7412), 423.

Read, S., King, M., & Watson, J. (1997). Sexual dysfunction in primary medical care: prevalence, characteristics and detection by the general practitioner. *Journal of Public Health*, 19(4), 387-391.

Soykan, A. (2004). The reliability and validity of Arizona sexual experiences scale in Turkish ESRD patients undergoing hemodialysis. *International Journal of Impotence Research*, 16(6), 531.

Vanwesenbeeck, I., ten Have, M., & De Graaf, R. (2014). Associations between common mental disorders and sexual dissatisfaction in the general population. *The British Journal of Psychiatry*, 205(2), 151-157.

Wang, V., Depp, C. A., Ceglowski, J., Thompson, W. K., Rock, D., & Jeste, D. V. (2015). Sexual health and function in later life: a population-based study of 606 older adults with a partner. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(3), 227-233.

Williams, V. S. L., Edin, H. M., Hogue, S. L., Fehnel, S. E., & Baldwin, D. S. (2010). Prevalence and impact of antidepressant-associated sexual dysfunction in three European countries: replication in a cross-sectional patient survey. *Journal of Psychopharmacology*, 24(4), 489-496.

Williams, V. S., Baldwin, D. S., Hogue, S. L., Fehnel, S. E., Hollis, K. A., & Edin, H. M. (2006). Estimating the prevalence and impact of antidepressant-induced sexual dysfunction in 2 European countries: a cross-sectional patient survey. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(2), 204-210.

Yıldırım, E. A., Akyüz, F., Hacıoglu, M., Essizoglu, A., Çakmak, A. C., Çakmak, E., & Erdiman, S. (2011). Cinsel İşlev Bozuklukları Kliniğine Başvuran Olgularda Başvuru Yakınması ile Klinik Tanı Arasındaki İlişki/Relationship Between Presenting Complaint and Clinical Diagnosis in Outpatients Applying to the Sexual Dysfunction Clinic. *Noro-Psikiyatri Arsivi*, 48, 24.

Yıldırım, E. A., Cavas, S., Hacıoglu, M., & Yanik, M. (2009). P. 8. a. 012 Psychiatric comorbidity in females with vaginismus. *European Neuropsychopharmacology*, (19), S700-S701.

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1539805557

Received/Geliş 26.07.2018
 Accepted/Kabul 26.11.2018
 JNBS, 2019, 6(1):44-48

Tonguç Demir Berkol: <http://orcid.org/0000-0003-4341-6826>
 Yusuf Ezel Yıldırım: <https://orcid.org/0000-0001-9089-069X>
 Hanife Yılmaz Çengel: <https://orcid.org/0000-0001-7589-2320>
 Ava Şirin Tav: <https://orcid.org/0000-0003-4643-0164>
 Zengibar Özarslan: <https://orcid.org/0000-0003-2657-1277>
 Habib Erensoy: <https://orcid.org/0000-0002-4278-2739>

COMPARISON OF PATIENTS WITH AND WITHOUT AGORAPHOBIA PANIC DISORDER AND THE CLINICAL EFFECT OF AGORAPHOBIA ON PANIC DISORDER

AGAROFOBİLİ VE AGAROFOBİSİZ PANİK BOZUKLUĞU HASTALARININ KARŞILAŞTIRILMASI VE AGAROFOBİNİN PANİK BOZUKLUĞU ÜZERİNE KLİNİK ETKİSİ

Tonguç Demir Berkol^{1*}, Yusuf Ezel Yıldırım¹, Hanife Yılmaz Çengel¹, Ava Şirin Tav², Zengibar Özarslan³, Habib Erensoy⁴

Abstract

Panic Disorder (PD) is an anxiety disorder characterized by spontaneous and unexpected panic attacks. Agoraphobia is the fear of being in a place or setting where escaping or receiving help may be difficult in case of a panic attack. Studies on the effect of the relationship between agoraphobia and PD on the disease process have shown that patients with PD accompanied by agoraphobia have earlier disease onset, more severe symptoms, a higher rate of comorbidity and chronicity, and a more negative prognosis in general. The purpose of this study was to compare sociodemographic and clinical characteristic of panic disorder patients with and without agoraphobia. The sample of the study consists of 100 patients who have applied to the psychiatry clinic of the Lutfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital and who have been diagnosed with only PD or PD with agoraphobia by clinical interview (SCID-I) based on the DSM-IV. The sociodemographic data form, Clinical Global Impression Scale (CGIS), Global Assessment Scale (GAS), Beck Depression Inventory (BECK-D), Beck Anxiety Inventory (BECK-A), and Panic and Agoraphobia Scale were used for all patients. The incidence of agoraphobia accompanying PD was found to be 44% in our study. The PD with agoraphobia group had significantly worse results compared to the PD without agoraphobia group in terms of CGIS, GAS, and BECK-A scores. Also, the PD with agoraphobia group had a higher mean total PAS score and higher mean agoraphobic avoidance, anticipatory anxiety, disability, and functional avoidance (health concerns) sub-scale scores.

Keywords: panic disorder; agoraphobia; incidence; clinical effect

¹Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Bakırköy, İstanbul, Türkiye

²Dr. Lutfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Birimi, İstanbul, Türkiye

³Arnavutkoy Devlet Hastanesi, Psikiyatri Birimi, İstanbul, Türkiye

⁴Üsküdar Üniversitesi, Psikiyatri Birimi, İstanbul, Türkiye

*Corresponding author: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Bakırköy E-mail: tberkol@gmail.com

Öz

Panik Bozukluğu (PB) kendiliğinden ve beklenmedik panik nöbetleri ile giden bir anksiyete bozukluğudur. Panik ataklarının diğer hastalıklara eşlik etmesinin bu hastalıklardaki tedavi yanıtını olumsuz yönde etkilemekle beraber semptom şiddetini, komorbidite oranlarını ve intihar riskini arttırdığı da gösterilmiştir. Agorafobi, kaçınmanın güç olabileceği ya da panik nöbet halinde yardımın gelemeyebileceği yerler ya da durumlarda bulunmaktan korku duymaktır. Agorafobi ile PB ilişkisinin hastalık sürecine yönelik etkisi üzerine yapılan çalışmalarda Agorafobinin eşlik ettiği PB hastalarında hastalık başlangıç yaşının daha erken, epizodların daha uzun, belirtilerin daha şiddetli, eşitlerinin ve kronikliğin daha sık olduğu ve genel olarak prognozun daha olumsuz seyrettiği gösterilmiştir. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğini ziyaret eden 100 hasta başta sadece PB veya agorafobili PB olarak tanı almıştır. Agorafobili olan PB grubunda KGİ, İGD, BECK-A puanları agorafobi olmadan PB grubundan anlamlı olarak daha olumsuz sonuçlar göstermekteydi. Buna karşılık iki grubun BECK-D puanları ise benzerdi. Ayrıca agorafobili olan grupta ortalama PAÖ toplam puanı ile panik atağı özellikleri, agorafobi/kaçınma davranışı, beklenti anksiyetesi, yeti yitimi ve sağlık konusunda endişe alt başlıkları puan ortalamaları da karşılaştırma grubuna göre daha yüksekti. Bizim çalışmamızda örneklem PB hastalarından oluşmakta olup PB'na eşlik eden Agorafobi sıklığı %44 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada agorafobi ile birlikte olan ve olmayan panik bozukluğu hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: panik bozukluk; agorafobi; sıklık; klinik etki

1. Introduction

Panic Disorder (PD) is an anxiety disorder characterized by spontaneous and unexpected panic attacks. It was included as a separate diagnosis category in DSM-III (1980) for the first time, and it has been one of the most intensively studied anxiety disorders since then (Cackovic & Adigun, 2018). Among all anxiety disorders, PD causes the highest number of emergency visits, and patients have overall reduced functionality and quality of life (Taylor, 2006). The PD prevalence has been studied around the world based on the DSM-IV criteria, and consistent results have been obtained. Its prevalence in 12 months has been found to be %0,2-1,1 (Demyttenaere et al., 2004). While epidemiological studies from the United States have shown a higher life-time prevalence than the rest of the world, it has been found to have a prevalence of %1,4-2,9 around the world (Weissman et al., 1997). While PD is a disorder characterized by panic attacks, panic attacks may be seen associated with many other psychiatric disorders or general medical conditions other than PD. This has been taken into account in DSM-V, and panic attack has not been coded as a mental disorder; it has instead been included as a marker which is not limited to PD or agoraphobia and could be added to other diagnoses within DSM-V (Craske et al., 2010). It has been shown that panic attacks which accompany other disorders negatively affects treatment response, as well as increasing symptom severity, comorbidity rate and suicide risk (Craske et al., 2010). A recent epidemiological study assessing the relationship between panic attack and PD based on the framework set forth by DSM-V has reported a life-time panic attack prevalence of %13.2 and the same study has shown that about %80 of PD patients have an additional psychiatric disorder (De Jonge et al., 2016). PD is most commonly accompanied by major depression, which has a life-time prevalence of %50-60 (Hirschfeld, 2001; Chen et al., 2010). Additionally, the presence of physiological symptoms which characterize panic attack is also associated with other medical conditions accompanying PD. Cardiovascular disease occur two times more commonly and asthma occurs six

times more commonly in PD patients compared to those without an anxiety disorder (Hasler et al., 2005). Also, PD has been found to occur 1.5-2 times more commonly in conditions such as respiratory tract diseases (asthma, chronic obstructive pulmonary disease), heart diseases (hypertension, coronary artery disease), diabetes, and irritable bowel syndrome, which may be associated with PD's symptomatology (Meuret et al., 2017). This shows the bilateral relationship between PD and medical conditions associated with PD.

Agoraphobia is the fear of being in a place or setting where escaping or receiving help may be difficult in case of a panic attack. Whereas it used to be defined as the fear of open spaces; today, the definition of agoraphobia has been expanded to include the fear of being alone, the fear of using public transport, the fear of waiting in a queue, or the fear of being in crowded places. With the arrival of DSM-V, agoraphobia is no longer considered under PD as in PD with and without agoraphobia, but included as a separate diagnosis category (Craske et al., 2010). There is a close and reciprocal relationship between agoraphobia and PD. Agoraphobia may accompany PD at varying rates in the general population and in a clinical sample. In the general population, %33-50 of PD cases are accompanied by agoraphobia, while this rate may be higher in clinical samples (approximately %75) (Tukel, 2002). A prospective longitudinal study targeting an adolescent/young adult sample (representing what is considered to be the high-risk age range for psychopathology development) found a much higher incidence when DSM-IV rules requiring agoraphobia to be diagnosed within the context of panic disorder were not used, compared to when they were (5.3 percent versus 0.6 percent) (Wittchen et al., 2008). Studies on the effect of the relationship between agoraphobia and PD on the disease process have shown that patients with PD accompanied by agoraphobia have earlier disease onset, more severe symptoms, a higher rate of comorbidity and chronicity and a more negative prognosis in general (Warshaw et al., 1994; Keller et al., 1994; Wittchen et al., 2008). In addition, the effect of agoraphobia on oxidative stress in panic disorder has been

studied and it was found that the oxidative stress and damage to the anti-oxidative mechanism are significantly higher in the group with agoraphobia (Gul et al., 2013). According to a study presenting a 3-year follow-up of PD patients, %75 of the PD patients without agoraphobia experienced improvement in panic symptoms, while only %25 of the PD patients with agoraphobia experienced improvement in panic symptoms (Francis et al., 2007). The purpose of this study was to compare sociodemographic and clinical characteristic of PD patients with and without agoraphobia.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

The sample of the study consists of 100 patients who have applied to the psychiatry clinic of the Lutfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital between January, 2017 and January, 2018, who have been diagnosed with only PD or PD with Agoraphobia by clinical interview (SCID-I) based on the DSM-IV. The ethics committee approval of this study was obtained. The sociodemographic data form, Clinical Global Impression Scale (CGIS), Global Assessment Scale (GAS), Beck Depression Inventory (BECK-D), Beck Anxiety Inventory (BECK-A), and Panic and Agoraphobia Scale were used for all patients. The PD with agoraphobia group (44 patients) and the PD without agoraphobia group (56 patients) were compared in terms of sociodemographic and clinical characteristics. The inclusion criteria were being between the ages of 18 and 65, being diagnosed with PD based on the DSM-IV criteria, being literate and the exclusion criteria were having a severe mental or physical disorder which might obstruct the interview, having alcohol/substance use disorder, having a general medical condition which might cause PD due to its physiological effects, giving verbal and written informed consent regarding participation in a research.

2.2. Data Collection Tools:

2.2.1. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)

SCID-I is the structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders. It was developed to allow for a standard administration of the diagnostic assessment, thereby increasing the diagnosis validity and reliability, making it easier to evaluate DSM-IV diagnosis criteria, and studying symptoms in a systematic manner (First et al., 1997). SCID-I was adapted to Turkish and tested for reliability by Corapcioglu et al. (1999).

2.2.2. Global Assessment Scale

The patient's lowest level of social, occupational and mental functionality is determined based on the patient's status in the last week. It is rated from 1 (lowest) to 100 (highest) with 0 representing inadequate information (Endicott et al, 1976).

2.2.3. Clinical Global Impression Scale

It is a scale evaluating in general the severity of any disease or the improvement of disease symptoms. The clinician rates the severity or improvement of the disease between 0 (not ill) and 7 (very severe) depending on his/her own overall experience concerning the disease in question (Guy, 1976).

2.2.4. Beck Depression Inventory (BDI)

BDI is a 21-item scale evaluating the signs and symptoms of depression and scored as the sum of the answers. Each item is rated between 0 and 3; higher scores indicate severer disease. Total score is the sum of the scores and interpreted as following: 0 - 10: no depression, 11 - 17: mild depression, 18 - 23: moderate depression, ≥ 24 : severe depression (Beck et al., 1961; Hisli, 1988, Tegin, 1980).

2.2.5. Beck Anxiety Inventory (BAI)

BAI is a 21-item self-report scale, which is defined as the generalized symptoms of anxiety the subject experienced in the last week. The highest score of BAI is 63 (0 - 7: minimal anxiety, 8 - 15: mild anxiety, 16 - 25: moderate anxiety, 26 - 63: severe anxiety) (Beck et al., 1988; Ulusoy, 1993).

2.2.6. Panic and Agoraphobia Scale

Developed by Bandelow (1998), the scale measures the severity of illness in patients diagnosed with panic disorder (with or without agoraphobia) by considering panic attacks, agoraphobic avoidance, anticipatory anxiety, disability, and functional avoidance (health concerns) (Bandelow, 1995). It is available in both clinician-administered and self-rating formats. It has five sub-scales. Each item is rated from 0 to 4. Thirteen out of fourteen items are included in the calculation. The scale was tested for validity and reliability in Turkish (Tural et al., 2000).

2.3. Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted by Statistical Package for Social Sciences (SPSS)-Version 11. Student t test, Mann-Whitney U and Chi square were used for statistical analyses. The cutoff point for statistical significance was $p < 0.05$ and the confidence interval was assumed as 95%.

3. Results

PD was accompanied by agoraphobia in 44 patients (%44) other 56 patients (%56) were diagnosed as PD without agoraphobia. There was no significant difference between the groups in terms of age, sex, marital status, education, place of birth and residence, age of PD onset, and total duration of disease (Table 1)

Table 1: Comparison of Sociodemographic Variables of the Participants

	PD-with agoraphobia (n=44, %44)	PD-without agoraphobia (n=56, %56)	χ^2	p
Sex				
Female	29 (65.9)	36 (64.2)	0.029	0.866
Male	15 (34.09)	20 (35.71)	0.811	0.715
Marital status				
Married	33 (75.0)	36 (64.2)	0.869	0.351
Non-married or Single	11 (25)	20 (35.71)	0.318	0.401
Place of birth				
Village	9 (20.4)	17 (30.35)	0.794	0.372
Town	35 (79.54)	39 (69.64)	0.634	0.432
Place of residence				
Village	5 (11.3)	12 (21.4)	1.128	0.288
Town	39 (88.63)	44 (78.57)	1.323	0.543
	Mean (SD)	Mean (SD)	t/u	p
Age	33.5 (10.9)	29.5 (10.5)	1.859 [†]	0.065
Education (years)	6.7 (2.9)	7.7 (3.2)	1.615 [†]	0.109
Age of onset	30.1 (10.7)	28.1 (10.0)	0.962 [†]	0.338
Duration of disease (months)	40 (67.4)	16.3 (23.0)	1.698 [‡]	0.058
Number of siblings	5.1 (2.3)	5.2 (2.5)	0.063 [‡]	0.950
Number of comorbidities	2.4 (1.3)	2.0 (1.0)	0.546 [‡]	0.585

Chi-square test, [†]Student t test, [‡]Mann-Whitney U test

When the study sample was compared in terms of CGIS score, the PD with agoraphobia group had a score of 3.9, the PD without agoraphobia had a score of 3.2, PD with agoraphobia group had significantly low scores compared to the PD without agoraphobia group ($p < 0.001$). When the study sample was compared in terms of GAS score, the PD with agoraphobia group had a score of 56.7, the PD without agoraphobia had a score of 62.7, PD with agoraphobia group had significantly low scores compared to the PD without agoraphobia group ($p < 0.001$). When the study sample was compared in terms of BECK-D scores, the PD with agoraphobia group had a score of 20.8, the PD without agoraphobia had a score of 18.1, there was not found any statistically significant difference between the two groups ($p = 0.162$). When the study sample was compared in terms of BECK-A scores the PD with agoraphobia group had a score of 40, the PD without agoraphobia had a score of 29.7, PD with agoraphobia group had significantly low scores compared to the PD without agoraphobia group ($p = 0.002$). When the study sample was compared in terms of PAS total scores the PD with agoraphobia group had a score of 27, the PD without agoraphobia had a score of 17.9 the PD with agoraphobia group had a higher mean total PAS score and higher mean agoraphobic avoidance ($p < 0.001$), anticipatory anxiety ($p < 0.001$), disability ($p < 0.001$) and functional avoidance (health concerns) ($p = 0.026$) sub-scale scores (Table 2).

The PD with agoraphobia group had significantly low scores compared to the PD without agoraphobia group in terms of CGIS, GAS, and BECK-A scores. However, the groups had no significant difference in terms of BECK-D scores. Also, the PD with agoraphobia group had a higher mean total PAS score and higher mean agoraphobic

avoidance, anticipatory anxiety, disability, and functional avoidance (health concerns) sub-scale scores (Table 2).

Table 2: Findings obtained from data collection tools

	PD-with agoraphobia (n=44, %44)	PD-without agoraphobia (n=56, %56)	t/u	p
CGIS	3.9	3.2	5.798 [‡]	<0.001
GAS	56.7	62.7	6.890 [‡]	<0.001
BECK-D	20.8	18.1	1.405 [†]	0.162
BECK-A	40	29.7	3.090 [‡]	0.002
PAS	27	17.9	13.638 [†]	<0.001
PAS - panic attacks	6.0	5.4	2.241 [‡]	0.025
PAS-agoraphobic avoidance	6	0.5	4.419 [‡]	<0.001
PAS - anticipatory anxiety	4	3.1	4.497 [‡]	<0.001
PAS - disability	5	3.5	6.155 [‡]	<0.001
PAS - functional avoidance	5	4.5	2.226 [‡]	0.026

[†]Student t test, [‡]Mann-Whitney U Test

Clinical Global Impression Scale (CGIS), Global Assessment Scale (GAS), Beck Depression Inventory (BECK-D), Beck Anxiety Inventory (BECK-A), Panic and Agoraphobia Scale (PAS)

4. Discussion

While some studies on the prevalence of agoraphobia determine the general prevalence of agoraphobia due to its close relationship with PD, some other studies focus on the prevalence of agoraphobia without any association with PD (Goodwin et al., 2005). The sample of our study consisted of PD patients and the incidence of agoraphobia accompanying PD was found to be 44%. This rate was higher compared to the epidemiological study where the prevalence rate was found to be 3.7% for PD without agoraphobia, 1.1% for PD with agoraphobia, and 22% for agoraphobia (Kessler et al., 2006). The prevalence of agoraphobia accompanying PB is known to be higher in clinical settings compared to population-based studies, and the prevalence of agoraphobia found in our study was consistent with this phenomenon (Tukel, 2002). This high prevalence in clinical samples compared to the general population seems to be associated with the fact that PD patients with agoraphobia more commonly seek treatment.

While the mean age of PD onset was found to be about 24 in previous studies, the age of disease onset was found to be early 20's for PD with agoraphobia and late 20's for PD without agoraphobia (Borwin Bandelow & Michaelis, 2015). In our study, the age of disease onset was found to be 30.1 in PD patients with agoraphobia and 28.1 in PD patient without agoraphobia. The age of disease onset was found to be slightly higher than previous studies, and the effect of agoraphobia on the age of disease onset was not consistent with previous studies.

A noteworthy common finding of studies on the subject is the 2-4 times higher prevalence of PD among women (Kessler et al., 1994; Eaton et al., 1994; Joyce et al., 1989). It is also reported that PD accompanied by agoraphobia

is more severe (higher difficulty in breathing, sensation of fainting and suffocating) and more likely to have a chronic course in women, and avoidance symptoms associated with agoraphobia are more severe (Yonkers et al., 1998; Turgeon et al., 1998; Sheikh et al., 2002). 65% of the PD patients in our study were female, which supports the higher prevalence among women found in previous studies. However, no significant difference was found between genders in terms of whether or not PD was accompanied by agoraphobia.

The PD with agoraphobia group in our study had significantly worse results in clinical global impression, functionality level, and anxiety scores compared to the PD without agoraphobia group. However, whether or not PD was accompanied by agoraphobia did not lead to a significant difference in depression scores. Our results were similar to previous reports suggesting that the presence of agoraphobia is a predictor of poor prognosis with reduced functionality, increased symptom severity, and chronic course in PD cases (Keller et al., 1994; Warshaw et al., 1994; Weissman et al., 1997; Kikuchi et al., 2005; Carpiniello et al., 2010). While there are studies reporting different results regarding the relationship between depression and whether or not PD is accompanied by agoraphobia, our study seems to support those which suggest that there is not significant relationship between depression and agoraphobia presence (Kikuchi et al., 2005). In a recent study assessing suicide risk in primary care patients suffering from panic disorder, it was demonstrated that suicide ideation was not rare in this patient group (25%), while no relationship could be found between the presence of agoraphobia and suicide risk (Teismann et al., 2018). The present study has certain limitations. The reliability and validity studies of the two scales we used were not performed (Global Assessment Scale, Clinical Global Impression Scale). It is a cross-sectional study based on patients seeking help from psychiatry clinic. Longitudinal studies are needed to clarify the relationship between panic disorder and agoraphobia with depression and anxiety level. The reciprocal relationship between agoraphobia and PD continues to be relevant today. Changes in diagnosis categories affect the epidemiological studies on these disorders as well, which leads to different results regarding such intertwined clinical pictures. As well as reporting findings regarding the prevalence, coexistence, and clinical manifestation of these conditions, it is expected to be improved with more comprehensive studies based on updated classifications.

References

- Bandelow, B. (1995). Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *International Clinical Psychopharmacology*, 10(2), 73–81.
- Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3), 327–335.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893–897.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571.
- Cackovic, C., & Adigun, R. (2018). Panic Disorder (Attack). StatPearls Publishing.
- Craske, M. G., Kircanski, K., Epstein, A., Wittchen, H. U., Pine, D. S., Lewis-Fernández, R., ... Stein, M. (2010, February). Panic disorder: A review of DSM-IV panic disorder and proposals for DSM-V. *Depression and Anxiety*. <https://doi.org/10.1002/da.20654>
- de Jonge, P., Roest, A. M., Lim, C. C. W., Florescu, S. E., Bromet, E. J., Stein, D. J., ... Scott, K. M. (2016). Cross-national epidemiology of panic disorder and panic attacks in the world mental health surveys. *Depression and Anxiety*, 33(12), 1155–1177. <https://doi.org/10.1002/da.22572>
- Demeyttenaere, K., Bruffaerts, R., Posada-Villa, J., Gasquet, I., Kovess, V., Lepine, J. P., ... WHO World Mental Health Survey Consortium. (2004). Prevalence, Severity, and Unmet Need for Treatment of Mental Disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*, 291(21), 2581. <https://doi.org/10.1001/jama.291.21.2581>
- Endicott, J., Spitzer, R. L., Fleiss, J. L., & Cohen, J. (1976). The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry*, 33(6), 766–771.
- Francis, J. L., Weisberg, R. B., Dyck, I. R., Culpepper, L., Smith, K., Orlando Edelen, M., & Keller, M. B. (2007). Characteristics and course of panic disorder and panic disorder with agoraphobia in primary care patients. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 9(3), 173–179.
- Gul, I. G., Karlıdag, R., Cumurcu, B. E., Turkoz, Y., Kartalci, S., Ozcan, A. C., & Erdemli, M. E. (2013). The effect of agoraphobia on oxidative stress in panic disorder. *Psychiatry Investigation*, 10(4), 317–325. <https://doi.org/10.4306/pi.2013.10.4.317>
- Hasler, G., Gergen, P. J., Kleinbaum, D. G., Ajdacic, V., Gamma, A., Eich, D., ... Angst, J. (2005). Asthma and Panic in Young Adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(11), 1224–1230. <https://doi.org/10.1164/rccm.200412-1669OC>
- Hirschfeld, R. M. A. (2001). The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 3(6), 244–254.
- Keller, M. B., Yonkers, K. A., Warshaw, M. G., Pratt, L. A., Gollan, J. K., Massion, A. O., ... Lavori, P. W. (1994). Remission and relapse in subjects with panic disorder and panic with agoraphobia: a prospective short-interval naturalistic follow-up. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 182(5), 290–296.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Jin, R., Ruscio, A. M., Shear, K., & Walters, E. E. (2006). The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 63(4), 415–424. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.4.415>
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., ... Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), 8–19.
- Kikuchi, M., Komuro, R., Oka, H., Kidani, T., Hanaoka, A., & Koshino, Y. (2005). Panic disorder with and without agoraphobia: Comorbidity within a half-year of the onset of panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01430.x>
- Meuret, A. E., Kroll, J., & Ritz, T. (2017). Panic Disorder Comorbidity with Medical Conditions and Treatment Implications. *Annual Review of Clinical Psychology*, 13(1), 209–240. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093044>
- Spitzer, R. L., Williams, J. B., Gibbon, M., & First, M. B. (1992). The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Archives of General Psychiatry*, 49(8), 624–629.
- Taylor, C. B. (2006). Panic disorder. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 332(7547), 951–955. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7547.951>
- Teismann, T., Lukaschek, K., Hiller, T. S., Breitbart, J., Brettschneider, C., Schumacher, U., ... Jena Paradies Study Group, the J. P. S. (2018). Suicidal ideation in primary care patients suffering from panic disorder with or without agoraphobia. *BMC Psychiatry*, 18(1), 305. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1894-5>
- Warshaw, M. G., Keller, M. B., & Stout, R. L. (n.d.). Reliability and validity of the longitudinal interval follow-up evaluation for assessing outcome of anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 28(6), 531–545.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., ... Yeh, E. K. (1997). The cross-national epidemiology of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54(4), 305–309.
- Wittchen, H.-U., Nocon, A., Beesdo, K., Pine, D. S., Hörmann, M., Lieb, R., & Gloster, A. T. (2008). Agoraphobia and Panic. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 77(3), 147–157. <https://doi.org/10.1159/000116608>
- Yonkers, K. A., Zlotnick, C., Allsworth, J., Warshaw, M., Shea, T., & Keller, M. B. (1998). Is the Course of Panic Disorder the Same in Women and Men? *American Journal of Psychiatry*, 155(5), 596–602. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.5.596>

Year (Yıl) : 2019
Volume (Cilt) : 6
Issue Number (Sayı) : 1
Doi : 10.5455/JNBS.1530181585

Received/Geliş 28.06.2018
Accepted/Kabul 12.08.2018
JNBS, 2019, 6(1):49-53

Hilal Doğanünes: <https://orcid.org/0000-0002-2564-2419>
Belkis Atasever Arslan: <https://orcid.org/0000-0001-5827-8484>

DRAVET SENDROMUNDA SCN1A GENİ MUTASYONLARININ, HIPOKAMPAL NA V 1.1 SODYUM KANALLARI ÜZERİNE ETKİSİ

IMPACT OF SCN1A GENE MUTATIONS ON HIPPOCAMPAL NAV1.1 SODIUM CHANNELS IN DRAVET SYNDROME

Hilal Doğanünes¹, Belkis Atasever Arslan^{1*}

Öz

Voltaj kapılı sodyum kanalları, nöronlar gibi uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyelini oluşturan temel birimlerdir ve bu kanallar tipik olarak kanalın daha büyük merkezi gözeneklerini oluşturan bir alfa-alt biriminden, kanal fonksiyonlarını düzenleyen iki daha küçük yardımcı-alt-biriminden oluşan entegre olmuş zar proteinleridir. Nöronal voltaj kapılı sodyum iyonu kanalı tip 1 (NaV1.1) α-alt birimini kodlayan SCN1A genindeki genetik değişimler, Dravet sendromunda görülmektedir. Dravet sendromu, geleneksel tedavilerde sıklıkla dirençli olan çoklu nöbet tiplerine sahip epileptik ensefalopatidir. Epilepsiyle alakalı genler arasında SCN1A belki de en fazla sayıda hastalıkla ilişkili allellere sahip olduğu bilinmektedir. Dravet Sendromu mutasyonlarının birincil etkisinin GABAerjik inhibitör nöronların aktivitesini azaltması olduğu düşünülmektedir. İnhibitör devrenin azalan aktivitesi, Dravet Sendromu hastalarında nöbet oluşumuna katkıda bulunan önemli bir faktör olabilir ve SCN1A mutasyonlarının genel bir sonucu olabilir.

Anahtar Kelimeler: dravet sendromu; Na V 1.1; SCN1A; GABAerjik inhibitör nöronlar

Abstract

Voltage gated sodium channels are the basic units of action potential in excitable cells such as neurons and these channels are typically integrated membrane proteins consisting of two smaller auxiliary subunits that regulate channel functions and from an alpha-subunit that comprise the larger central pores of the channel. Genetic changes in the SCN1A gene encoding the neuronal voltage-gated sodium ion channel type 1 (Na V 1.1) α-subunit are seen in Dravet syndrome. Dravet syndrome is an epileptic encephalopathy with multiple types of seizures that are often resistant to conventional therapies. Among genes related to epilepsy, SCN1A is known to have perhaps the largest number of alleles associated with the disease. The primary effect of Dravet Syndrome mutations is thought to be to reduce the activity of GABAergic inhibitor neurons. Decreased activity of the inhibitor cycle may be an important contributing factor to seizure formation in Dravet Syndrome patients and may be a general consequence of SCN1A mutations.

Keywords: dravet syndrome; Na V 1.1; SCN1A; GABAergic inhibitor neurons

¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar: Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye. E-mail: belkisatasever.arslan@uskudar.edu.tr Telefon: +90.216 400 22 22, Fax: +90 216 474 12 56

1. Giriş

Dravet sendromu; infantlarda şiddetli miyoklonik epilepsi (SMEI) olarak da adlandırılan çocukluk çağında başlayan epileptik bir ensefalopatidir (Dravet, 1978). Bu sendromda görülen miyoklonik atımların önemli bir bulgusu ışığa duyarlı olması, karanlıkta ve uykuda kaybolmasıdır (Wolff M ve ark. 2006). Enfeksiyon, aşı, sıcak hava veya sıcak banyo da nöbetleride bu epilepsiyi tetikleyebilir. Ayrıca vakaların %30-80'inde SCN1A geninde mutasyon saptanmaktadır (Fountain-Capal JK, ve ark. 2011). Dravet Sendromunda, hastaların yaklaşık %95'inde SCN1A genindeki de novo heterozigot mutasyonlar olur (Claes, L. ve ark. 2001; Meisler, ve ark. 2010).

Epilepside rol aldığı bilinen genler arasında SCN1A geni, en çok mutasyona uğrayan epilepsi genlerinden birini temsil eder. Bunlar süper suçlu gen olarak adlandırılırlar (Lossin, 2009). SCN1A geni nöronal voltaja bağımlı sodyum iyon kanalının α -alt birimi için kodlanır (NAV1.1) (Catterall, 2000). SCN1A genindeki mutasyonlar ilk olarak febril nöbetli jeneralize epilepsili (GEFS +) iki ailede olduğu bildirilmiştir (Escayg ve ark. 2000). Yapılan çalışmalarda mutasyonların çoğunluğunun (>%80) Dravet sendromu (DS) ile bağlantılı olduğunu gösterilmiştir (Fujiwara ve ark. 2003).

Hipokampüs, beyin yapıları arasında kriz ve nöbetlere, kalp ve damar sorunlarına en duyarlı yapıdır (Deweere B, ve ark. 2001; Sendrowski K, ve ark. 2013). Epileptik nöbet için düşük eşik değere sahiptir. Temporal bölgeden başlayan nöbetler genelde jeneralize olmamaktadır. Fakat yapılan çalışmalarda hipokampüs ve medial temporal yapılarının nöbet sonrasında oluşan hipoksi ve nöronal hasarda en aktif bölgeler oldukları gösterilmiştir (Curia G, ve ark. 2008; Löscher W. 2002; Scorza FA, ve ark. 2009). Hipokampüs bölgelerinde hafif elektriksel uyarılar kesildikten sonra saniyeler süren lokal epileptik nöbetlere sebep olur. Hipokampüsün normal koşullarda bile uzun süren sinyaller yaydığını gösterilmiştir (Sloviter RS, 2005).

2. Voltaj Kapılı Sodyum Kanalları

Voltaj kapılı sodyum kanalları, sinir, kas ve nöroendokrin hücre tipleri de dahil olmak üzere uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyeli başlangıcından ve yayılmasından sorumludur (Hille B, 2001).

Sodyum kanalları, 33-39 kDa'lık yardımcı alt birimleri ile ilişkili olarak yaklaşık 260 kDa olan bir α alt biriminden oluşurlar (Catterall WA, 2000). Gözenek oluşturan α alt birimi, fonksiyonel ekspresyon için yeterlidir, fakat kanal geçitinin kinetikleri ve voltaj bağımlılığı, β alt birimleri tarafından modifiye edilir ve bu yardımcı alt birimler, hücre lokalizasyon molekülleri, hücre dışı matris ve hücre içindeki hücre iskeleti ile etkileşiminde görev alır. Alfa-alt birimi, her biri altı trans-membran parçasına (S1-S6 sayılı) sahip dört homolog alandan (D1-D4) oluşur. S5-S6 arasında bulunan kanalın P-döngü bölgesi, yıldız işareti ile tanımlanır (Catterall WA, 2000, Stenson, ve ark. 2009). Her alandaki S4 segmentleri, her üçüncü pozisyonda pozitif yüklü amino asit kalıntıları (genellikle arginin) içerir. Bu kalıntılar, geçitleme yükleri olarak işlev görür ve depolarizasyona yanıt olarak kanal aktivasyonunu başlatmak için zar boyunca hareket eder. Homolog bölgeleri

(III ve IV) bağlayan kısa intraselüler halka, inaktivasyon geçidi olarak görev yapar, kanal yapısına katlanır ve zarın sürekli depolarizasyonu sırasında gözenekleri içeriden bloke eder. Beta alt birimleri, kapılamanın kinetiğini ve voltaj bağımlılığını değiştirir (Isom LL. ve ark. 2002)

Sodyum kanalları, voltaj kapılı potasyum ve kalsiyum kanallarını içeren iyon kanallarının üst ailesinin üyeleridir (Yu FH. ve ark. 2004). Kanalların amino asit dizileri arasındaki benzerliklere dayanarak alt aileleri ve alt türleri tanımlamak için sayısal bir sistem kullanır. Bu isimlendirme sisteminde, tek bir kanalın adı, temel izin veren iyonun (Na) kimyasal sembolünden, bir alt simge (Na V) olarak belirtilen ana fizyolojik düzenleyici (voltaj) ile oluşur. Bunu takip eden sayı, gen alt ailesini gösterir (Na V 1) ve tam noktayı takip eden sayı, spesifik kanal izoformunu tanımlar (örneğin Na V 1.1). Her bir aile üyesinin ekleme varyantları, sayıları takip eden küçük harflerle tanımlanır (örn. Na V 1.1a).

3. NaV1.1 Kanalı

Çok sayıda genetik hastalığa, periyodik felç, kalp ritim bozukluğu, epilepsi, migren, periferik nöropati ve kronik ağrı gibi kalıtsal formlar dahil olmak üzere sodyum kanallarının mutasyonları neden olmaktadır. Çoğu durumda, bunlar mutasyonların hem moleküler hem de hücresele seviyelerde bir işlev kazancı etkisine neden olduğu genetik olarak baskın hastalıklardır. Ortaya çıkan hipereksitabilite (aşırı uyarganlık) hastalığın semptomlarına yol açar (Catterall WA. ve ark. 2008; Escayg A. ve ark. 2010; George AL, 2005).

NaV1.1 kanalı, kanalın daha büyük merkezi gözenekini oluşturan iki alt birimin ve iki küçük yardımcı alt-alt birimin oluşturduğu heteromerik komplekstir (Meisler, ve ark. 2005). A-alt birimi, sodyum iyonu seçiciliğini düzenler (Gordon, ve ark. 1987; Escayg, A. ve ark. 2010; Catterall, WA 2010) Beta alt üniteleri kanalın geçitlerini ve kinetiklerini düzenler ve aynı zamanda hücre proteininin hücre membranına lokalizasyonu için hücre iskeleti ve diğer proteinler ile etkileşime yardımcı olur (Catterall, WA 2010; Moran, O. ve ark. 2003; Aman, ve ark. 2009).

Na kanallarındaki mutasyonlar, çok çeşitli genetik epilepsi sendromlarından sorumludur. Özellikle SCN1A geni tarafından kodlanan NaV 1.1 kanalı mutasyonları çok sık görülmektedir. NaV1.1 kanalında işlev kaybına yol açan mutasyonları şiddetli, inatçı epilepsi, ataksi ve kognitif bozuklukla eşlik eden Dravet sendromunda görülmektedir. Bu mutasyonlar; SMEI nöbetlere katkıda bulunarak, hipokampüsdeki GABAerjik inhibitör nöronlarda ciddi şekilde Na girişi ve aksiyon potansiyelinin başlamasına neden olur. Ayrıca Na girişi ve aksiyon potansiyelinin ateşlenmesinde epileptik atağa katkıda bulunabilecek olan serebellumun GABAerjik purkinje nöronlarında da bozulma görülmektedir (Catterall WA. ve ark. 2010). GABAerjik inhibitör internöronlardaki aksiyon potansiyeli ateşlemesini seçici olarak azaltır, bu da nöral devrelerin disinhibisyonu (uygunsuz, yerinde olmayan) ile fonksiyon kazanımına yol açar ve bu inatçı çocukluk dönemi epilepsi sendromunun çok yönlü fenotiplerine neden olur (Catterall WA, 2014). Ayrıca Dravet sendromu olan çocuklarda SCN1A geninin bir allelinde de novo

mutasyonları taşıdıkları gösterilmiştir (Claes L. ve ark. 2002). SMEI'li hastalarda NaV1.1 kanallarının Missense mutasyonları, proteinin transmembran segmentlerinde yoğunlaşır, burada kanal ekspresyonunu önleyebilir veya kanal fonksiyonunu ciddi şekilde bozabilirler. Yeni çalışmalarda, NaVβ1 alt birimlerindeki homozigot işlev kaybı mutasyonlarının muhtemelen hücre yüzeyindeki NaV1.1 kanallarının ekspresyonunu bozarak, SMEI'ya neden olduğunu göstermektedir (Patino GA. ve ark. 2009).

SCN1A geni, 6030 bp'yi kapsayan 26 eksondan oluşan 2q24 kromozomunda bulunur ve voltaj kapılı sodyum iyonu kanalının büyük α-alt birimini, tip 1'i (NaV 1.1) kodlar (Long, ve ark. 2008). SCN1A genindeki yaklaşık 700 farklı dizi varyasyonunun Dravet Sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve bunların hepsi heterozigot halde bulunmuştur. Bu da homozigot durumunun embriyonik dönemde ölümcül olabileceğini düşündürmektedir. Bu varyasyonlar genin kodlanan bölgelerinde bulunmuş ve ayrıca büyük delesyonlar ve duplikasyonlar içermektedir (Escayg, A. ve ark. 2010; Suls, A.ve ark. 2006). Toplam 786 SCN1A gen varyantının Dravet Sendromu (682), SMEB (69) veya febril nöbetli jeneralize epilepsi (GEFS + (35)) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle Dravet Sendromu, SCN1A geninde bilinen mutasyonların çoğunluğunu (%86) açıklar. Protein düzeyinde, missense mutasyonları, SCN1A genindeki bilinen varyantların yaklaşık % 45'ini oluşturur.

4.Dravet Sendromunda GABAerjik Ara Nöronların Uyarılabilirlik Kaybı ve Hipereksitabilitesi

GABAerjik inhibitör ara nöronlardaki azalmış sodyum akımlarının, Dravet sendromlu hastalarda epilepsiye yol açan hipereksitabiliteye neden olabileceğini düşünülmektedir. GABAerjik inhibitör ara nöronların uyarılabilirliğinin kaybı, dentat granül ve piramidal nöronların hipereksitabilitesine izin verir ve epilepsiye neden olabilir. Serebral korteks ve talamusta ek ara nöronlar sınıfının ateşlenmemesi de bu kompleks nöbet fenotipine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Sausbier M. ve ark. 2004).

NaV1.1 kanallarının, serebellar Purkinje nöronlarının uyarılabilirliğinde, sodyum akımının sürdürülebilir aksiyon potansiyeli ateşlenmesine önemli bir rol oynadığını göstermektedir. SMEI hastalarının Purkinje nöronlarında bu kanalların kaybı, ataksi ve ilgili fonksiyonel eksikliklere neden olmak için yeterli olabilir. Bu bulgular, GABAerjik nöronların farklı sınıflarındaki sodyum akımlarının kaybının, hafif hipersensitivite, değiştirilmiş sirkadiyen ritimler ve kognitif bozukluk dahil olmak üzere SMEI'deki çoklu komorbiditelerin altında yatan hipotezini öne sürmektedir (Kalume F. ve ark. 2007).

GEFS+ ve Dravet sendromu; GABAerjik inhibitör nöronların ateşlenmesini seçici olarak bozan mutasyon etkileri sürekliliğinden kaynaklanabilir. NaV1.1 kanallarında hafif bozulma ve GABAerjik nöronların aksiyon potansiyeli ateşlemesi GEFS+ epilepsiye neden olurken, NaV1.1 kanal fonksiyonunun tamamen kaybı GABAerjik nöronların aksiyon potansiyeli ateşlemesinde daha ciddi bozulmaya neden olur ve Dravet sendromuna yol açar.

Uyarımı ve inhibisyonu yeniden dengelemek için alternatif bir yaklaşım, ilaç tedavisi ile GABAerjik nörotransmisyonu arttırmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir (Oakley JC. ve ark. 2009).

Yapılan çalışmalarda, ailevi olmayan ateşli nöbetlerle birlikte NaV1.1 kanallarındaki genetik değişikliklerin bir birlikteliğini de ortaya koymuştur (Schlachter K. ve ark. 2009). Normal gelişimde, NaV1.1, NaV1.2 ve NaV1.3 kanallarını şifreleyen mRNA'lar, transkripsiyon sırasında ekzon 5'in alternatif birleşiminde düzenlenmiş bir değişikliğe uğrarlar (Gazina EV, ve ark. 2010). Kanal aktivasyonunun gerilim bağımlılığı üzerinde çarpıcı bir etkisi vardır (Auld VJ. ve ark. 1990). Bu alternatif ekleme işleminin düzenlenmesi, tek bir nükleotid polimorfizmi tarafından bozulur (SNP IVS5N + 5 G> A;) (Tate SK, ve ark. 2005, 2006). Bu SNP'nin varlığı, anti-epileptik ilaçlara verilen yanıtla ve Almanya, Avusturya'daki epilepsi hastalarının büyük bir toplumunda febril nöbet riskiyle ilişkilendirilmiştir (Schlachter K, ve ark. 2009). Diğer yandan, Avustralyada epilepsi hastalarının benzer bir çalışmada, bu SNP'nin febril nöbetleri ile korelasyonu gözlenmediği bulunmuştur (Petrovski S, ve ark. 2009).

5.Na V 1.1 Genetik Epilepsiler İçin Birleşik İşlev Kaybı Hipotezi

İnhibitör nöronlar tarafından gerçekleştirilen bu aksiyon potansiyeli kaybının beyinde uyarılma ve inhibisyon dengesizliğine ve sonuç olarak febril nöbetlere ve epilepsiye yol açması muhtemeldir. Embriyonik ve neonatal kemirgen beyinde, hücre içi Cl⁻ konsantrasyonu yüksektir ve GABA-A reseptörlerinin aktivasyonu, Cl⁻ dışı doğru ileterek nöronları depolarize edebilir (Rivera ve ark. 1999; Blaesse ve ark. 2009). Bununla birlikte, doğum sonrası 22 gününe kadar, NaV1.1 epilepsilerin fare modellerinde kendiliğinden nöbetler başladığında, katyon-klorid birlikte taşıyıcılarının ekspresyon ve fonksiyonunun artması ve GABA'nın aktivasyonundan kaynaklanan Cl⁻ iletkenliği nedeniyle hücre içi Cl⁻ konsantrasyonunun azalmasına yol açabilir. GABA-A reseptörleri nöronları hiperpolarize eder ve membran potansiyelini dinlenme seviyesine yakın tutar (Rivera ve ark. 1999; Blaesse ve ark. 2009).

NaV1.1 epilepsileri için kesin genotip-fenotip korelasyonları geliştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, NaV1.1 kanallarının fonksiyon kaybı mutasyonlarının şiddetinin artması ve GABAerjik inhibitör nöronlarda aksiyon potansiyeli ateşlenmesinin artmasına yol açmaktadır. NaV1.1 kanal fonksiyonunun hafif düzeyde bozulması febril nöbetlerine neden olur; yanlış-mutasyonlar ve / veya değiştirilmiş mRNA işlemi ile orta veya şiddetli NaV1.1 fonksiyon bozukluğu, GEFS + epilepside gözlenen fenotip aralığına neden olur. İşlev kaybını tamamlamak için çok şiddetli SMEI'ya da neden olur. Bu genetik hastalıklarda fenotipin şiddeti, aynı missense mutasyonları olan GEFS + hastaları, tam işlev kaybı mutasyonları olan SMEI hastalarının farklı hastalık dereceleri arasındaki fenotiplerdeki çarpıcı farklılıklar ile gösterildiği gibi genetik arka plan etkileriyle de güçlü bir şekilde etkilenmektedir (Mulley ve ark. 2005; Harkin ve ark. 2007; Scheffer ve ark. 2009).

Sonuç olarak; voltaj kapılı sodyum kanallarını kodlayan

genlerdeki mutasyonlar, insanlarda SCN1A'da meydana gelen mutasyonların çoğunda çeşitli epilepsi sendromlarına neden olur. Tüm bu mutasyonlar baskındır veya fonksiyon kaybına yol açması en sık Dravet sendromunda gözlemlenir. Ya da değiştirilmiş fonksiyonda en çok GEFS + 'da gözlemlenmesine yol açabilirler. Bu iki sendromun fare modellerinin analizine dayanarak, inhibitör devrenin azalmış aktivitesi, farelerde nöbet oluşumuna ve GEFS + ve Dravet Sendromu hastalarında genişlemeye katkıda bulunan önemli bir faktör olabilir. İnhibisyon bozukluğu, epilepsiye neden olan SCN1A mutasyonlarının genel bir etkisi olabilir, ancak bunun tutarlı bir mekanizma olup olmadığını belirlemek için diğer SCN1A mutasyonlarının fonksiyonel genetik araştırmalarının in vitro ve in vivo yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Aman, T. K., Grieco-Calub, T. M., Chen, C., Rusconi, R., Slat, E. A., Isom, L. L., & Raman, I. M. (2009). Regulation of persistent Na current by interactions between β subunits of voltage-gated Na channels. *Journal of Neuroscience*, 29(7), 2027-2042.
- Auld, V. J., Goldin, A. L., Krafte, D. S., Catterall, W. A., Lester, H. A., Davidson, N., & Dunn, R. J. (1990). A neutral amino acid change in segment IIS4 dramatically alters the gating properties of the voltage-dependent sodium channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(1), 323-327.
- Blaesse, P., Airaksinen, M. S., Rivera, C., & Kaila, K. (2009). Cation-chloride cotransporters and neuronal function. *Neuron*, 61(6), 820-838.
- Catterall, W. A. (2000). From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 26(1), 13-25.
- Catterall, W. A. (2014). Sodium channels, inherited epilepsy, and antiepileptic drugs. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 54, 317-338.
- Catterall, W. A., Dib-Hajj, S., Meisler, M. H., & Pietrobon, D. (2008). Inherited neuronal ion channelopathies: new windows on complex neurological diseases. *Journal of Neuroscience*, 28(46), 11768-11777.
- Catterall, W. A., Kalume, F., & Oakley, J. C. (2010). Nav1.1 channels and epilepsy. *The Journal of physiology*, 588(11), 1849-1859.
- Claes, L., Del-Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven, C., & De Jonghe, P. (2001). De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *The American Journal of Human Genetics*, 68(6), 1327-1332.
- Curia, G., Longo, D., Biagini, G., Jones, R. S., & Avoli, M. (2008). The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Journal of neuroscience methods*, 172(2), 143-157.
- Deweert, B., Pilon, B., Pochon, J. B., & Dubois, B. (2001). Is the HM story only a 'remote memory'? Some facts about hippocampus and memory in humans. *Behavioural brain research*, 127(1-2), 209-224.
- Dravet, C., Bureau, M., Oguni, H., Fukuyama, Y., & Cokar, O. (2002). Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 2, 75-88.
- Escayg, A., & Goldin, A. L. (2010). Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. *Epilepsia*, 51(9), 1650-1658.
- Escayg, A., MacDonald, B. T., Meisler, M. H., Baulac, S., Huberfeld, G., An-Gourfinkel, I., ... & Buresi, C. (2000). Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+ 2. *Nature genetics*, 24(4), 343.
- Fountain-Capal, J. K., Holland, K. D., Gilbert, D. L., & Hallinan, B. E. (2011). When should clinicians order genetic testing for Dravet syndrome?. *Pediatric neurology*, 45(5), 319-323.
- Frank, H. Y., & Catterall, W. A. (2004). The VGL-CHANOME: a protein superfamily specialized for electrical signaling and ionic homeostasis. *Science Signaling*, 2004(253), re15.
- Fujiwara, T., Sugawara, T., Mazaki-Miyazaki, E., Takahashi, Y., Fukushima, K., Watanabe, M., ... & Inoue, Y. (2003). Mutations of sodium channel α subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain*, 126(3), 531-546.
- Gazina, E. V., Richards, K. L., Mokhtar, M. B. C., Thomas, E. A., Reid, C. A., & Petrou, S. (2010). Differential expression of exon 5 splice variants of sodium channel α subunit mRNAs in the developing mouse brain. *Neuroscience*, 166(1), 195-200.
- George, A. L. (2005). Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *The Journal of clinical investigation*, 115(8), 1990-1999.
- Goldin, A. L. (2000). Barchi RL, Caldwell JH, Hofmann F, Howe JR, Hunter JC, Kallen RG, Mandel G, Meisler MH, Netter YB, Noda M, Tamkun MM, Waxman SG, Wood JN, and Catterall WA. Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 28, 365-368.
- Gordon, D., Merrick, D., Auld, V., Dunn, R., Goldin, A. L., Davidson, N., & Catterall, W. A. (1987). Tissue-specific expression of the RI and RII sodium channel subtypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(23), 8682-8686.
- Harkin, L. A., McMahon, J. M., Iona, X., Dibbens, L., Pelekanos, J. T., Zuberi, S. M., ... & Connolly, M. (2007). The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*, 130(3), 843-852.
- Hille, B. (2001). *Ion channels of excitable membranes*. Sinauer Associates. Sunderland, MA, 1375.
- Isom, L. L. (2002). The role of sodium channels in cell adhesion. *Front Biosci*, 7(1), 12-23.
- Kalume, F., Frank, H. Y., Westenbroek, R. E., Scheuer, T., & Catterall, W. A. (2007). Reduced sodium current in Purkinje neurons from Nav1.1 mutant mice: implications for ataxia in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Journal of Neuroscience*, 27(41), 11065-11074.
- Long, Y. S., Zhao, Q. H., Su, T., Cai, Y. L., Zeng, Y., Shi, Y. W., ... & Liao, W. P. (2008). Identification of the promoter region and the 5'-untranslated exons of the human voltage-gated sodium channel Nav1.1 gene (SCN1A) and enhancement of gene expression by the 5'-untranslated exons. *Journal of neuroscience research*, 86(15), 3375-3381.
- Lossin, C. (2009). A catalog of SCN1A variants. *Brain and Development*, 31(2), 114-130.
- Löscher, W. (2002). Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 50(1-2), 105-123.
- Meisler, M. H., & Kearney, J. A. (2005). Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *The Journal of clinical investigation*, 115(8), 2010-2017.
- Meisler, M. H., O'Brien, J. E., & Sharkey, L. M. (2010). Sodium channel gene family: epilepsy mutations, gene interactions and modifier effects. *The Journal of physiology*, 588(11), 1841-1848.
- Moran, O., Conti, F., & Tammara, P. (2003). Sodium channel heterologous expression in mammalian cells and the role of the endogenous β 1-subunits. *Neuroscience letters*, 336(3), 175-179.
- Mulley, J. C., Scheffer, I. E., Petrou, S., Dibbens, L. M., Berkovic, S. F., & Harkin, L. A. (2005). SCN1A mutations and epilepsy. *Human mutation*, 25(6), 535-542.
- Oakley, J. C., Kalume, F., Frank, H. Y., Scheuer, T., & Catterall, W. A. (2009). Temperature- and age-dependent seizures in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(10), 3994-3999.
- Patino, G. A., Claes, L. R., Lopez-Santiago, L. F., Slat, E. A., Dondeti, R. S., Chen, C., ... & Oyama, F. (2009). A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *Journal of Neuroscience*, 29(34), 10764-10778.
- Petrovski, S., Scheffer, I. E., Sisodiya, S. M., O'Brien, T. J., & Berkovic, S. F. (2009). Lack of replication of association between scn1a SNP and febrile seizures. *Neurology*, 73(22), 1928-1930.
- Rivera, C., Voipio, J., Payne, J. A., Ruusuvuori, E., Lahtinen, H., Lamsa, K., ... & Kaila, K. (1999). The K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature*, 397(6716), 251.
- Sausbier, M., Hu, H., Arntz, C., Feil, S., Kamm, S., Adelsberger, H., ... & Korth, M. (2004). Cerebellar ataxia and Purkinje cell dysfunction caused by Ca²⁺-activated K⁺ channel deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(25), 9474-9478.
- Scheffer, I. E., Zhang, Y. H., Jansen, F. E., & Dibbens, L. (2009). Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus?. *Brain and Development*, 31(5), 394-400.
- Schlachter, K., Gruber-Sedlmayr, U., Stogmann, E., Lausecker, M., Hotzy, C., Balzar, J., ... & Wichmann, H. E. (2009). A splice site variant in the sodium channel gene SCN1A confers risk of febrile seizures. *Neurology*, 72(11), 974-978.
- Scorza, F. A., Arida, R. M., Naffah-Mazzacoratti, M. D. G., Scerni, D. A., Calderazzo, L., & Cavalheiro, E. A. (2009). The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned?. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 81(3), 345-365.
- Sendrowski, K., & Sobaniec, W. (2013). Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacological Reports*, 65(3), 555-565.
- Stenson PD, Ball E, Howells K, Phillips A, Mort M, Cooper DN. (2008).

Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive central mutation database. *J Med Genet.* 45(2):124-6.

Sugawara, T., Mazaki-Miyazaki, E., Fukushima, K., Shimomura, J., Fujiwara, T., Hamano, S., ... & Yamakawa, K. (2002). Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology*, 58(7), 1122-1124.

Suls, A., Claeys, K. G., Goossens, D., Harding, B., Van Luijk, R., Scheers, S., ... & Smouts, I. (2006). Microdeletions involving the SCN1A gene may be common in SCN1A-mutation-negative SMEI patients. *Human mutation*, 27(9), 914-920.

Tate, S. K., Depondt, C., Sisodiya, S. M., Cavalleri, G. L., Schorge, S., Soranzo, N., ... & Wood, N. W. (2005). Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(15), 5507-5512.

Tate, S. K., Singh, R., Hung, C. C., Tai, J. J., Depondt, C., Cavalleri, G. L., ... & Liou, H. H. (2006). A common polymorphism in the SCN1A gene associates with phenytoin serum levels at maintenance dose. *Pharmacogenetics and genomics*, 16(10), 721-726.

Wolff, M., Cassé-Perrot, C., & Dravet, C. (2006). Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia*, 47, 45-48.

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1530393578

Received/Geliş 30.06.2018
 Accepted/Kabul 28.08.2018
 JNBS, 2019, 6(1):54-61

Tuğçe Uzunoğlu: <https://orcid.org/0000-0003-3157-3154>
 Belkis Atasever Arslan: <https://orcid.org/0000-0001-5827-8484>

AKSONAL TRANSPORTU ETKİLEYEN SİNYAL YOLAKLARI ÜZERİNDEN ALZHEİMER PATOLOJİSİNE KATILMASI MUHTEMEL OLAN MİKRORNA'LAR

POSSIBLE MICRORNAS PARTICIPATING IN ALZHEIMER'S PATHOLOGY VIA SIGNALING PATHWAYS AFFECTING AXONAL TRANSPORT

Tuğçe Uzunoğlu¹, Belkis Atasever Arslan^{1*}

Öz

Alzheimer hastalığı, nöronların ilerleyici fonksiyonel bozuklukları ve ölümleriyle karakterize edilen, ekstrasellüler (nöronlar arası) ortamda biriken amiloid β ($A\beta$)'ların oluşturduğu senil plaklar ile intrasellüler alanda (nöron içi) hiperfosforilasyona uğramış tau proteinlerinin birikmesiyle oluştuğu bilinen, sinisi başlangıçlı ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Son dönemde yapılan çalışmalar nöronal fonksiyonların bozulması ve nöronlar arasındaki iletişimin zayıflaması sonucunda ortaya çıkan nörodejenerasyonun temel nedeninin fonksiyonu bozulmuş aksonal transport olabileceğini öne sürmektedir. Aksonal transport nöronların birbirleriyle iletişimlerini sürdürebilmesi, nöronal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi ve hayatta kalabilmeleri için gerekli olan; protein, organel, nörotrofik faktör ve nörotransmitter veziküllerinin taşınmasını sağlayan dinamik bir sistemdir. Bu sistem, içine birçok proteinin dahil olduğu büyük bir sinyal yolağı tarafından korunmakta ve devamlılığı sağlanmaktadır. Fakat vücutta birçok moleküler mekanizmanın post-transkripsiyonel düzenlenmesine katılarak immün sisteme dayanan hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi daha birçok hastalıkta rol oynayan miRNA'lar bu sinyal yolağındaki proteinlerin de ekspresyonlarını değiştirerek tau hiperfosforilasyonuna, aksonal transportun bozulmasına ve dolayısıyla Alzheimer hastalığına neden oluyor olabilmektedirler. Bu derleme çalışmasında miR-133, miR-224, miR-155, miR-34a, miR-125b, miR-9, miR-124, miR29-a/b/c, miR-10b ve miR-132 olmak üzere incelenen 12 miRNA'nın aksonal transportta rol oynayan sinyal yollarına katılıp tau hiperfosforilasyonuna ve aksonal transport bozulmasına sebep olarak Alzheimer patolojisine katılma ve biyomarker olarak kullanılabilme potansiyelleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: alzheimer hastalığı; tau hiperfosforilasyonu; aksonal transport; kinezin ve dinein motor proteinleri; mikroRNA'lar

¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

* Sorumlu Yazar: Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye. E-mail: belkisatasever.arslan@uskudar.edu.tr Telefon: +90.216 400 22 22, Fax: +90 216 474 12 56

Abstract

Alzheimer's disease is a sneaky-onset and progressive neurodegenerative disease characterized by the accumulation of senile plaques formed by amyloid β (A β) accumulated in the extracellular environment and intracellular hyperphosphorylated tau proteins characterized by progressive functional disorders and deaths of neurons. Recent studies suggest that the underlying cause of neurodegeneration may be disorders in axonal transport mechanisms. Axonal transport is a dynamic system required for neurons to communicate with each other, to fulfill neuronal functions and to survive. It performs these functions by transporting proteins, organelles, neurotrophic factors and neurotransmitter vesicles throughout the neuron. This system is protected and maintained by a large signal path that contains many proteins. However, by participating in the post-transcriptional regulation of many molecular mechanisms in the body, miRNAs that play a role in many other diseases, such as diseases based on the immune system, cancer and neurodegenerative diseases, can alter the expression of proteins in this signal pathway, leading to tau hyperphosphorylation, impaired axonal transport and hence Alzheimer's disease. In this review study, 12 strains of microRNAs such as miR-133, miR-224, miR-155, miR-34a, miR-125b, miR-9, miR-124, miR29-a/b/c, miR-10b and miR-132 have been investigated for their ability to participate in signaling pathways that play a role in axonal transport and their ability to participate Alzheimer pathology by causing tau hyperphosphorylation.

Keywords: alzheimer's disease; tau hyperphosphorylation; axonal transport; kinesin and dynein motor proteins; microRNAs

1. Giriş

Nörodejeneratif hastalıklar, sinir sisteminin ana üyesi olan nöronların ilerleyici fonksiyonel bozuklukları ya da ölümleriyle karakterize edilen kalıtsal ya da yaşa bağlı olarak meydana gelen hastalıklardır. (Grasso ve ark., 2015). Bu hastalıklar, beyinde ekstrasellüler ve intrasellüler protein birikimlerinin de dahil olduğu birçok patolojik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Nörodejeneratif bozukluklara yol açan patolojik değişikliklerin araştırılması son on yılda yapılan bilimsel araştırmaların odak noktası olmuştur fakat bu hastalıklara neden olan moleküler metabolizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu sebeple nörodejeneratif hastalıklar için tedavi edici herhangi bir ilaç bulunmamakla birlikte mevcut ilaçlar yalnızca semptomları azaltıcı etki yapar. (Quinlan ve ark., 2017).

Nörodejeneratif hastalıkların en yaygın temsilcileri Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıklarıdır. (Armstrong ve ark., 2005). Alzheimer Hastalığı (AH) ilk kez 1907 yılında Alman psikiyatrist ve nöropatolog Dr. Alois Alzheimer tarafından, 51 yaşındaki kadın hastası Auguste Deter'in otopsi sonuçlarında gözlemlendiği senil plak ve nörofibriler yumak sonucunda tanımlanmıştır. (Öner, 2012). Nörodejeneratif hastalıkların en yaygın olanı Alzheimer için en önemli risk faktörü ileri yaş ve 65 yaş sonrasında görülme sıklığı her 5 yılda bir ikiye katlanmaktadır. Yaşlı nüfusun artış hızı göz önüne alındığında, 2050 yılı itibarı ile Alzheimer hastalarının sayısının 100 milyona ulaştığı öne sürülmektedir. (O'Brien ve Wong, 2011).

Yaşa bağlı demansların en yaygın nedeni olan Alzheimer, sinisi başlayan ve sürekli ilerleyen bir hastalıktır. İlerleyici bir hastalık olması nedeniyle klinik bulgular hastalığın seyrine göre sınıflandırılmaktadır. Sıradan günlük olayların, isimlerin ve eşya yerlerinin unutulmasıyla başlayan hastalık geçmişte yaşama, aile üyelerini tanıyamama, ev odalarını karıştırma ve konuşma kaybı ile devam eder. Sonlara doğru hareket etme, beslenme, banyo yapma ve tuvalet kontrolünde kayıp görülür. Yürüme bozukluğu sebebiyle yatağa bağımlı hale geldikten sonra ise enfeksiyon ya da emboliye bağlı ölüm gerçekleşir. (Öner, 2012).

Ekstrasellüler ortamda biriken amiloid β (A β)'ların oluşturduğu senil plaklar ile intrasellüler alanda hiperfosforilasyona uğramış tau proteinlerinin birikmesiyle

oluşan nörofibriler yumaklar Alzheimer hastalığının iki ana ögesi olarak gösterilmektedir. (Hardy ve Selkoe, 2002). Doğal olarak sentezlenen ve fonksiyonu bilinmeyen amiloid prekürsör protein (APP) bir membran integral proteindir. Normal fizyolojik koşullar altında APP'nin α -sekretaz ve γ -sekretaz enzimleriyle kesilmesi sonucu amiloidojenik olmayan çözünabilir peptidler oluşur. Patolojik koşullar altında ise APP, β -sekretaz enzimleri (özellikle BACE1) tarafından kesilir ve amiloidojenik nörotoksik A β peptidleri oluşur. (Quinlan ve ark., 2017). APP, periferde genellikle α -sekretaz aktivitesi ile parçalanırken nöronal hücrelerde parçalama işlemini β -sekretaz gerçekleştirir. Nörofibril yumaklarının ise hiperfosforillenmiş tau proteinleri sebebiyle oluştuğu bilinmektedir. Tau proteinleri tüm çekirdekli hücrelerde görülür fakat ağırlıklı olarak nöronlarda bulunmaktadır. Bu proteinler mikrotübüllere bağlanarak mikrotübül oluşumuna katkı sağlamaktadırlar. Fakat Alzheimer hastalığında tau proteinlerinin anormal fosforillenmeleri görülür ve bunun sonucunda proteinler yanlış katlanıp birikerek nörofibril yumaklarını oluştururlar. Nörofibril yumaklarının nöronal hücre ölümü ve sinaps kayıplarıyla doğrudan bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. (Spillantini ve Goedert, 2013).

Alzheimer hastalığının tanımlanan iki farklı türü mevcuttur. Sporadik (kalıtsal olmayan) Alzheimer tüm hastalığın %95'ini oluştururken, ailesel ya da erken başlangıçlı Alzheimer tüm hastalığın %5'ini meydana getirir. Sporadik Alzheimer yaş, yaşam tarzı, tip 2 diyabet, beslenme ve apolipoprotein E4 (APOE4) alleli ile ilişkilendirilirken erken başlangıçlı Alzheimer ise direkt olarak A β plaklarının oluşumuna sebep olan genlerdeki (Amiloid Prekürsör Protein, Presenilin1, Presenilin2) mutasyonlarla ilişkilendirilir. (Reddy ve ark., 2017; Guerreiro ve Hardy, 2014).

2. Alzheimer Hastalığında Aksonal Transport**2.1. Aksonal Transport**

Nöronlar, hayatta kalabilmek ve fonksiyonlarını yerine getirebilmek adına büyük önem taşıyan ve birbirleriyle bağlantılı halde olan birçok işlem meydana getirmektedir. (Brady ve Morfini, 2017; Chevalier-Larsen ve Holzbaur, 2006). Bu işlemlerin temelini ise aksonal transport oluşturmaktadır. Nöronlar için hayati önem taşıyan

aksonal transport mikrotübül, aktin filamentleri ve ara filamentlerin oluşturduğu nöronal hücre iskeleti boyunca meydana gelmektedir. Aksonal transportun gerçekleşebilmesi için hücre iskeletine, motor proteinlere ve ATP hidrolizi yaparak hareket için enerji elde edilmesini sağlayan enzimlere ihtiyaç duyulmaktadır. (Chevalier-Larsen ve Holzbaur, 2006). Hücre gövdesinde sentezlenen ve paketlenen membran bağımlı organeller, proteinler ve lipidler motor proteinlerin yardımıyla akson boyunca taşınırlar. Bunların yanında nörondan uzaklaştırılması ya da yıkılması gereken maddeler de hücre gövdesine doğru taşınır. Metabolizma ve iskelet elementleri de aksonal transport ile taşınıp akson ve dendritlerin yapısal ve biyokimyasal heterojenasyonunu sağlar. Tüm bunlara ek olarak nörotrofik sinyaller ve nörotransmitter vesikülleri de hedef hücreye aksonal transport ile taşınarak nöronların bilgi alışverişi yapmasını sağlar. Bu olay nöronların mimari, sinaptik bağlantı kurma ve yaşamı devam ettirmeleri için temel olaydır. (Brady ve Morfini, 2017).

Aksonal transport, kinezin ve dinein olarak bildiğimiz motor protein aileleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. Uzun mesafeye bir molekül taşınması gerektiğinde taşıma mikrotübül tabanlı gerçekleşirken, mesafe kısa olduğunda taşıma aktin filament tabanlı dağıtıcı taşıma şeklinde gerçekleşir. (Chevalier-Larsen ve Holzbaur, 2006). Mikrotübül tabanlı moleküler motor proteinler, mikrotübüllerin intrinsik polaritelerini tanırlar ve (+) ya da (-) ucu seçerek hareket eder. Bu özelliğe dayanarak söyleyebiliriz ki nöronlardaki mikrotübül organizasyonu anterograd ve retrograd olarak yapılmıştır. Retrograd taşıma, hücre çevresinden somaya doğru, multisubunit motor protein kompleksi dinein ile gerçekleşen taşımadır. Sinyal komplekslerinin translokasyonuna ve membrana bağımlı organellerin taşınmasına katılır. Ayrıca degradasyona uğrayacak olan komponentleri sinaptik terminal ve aksonlardan hücre gövdesine götürür. Anterograd taşıma ise motor proteinlerden kinezin süperailisi (KIF) yardımıyla somadan aksonlara ve dendritlere doğru gerçekleşen taşımadır. Kinezin süperailisinin bir üyesi olan geleneksel (ana) kinezin (kinezin 1) sinir sisteminde en çok bulunan kinezindir. Sinaptik vezikül öncüsü, aksolemmal proteinler ve mitokondri gibi membrana bağımlı organeller taşır. (Chevalier-Larsen ve Holzbaur, 2006).

Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere tüm nörodejeneratif hastalıklara neden olarak nöronların fonksiyonlarının bozulması ve nöronlar arasındaki iletişimin zayıflaması gösterilmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar bu bozulmaların ve zayıflamaların sonucunda ortaya çıkan nörodejenerasyonun temel nedeninin fonksiyonu bozulmuş aksonal transport olabileceğini öne sürmektedir. (Hares ve Wilkins, 2017). Aksonal şişmeye ve uzamaya neden olan transport bozukluğu Alzheimer hastalığına sahip beyinlerde görülen yaygın bir özelliktir ve sıklıkla anormal protein kalıntılarının birikmesine yol açan spesifik hücre iskeleti değişiklikleri ile başlatılır. (Bamburg ve Bloom, 2009). Hücre iskeleti değişiklikleri sonucunda taşınamayıp büyük miktarda biriken APP ve tau proteinleri aksonal transportu bozar. Transporttaki bozulma nöron yapısının stabilitesini ortadan kaldırır ve bu bozulma nörodejenerasyonla sonuçlanır. (Hares ve Wilkins, 2017).

Alzheimer hastalığında aksonal transportun bozulmasının temel nedeni olarak kinaza dayalı sinyal yollarında meydana gelen değişiklikler gösterilmektedir. Değişen kinaz aktiviteleri sonucunda nöronal proteinlerin anormal fosforilasyonu görülür. Bu fosforilasyona bağlı olarak da proteinler nöronun gövdesinde ve aksonunda birikerek aksonal transportun bozulmasına katılır. (Brady ve Morfini, 2017). Nöronal proteinlerde meydana gelen anormal fosforilasyonun en belirgin örnekleri, aksonal iskeletin ana fosfoproteinleri olan tau proteini ve nörofilamentlerdir. Fosforilasyonda rol oynayan kinazların en belirgin örneği ise (GSK3β)'dir. (Brady ve Morfini, 2017).

2.2. Tau Hiperfosforilasyonunun Aksonal Transporta Etkisi

İnsanda sentezlenen tau proteini, birincil olarak nöronlardan eksprese edilen tek bir gen tarafından kodlanır. Mikrotübüllerin yapısına katılan ana proteinlerden biri olan tau proteininin birincil biyolojik görevi, mikrotübüllerin stabilizasyonunu sağlamaktır. (Kneynsberg ve ark., 2017; Bamburg ve Bloom, 2009). Tau proteinlerinin anormal fosforillenmesiyle tau patolojisi meydana gelmektedir. Bu patoloji hemen hemen tüm nörodejeneratif hastalıklarda görülmesine rağmen en yaygın bilindiği hastalık Alzheimer hastalığıdır. Tau patolojisinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmış olmasa da tauopatinin, hastalığın erken dönemlerinde meydana gelen sinaptik fonksiyon ve nöronlar arası bağlantı kaybı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. (Kneynsberg ve ark., 2017).

Alzheimer hastalığında tau patolojisinde rol oynayan bazı kinazların aktivitesi değişir ve bunun sonucunda mikrotübüllerin stabilizasyonunu sağlayan tau proteinleri anormal bir şekilde fosforillenir. Tau proteinlerindeki mikrotübüle bağlanma bölgesi ile fosforillenme bölgesi çakıştığından, hiperfosforilasyona uğramış tau proteinlerinin mikrotübüllere olan affinitesi azalır. Tau proteinlerinin yapıdan ayrılmasıyla mikrotübüllerin stabilizasyonu bozulur ve parçalanır. Hiperfosforilasyona uğrayan tau proteinleri ise nörofibril yumaklar oluşturarak nöron içinde birikirler. Hem bu birikim hem de mikrotübül yapısının bozulması sonucu aksonal transportta meydana gelen değişiklikler nöronal bağlantının kaybına katkıda bulunur. (Kneynsberg ve ark., 2017). Alzheimer hastalığında meydana gelen tau lezyonları aksonal dejenerasyona yol açan en belirgin patolojik belirteçlerdendir. (Kanaan ve ark., 2013). İmmunhistokimyasal kanıtlar, patolojik tau formlarının nöropil ipliklerinde birikerek aksonal transportu inhibe ettiğini ve aksonal onarım için önemli olan hücresel süreçlerin parçalanmasına neden olduğunu göstermektedir. (Kanaan ve ark., 2011).

2.3. Tau Hiperfosforilasyonu Üzerinde Etkisi Olan Aksonal Transport Sinyal Yolakları

Aksonal transportta görev alan sinyal yolları, olgunlaşmamış nöronlarda dendrit ve akson oluşumundan, mikrotübüllerin oluşumundan ve oluşumu tamamlanmış mikrotübüllerin stabilizasyonunu nöronun yaşamı boyunca koruyarak aksonal transportun sorunsuz bir şekilde işlenmesini sağlamaktan sorumlu olan yolaklardır. (Arimura ve Kaibuchi, 2007). Nöronlar için hayati önem taşıyan

bu sinyal yollarında Protein Kinaz A, Protein Kinaz C, GSK3 β , Fosfotidilinositol 3-Kinaz (PI3K), Fosfotidilinositol 3,4,5-trifosfat (PIP3) gibi birçok önemli protein kinaz ve Tau, Mikrotübül İlişkili Protein 1 (MAP1B) ve Adenomatöz Polipozis Coli (APC) gibi mikrotübüllerin yapısına katılan önemli proteinler görev alır.

Aksonal transportta görev alan sinyal yollarının ortak kesişim noktası GSK3 β 'dir. Birçok nörodejeneratif hastalık üzerinde belirgin bir etkisi olan ve GSK3 β sinyal yolağı olarak da adlandırılan bu yolak, Alzheimer hastalığında da büyük bir rol oynamaktadır. (Kaytor ve Orr, 2002). GSK3 β , tau fosforilasyonunu gerçekleştiren temel enzimdir. Tau proteinlerini fosfatlamasının ardından mikrotübüllerden ayrılan tau proteinleri nörofibriler yumaklar oluşturup nöronda birikirler. Stabilizasyon proteinlerini kaybeden mikrotübüllerin parçalanması ve tau proteinlerinin nöron içinde birikmesi sonucu aksonal transport bozulur. Bozulan aksonal transport ve biriken hiperfosforillenmiş tau proteinleri nörodejenerasyonla sonuçlanır.

GSK3 β 'nin fosforile etmekle görevli olduğu, transkripsiyon faktörlerini de dahil olmak üzere 40'tan fazla protein olduğu bilinmektedir. (Joep ve Johnson, 2004). GSK3 β 'in aksonal transportla doğrudan ilişkisi bulunan substratları tau proteini, MAP1B, Kollapsin Yanıt Mediator Protein 2 (CRMP-2), APC, KLC, β -katenin ve nörofilamentlerdir. β -katenin, hücre-hücre adezyonundan sorumlu olan bir proteindir. Hücre-hücre iletişimini sağlayarak aksonal transport ile taşınan nörotrofik faktör ya da proteinlerin diğer nöronlara iletilmesinde görev alarak hücre canlılığını destekler. β -katenin'in, GSK3 β tarafından fosfatlanması sonucu degradasyonu ve hücre-hücre adezyon mekanizmasının bozulması gerçekleşir. (Kaytor ve Orr, 2002). Tau, MAP1B, CRMP-2 ve APC proteinleri mikrotübül ilişkili protein ailesine ait proteinlerdir. Mikrotübül fonksiyonlarının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan bu proteinler, transport, polimerizasyon, depolimerizasyon, ve tubulinlerin çapraz bağlanması gibi birçok fonksiyon içerirler. Mikrotübüllerin yapısına katılıp stabilizasyonunu sağlayarak aksonal transportun mikrotübül boyunca devam edebilmesini sağlarlar. APC aynı zamanda β -katenin proteininin kontrol mekanizmasına da katılır. Mikrotübülün yapısına katılıp fonksiyonunu belirleyen bu proteinler de fosfatlanınca tau ile aynı sonuç ortaya çıkar. (Joep ve Johnson, 2004). GSK3 β 'nin substratı olan KLC ise fosfatlandığı zaman taşıdığı kargolara bağlanma özelliğini kaybeder ve aksonal transport bozulur. GSK3 β 'nin bu fonksiyonu, hücre göçünde de büyük önem taşıdığını göstermektedir. (Morfini ve ark., 2002).

Katıldığı birçok mekanizma dolayısıyla hücreler için hayati önem taşıyan GSK3 β sinyal yolağı çok ciddi bir şekilde kontrol ve düzenleme mekanizmaları altındadır. İki yönden de işlev gören bu enzim hem akson gelişimi için gereklidir hem de artmış aktivasyonu sonucu akson uzamasını engelleyebilmekte ve mikrotübül yapısını değiştirerek akson yapısını bozabilmektedir. Akson oluşumu ve aksonal transportun korunması sırasında pozitif ve negatif sinyallerin sürekli dengede olması gerektiği üç farklı yolak tarafından kontrol edilir. Bu nöroprotektif yollardan ilki PI3K-PIP3-Akt-GSK3 β yolağıdır. PI3K enzim ailesi hücresel büyüme, hücre

farklılaşma, hücresel çoğalma, hücresel hareket ve hücre içi trafik gibi birçok hücre fonksiyonunda rol oynar. Nöronlarda da akson oluşumu ve aksonal transportun korunması için GSK3 β 'nin aktivasyonunu baskılayarak etki gösterir. Hücre içinden gerekli uyarılar alındığında PI3K, lipid formu olan PIP3'ü üretir. Üretilen PIP3, Fosfoinositide Bağımlı Protein Kinaz 1 (PDK-1) ve İntegrin Bağlı Kinaz'ı (ILK) aktive eder. Aktive olmuş bu kinazlar serin/treonin spesifik kinaz olan Akt'yi fosfatlayarak aktive ederler. Akt, fosfatlanınca inaktif duruma geçen GSK3 β 'yi Ser-9 kısmından fosfatlayarak inaktifleştirir. Akt'e ek olarak Protein Kinaz A ve Protein Kinaz C de GSK3 β üzerinde aynı etkiyi gösterebilir. Böylece akson oluşumu ve aksonal transport, dolayısıyla da nöron yaşamı korunmuş olur. (Joep ve Johnson, 2004). Nöroprotektif yollardan ikincisi, Hücre Bölünmesi Kontrol Protein 42 (cdc42) ile PAR Kompleksi adı verilen bir protein kompleksinden meydana gelmektedir. PAR Kompleksi PAR3, PAR6 ve Atipik Protein Kinaz C proteinlerinden oluşmaktadır. (Arimura ve Kaibuchi, 2007).

Cdc42, Rho ailesine ait küçük GTPazlardanır. Hücre morfolojisi, hücre döngüsü ve hücre göçü gibi birçok fonksiyonel görevi vardır. Bu görevlerinden biri de PAR Kompleksi üzerinden GSK3 β 'yi fosfatlayıp inaktifleştirerek hücre morfolojisini ve aksonal transportu koruyup hücre göçe destek olmaktır. (Arimura ve Kaibuchi, 2007). Nörit uzamaları ve farklılaşmaları sırasında, Rho ailesi GTPazları kontrolünde aktin filamentlerinin yeniden düzenlenmesi, mikrotübüllerin oluşması ve oluşan mikrotübüllerin stabilizasyonunun GSK3 β üzerinden korunması gerçekleşir. Rho GTPazlarından en çok karakterize olmuş olanlar cdc42, Rac1 ve RhoA proteinleridir. Bu proteinler hem nörit uzamasında hem mikrotübüller üzerinden akson oluşmasında hem de aksonal transportun korunmasından sorumludur. (Arimura ve Kaibuchi, 2005).

Ele alınan iki farklı nöroprotektif sinyal yolağı birbirlerinden bağımsız değildir. PIP3 tarafından fosfatlanarak aktive edilen RAP1B proteini, cdc42 proteinini aktive eder. Cdc42 ile ilişki kurmaları sonucunda PAR Kompleksi aktifleşir. PAR3,

Rac Guanine Nükleotit Değişim Faktörleri (Rac GEF) ile etkileşim kurarak Rac1 proteininin aktifleşmesini sağlar. Rac1 proteini de PI3K'ı aktive etme özelliği sayesinde bir pozitif feedback oluşturur ve iki sinyal yolağını birbirine bağlar. (Arimura ve Kaibuchi, 2007). Sonuç olarak GSK3 β 'ya bağlanan bu sinyal yolağının temel görevi pozitif ve negatif sinyalleri dengede tutarak akson oluşumu, mikrotübül oluşumu ve oluşan mikrotübüllerin üzerinden aksonal transportu korumaktır.

Aksonal transportun düzenlenmesine katılan bir diğer sinyal yolağı da merkezinde RhoA proteininin bulunduğu yolağıdır. RhoA proteini de tıpkı cdc42 ve Rac proteinleri gibi hücre iskeletinin düzenlenmesinden sorumlu olan ana proteinlerdendir. (Valastyan ve Weinberg, 2011). RhoA'nın aktifleştirdiği Rho-Kinaz, GSK3 β gibi, mikrotübüle bağlanan ve mikrotübülün stabilizasyonundan sorumlu olan proteinleri fosfatlayarak bu proteinlerin mikrotübül yapısından ayrılmasına neden olur. Böylece mikrotübüllerin stabilizasyonunun bozulmasına ve parçalanmasına sebep olur. (Arimura ve Kaibuchi, 2007).

Rho-Kinaz, mikrotübül ilişkili proteinleri fosfatlamakla kalmaz aynı zamanda PTEN proteini üzerinden PIP3 yolağını baskılayarak da iki farklı yolak üzerinden aksonal transporta zarar verir. PTEN, proteinlerin belirli bölgelerinden fosfat ayırmakla görevli olan fosfatazlardan biridir ve Alzheimer hastalığında hipokampal nöronlarda aktifleşmiş PTEN miktarının arttığı bilinmektedir. (Griffin ve ark., 2005). Rho-Kinaz PTEN'i aktifleştirir. Aktifleşmiş PTEN, PIP3'ü baskılar. Aksonal transporta iki farklı sinyal yolağından koruma sağlayan PIP3'ün baskılanması sonucunda ne cdc42 ne de Akt proteinleri aktifleşemez ve GSK3β'nın baskılanması sağlanamaz. Baskılanamayan GSK3β, mikrotübülün yapısına katılan proteinleri fosfatlayarak mikrotübül yapısının, aksonal transportun ve dolayısıyla nöronların fonksiyonunun bozulmasına sebep olur. (Arimura ve Kaibuchi, 2007).

3. Alzheimer Hastalığında MikroRNA'lar

3.1. MikroRNA'lar

MikroRNA'lar (miRNA'lar) post-transkripsiyonel aşamada gen regülasyonundan sorumlu olan, yaklaşık 18-22 nükleotidden oluşan, küçük, endojen ve kodlanmayan RNA'lardır. İlk olarak 1993 yılında *Caenorhabditis elegans*'ta keşfedilmişlerdir. (Basavaraju ve De Lencastre, 2016; Wightman ve ark., 1993). Çoğunlukla genomik DNA'nın kodlanmayan genler arası bölgelerinden (intergenik) sentezlenirler fakat az miktarda ekzonlardan ve intronlardan da sentezlenebilirler. (Millian, 2017). miRNA'ların post-transkripsiyonel aşamadaki gen regülasyonunu düzenlemesi memeli genomunda popüler bir durumdur. Tahmini olarak %30-90 insan geni 1000'den fazla miRNA ile regüle edilmektedir. (Dehghani ve ark., 2017). miRNA'lar gen regülasyon işlemini yaparken miRNA'ların 5' ucu mRNA'ların henüz translasyona uğramamış 3' ucu ile (3'UTR) eşleşir. Bunun sonucunda mRNA'nın parçalanmasına ya da translasyonun durmasına sebep olurlar. (Dehghani ve ark., 2017). Günümüzde miRNA'ların tüm hücrelerde ve dokularda meydana gelen hastalıkların ve hücrel homeostazinin anahtar regülatörü olduğu bilinmektedir. MiRNA'lar immün sisteme dayanan hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi daha birçok hastalıkta rol oynamaktadırlar. (Quinlan ve ark., 2017).

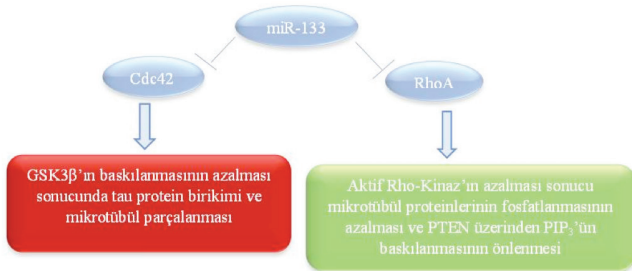
İnsan vücudunda üretilen miRNA'ların %70'i beyinde üretilmektedir ve bu miRNA'lar beyinde hayati önem taşıyan noktalarda görev almaktadırlar. Bu yüzden herhangi bir sebeple fonksiyonları bozulduğunda ya da ekspresyon düzeyleri değiştiğinde beyinde patolojik durumlar oluşturabilirler. (Boudreau ve ark., 2014). miRNA'ların amilod plak ve nörofibriler yumak oluşumundaki rolünün anlaşılması için yapılan birçok farklı çalışmada, beyin farklı bölgelerinde sentezlenen ve Alzheimer hastalığının patolojisinde beyin farklı bölgelerine etki eden birçok miRNA araştırılmıştır. Geçmişten günümüze kadar birbirinin üstünden ilerleyerek devam eden çalışmalar sonucunda, deneysel modellerde ve Alzheimer hastalığına sahip insan örneklerinde tutarlı bir şekilde deregülasyonları gerçekleşen 8 miRNA ailesi tanımlanmıştır. miR-29 (a/b/c), miR-15, miR-107, miR-

146 (a,b), miR-9, miR-101, miR-106 ve miR-212/132'yi kapsayan bu 8 ailenin her üyesi beyin farklı bölgelerinde farklı mekanizmalarla sentezlenebilmekte ve beyin farklı bölgelerini Alzheimer hastalığının farklı metabolik yollarını kullanarak etkileyebilmektedirler. (Quinlan ve ark., 2017).

3.2. Aksonal Transportu Etkileyen Sinyal Yolakları Üzerinden Alzheimer Patolojisine Katılması Muhtemel Olan miRNA'lar

Vücutta birçok mekanizmanın düzenlenmesine katılarak farklı birçok hastalığın patolojisinde rol oynayan miRNA'lar, nöronal hücre iskeleti proteinleri de dahil olmak üzere tüm hücre iskeleti proteinlerinin düzenlenmesine katılırlar. (Valastyan ve Weinberg, 2011). miR-133 ve miR-155, nöronal hücre iskeletinin temel proteinleri olan Rho, Rac ve cdc42 proteinlerinin düzenlenmesine katılan ana miRNA'lardır. Bunların yanında miR-224, miR-10b, miR-125b, miR-29c, miR-34a, miR-132, miR-9 ve miR-124 de çeşitli proteinler üzerinden aksonal transportta görev alan sinyal yollarına katılarak aksonal transportu etkilerler. (Valastyan ve Weinberg, 2011; Martirosyan ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2015).

miR-133, hücre iskeleti proteinlerinin düzenlenmesine iki ana protein üzerinden katıldığından nöronlar ve fonksiyonları için ekstra bir önem taşımaktadır. miR-133'ün kendine has olan tuhaf tarafı, iki farklı protein üzerinden katıldığı bu iki farklı yolağın nöronlar için farklı sonuçlar doğurmasıdır. Cdc42 proteinini baskılayarak bu proteinin ekspresyon seviyesini düşürür. (Valastyan ve Weinberg, 2011). PAR kompleksi ile birleşerek GSK3β'yı baskılayan cdc42 seviyesinin azalması sonucunda GSK3β'nın aktivasyonu artar. GSK3β aktivasyonunun artması ise mikrotübül ilişkili proteinlerin, özellikle tau proteininin, hiperfosforilasyonuna ve mikrotübül yapısından ayrılıp mikrotübülün parçalanmasına sebep olur. Mikrotübülden ayrılan hiperfosforilasyona uğramış tau proteini nöron içinde birikmeye başlarlar. Mikrotübüllerin parçalanmasıyla bozulan aksonal transport sebebiyle biriken tau proteinleri ne hücre gövdesine götürülüp parçalanabilir ne de aksonal terminale taşınıp ekzositoz yoluyla hücre dışına salınabilir. Bunun sonucunda katlanıp bir yumak haline gelerek Alzheimer hastalığının iki belirgin patolojisinden biri olan nörofibriler yumakları oluştururlar. miR-133'ün katıldığı bu yolak, ekspresyon seviyesi normal seviyesinin üstüne çıktığında, GSK3β'nın baskılanmasını engelleyip nöronlarda nörofibriler yumaklar oluşmasına büyük katkı sağlayarak Alzheimer hastalığına yol açabileceğini göstermektedir. miR-133'ün baskıladığı bir diğer hücre iskeleti proteini ise RhoA'dır. miR-133, RhoA ekspresyonunu baskılayarak aktifleşmiş Rho-Kinaz seviyesini azaltır. Aktif Rho-Kinaz seviyesini azaltarak hem mikrotübül yapısına katılan proteinlerin fazla fosfatlanmasını engeller hem de Rho-Kinaz'ın PTEN üzerinden PIP3'ü baskılamasını engelleyerek cdc42 yolağının GSK3β'yı baskılamasına destek olmuş olur. miR-133'ün katıldığı bu ikinci yolak ise ekspresyon seviyesi normal seviyesinin altına düştüğünde, RhoA üzerinden nöroprotektif etkilerinin azalacağından Alzheimer'ın tau patolojisine katılıyor olabileceğini göstermektedir (Şekil 1).



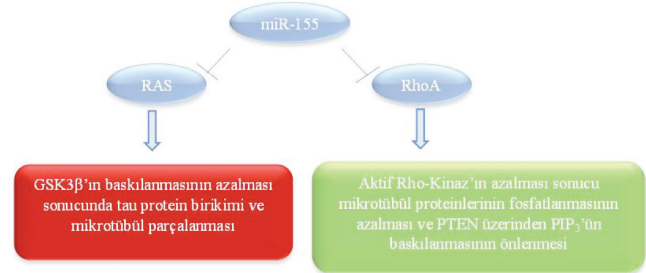
Şekil 1. Hücre iskeleti proteinlerin düzenlenmesinde miR-133'ün etki ettiği proteinler.

miR-224 de miR-133 gibi cdc42'yi baskıladığı bilinen miRNA'lardandır. Bu durum onu da GSK3β'nin baskılanmasını engelleyerek tau patolojisine katılan ve Alzheimer hastalığının biyomarkeri olarak incelenebilecek olan miRNA'lar sınıfına sokar. (Valastyan ve Weinberg, 2011). Ekspresyon seviyesi normal seviyesinden fazla olan miR-224 de GSK3β'nin baskılanmasını engelleyerek nörofibriler yumaklar oluşmasında ve birikmesinde rol oynuyor olabilir.

miR-155, miR-133 gibi multifonksiyonel bir miRNA çeşididir. Kanser, kardiyovasküler hastalıklar, inflamasyon, bağışıklık ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynar. (Faraoni ve ark., 2009). RhoA proteininin ekspresyonunu baskılayarak aktifleşen Rho-Kinaz seviyesini azaltır. (Valastyan ve Weinberg, 2011). Bunun sonucunda Rho-Kinazın hiperfosforilasyona uğrattığı mikrotübül proteinleri miktarı azalır. Ayrıca seviyesi azalmış Rho-Kinaz sonucunda PTEN'in aktifleştirilme seviyesi ve dolayısıyla PIP3'ü baskılama miktarı da azalır. miR-155'in katıldığı bu yolak, ekspresyon seviyesi normal seviyesinin altına düştüğünde, RhoA üzerinden nöroprotektif etkilerinin azalacağından Alzheimer'ın tau patolojisine katılıyor olabileceğini göstermektedir. Bir diğer yandan miR-155'in Ras proteinini baskılamakla görevli olduğu da bilinmektedir. (Jones ve ark., 2015). Ras proteininin ekspresyonunun azalması aktifleşmiş PI3K seviyesini ve dolayısıyla da PI3K'nin lipid ürünü olan PIP3 seviyesinin azalmasına neden olur. Azalan PIP3 seviyesi azalan cdc42/Par kompleksi demektir. Bunun sonucunda GSK3β'nin baskılanması seviyesi de azalır ve mikrotübüllerin stabilizasyonunda sorumlu proteinlerin fosfatlanmasıyla mikrotübül parçalanması ve nöronda nörofibriler yumaklar oluşması gözlenir. Ekspresyon seviyesi artmış miR-155, aksonal transportun bozulması sonucu tau proteinlerinin birikmesinde rol oynayarak Alzheimer patolojisinin başlangıcına katılıyor olabilir. miR-155'in katıldığı bu yolak, ekspresyon seviyesi normal seviyesinin üstüne çıktığında, GSK3β'nin baskılanmasını engelleyip nöronlarda nörofibriler yumaklar oluşmasına büyük katkı sağlayarak Alzheimer hastalığına yol açabileceğini göstermektedir (Şekil 2).

miR-34a da Alzheimer patolojisine katılması muhtemel olan miRNA'lardandır. Beyin tümörü hücreleri üzerinde yapılan araştırmalar miR-34a'nın Ras proteininin aktifleşmesini sağlayan önemli reseptörlerden biri olan Tirozin Kinaz Reseptörünü baskılayarak Ras proteininin aktivasyon düzeyini düşürdüğünü göstermektedir. (Jones

ve ark., 2015). miR-34a'nın Tirozin Kinaz reseptörünü baskılayarak Ras proteinini baskılaması sonucunda miR-155'in Ras üzerinden doğrudan sonuçlar doğar.



Şekil 2. Aksonal transportun düzenlenmesinde miR-155'in etki ettiği proteinler.

Günümüzde tau hiperfosforilasyonuna sebep olarak Alzheimer patolojisine katıldığı bilinen önemli bir c, miR-125b'dir. Diğer birçok miRNA gibi bu katılımı iki farklı yolak üzerinden gerçekleştirir. miR-125b, nöronlarda tau proteinin hiperfosforilasyona uğramasını engellemek ya da hiperfosforilasyona uğramış olan tau proteinlerinden fosfatları ayırmakla görevli Çift Özgül Fosfat 6 (DUSP6) ve Serin/Treonin Protein Fosfat 6 (PP1-alfa) katalitik alt birim (PPP1CA) adındaki iki fosfatazın ekspresyonunu baskılar. (Kim ve Choi, 2015). PPP1CA, tau'yu fosfatlayan proteinlerden biri olan Erk1'i baskılayarak tau'nun hiperfosforilasyonlanmasını önlemeye çalışırken DUSP6 hiperfosforillenmiş tau'dan fosfat ayırmakla görevlidir. (Millian, 2017). Nöronlarda etkileri azalan bu iki fosfataz dolayısıyla hiperfosforilasyona uğrayan tau seviyesi artar ve mikrotübüllerin parçalanmasıyla bozulan aksonal transport fonksiyonunun kaçınılmaz sonucu nöronlarda biriken nörofibriler yumaklardır. Cilt kanseri hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar miR-125b'nin PI3K/Akt sinyal yolağına katılarak Akt'nin ekspresyonunu baskıladığını göstermektedir. (Glud ve Gniadecki, 2012). miR-125b'nin Akt'yi baskılıyor olması aksonal stabilite, tau hiperfosforilasyonu ve dolayısıyla da Alzheimer patolojisinde rol oynuyor bilgisıyla örtüşmektedir. Akt'yi baskılayarak GSK3β'nin baskılanmasını engeller ve bunun sonucunda mikrotübül yapısının bozulmasına yol açan tau hiperfosforilasyonu gerçekleşir. Aksonal transportun da bozulması ile birlikte biriken nörofibriler yumaklar artar ve nöronda fonksiyon kaybı meydana gelir.

Rho GTPaz ailesine ait iki önemli hücre iskeleti proteini olan cdc42 ve Rac1'in düzenlenmesine ekspresyon düzeylerini ya da lokalizasyonlarını değiştirerek katılan miRNA, miR-124'tür. Birçok farklı hücre tipinde yapılan çalışmalar miR-124'ün cdc42 ekspresyonunu %50 oranında düşürdüğünü ve Rac1'in de çekirdekte birikmesine neden olarak sitoplazmadaki Rac1 miktarını azalttığını göstermektedir. (Yu ve ark., 2008). miR-124'ün hem cdc42 hem de Rac1 protein aktivasyonunun negatif düzenleyicisi olması aksonal transport ve nöronal fonksiyon açısından büyük önem taşıdığını göstermektedir (Şekil 3). Cdc42 proteinin baskılayarak GSK3β'nin baskılanmasını önlediği gibi Rac1 proteininin sitoplazmadaki ekspresyonunu azaltarak da Rac1'in PI3K yolağını aktifleştirerek GSK3β'nin baskılanmasını önlemektedir. İki yolak üzerinden de GSK3β'nin aktivasyonunu arttırdığından tau

fosforilasyonunun ve dolayısıyla da nörofibriler yumakların meydana gelmesinden sorumlu olduğu görülmektedir.



Şekil 3. miR-124'ün cdc42 ve Rac1 proteinlerine etkisi..

miR-124 ve miR-9 birlikte çalışarak Rap2a proteininin ekspresyon seviyesini düşürürler. Aktif Rap2a seviyesinin azalması sonucunda Rap2a'nın Akt'yi baskılanma seviyesi azalır. Baskılanmamış Akt seviyesinin fazla olması da GSK3β'nin baskılanması ve tau hiperfosforilasyonunun önlenmesi ile sonuçlanır. (Xue ve ark., 2016).

miR29a, miR-29b ve miR-29c'den oluşan miR-29 miRNA ailesi de nöronal gelişim ve aksonal stabilizasyon konularında önem taşıyan miRNA'lardır. miR-29a ve miR-29b'nin PI3K protein ekspresyonunu baskıladığı bilinmektedir. PI3K-PIP3-Akt sinyal yolağının baskılanması sonucu GSK3β'nin baskılanmasının önlenmesi tau hiperfosforilasyonu ve aksonal transport hasarı sonucu görülen nörofibriler yumaklar ile sonuçlanır. miR-29a ve miR-29b'nin ekspresyonunun normal seviyenin üstüne çıkması Alzheimer patolojisi ile sonuçlanıyor olabilir. miR-29c ise aksonal transportu etkileyen sinyal yollarına RhoA üzerinden katılır. miR-29c, RhoA sinyal yolağını baskılayan Kondroitin Sülfat Proteoglikan 6 (CSP6)'yı baskılayarak RhoA sinyal yolağının aktif kalmasını sağlar ve böylece Rho-Kinaz'ın aktifleşmesinin artmasına neden mikrotübül yapısının, aksonal transportun ve dolayısıyla nöronal fonksiyonun bozulmasına neden olur. (Zhang ve ark., 2015). miR-29c ekspresyonunun artması RhoA ve Rho-Kinaz aktivasyonunu artırır. Artan kinaz aktivasyonu sonucunda mikrotübüle bağlı proteinler fosfatlandığından mikrotübül ve aksonal transport bozulur, hiperfosforilasyona uğramış tau proteinlerinin de birikmesiyle nörofibriler yumaklar oluşur.

Aksonal transportta etkisi olan sinyal yolları üzerinden Alzheimer patolojisine katıldığı düşünülen tüm miRNA'lar bu sinyal yollarına ana proteinler üzerinden katılmaz. Örneğin yapılan çalışmalar miR-10b'nin Rac GEF ekspresyonunu baskılayarak Rac1 aktivasyonunu azalttığını ve böylece aktifleşmiş PI3K seviyesini de düşürerek tau patolojisine ve aksonal transport bozulma mekanizmasına katıldığını göstermektedir. (Valastyan ve Weinberg, 2011). Yani miR-10b'nin ekspresyonundaki anormal artış Alzheimer patolojisine katkıda bulunuyor olabilir. Bu duruma bir diğer örnek ise miR-132'dir. miR-132 de GAP proteininin ekspresyonunu baskılayarak bu proteinin nöronal hücre iskeletinin ve aksonal transportun iki ana proteini olan Rac1 ve cdc42 proteinini baskılamasını önler. (Yu ve ark., 2008). Bunun sonucunda GSK3β'nin baskılanmasını sağlayan yollar aktif kalmış olur ve aksonal transport korunur. Bu durumda miR-132'nin ekspresyonunun normalin altına düşmesi koruyucu özelliğinin azalmasına ve nöronal fonksiyonun bozulması Alzheimer patolojisi meydana gelmesine sebep olabilir.

4. Sonuç

Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere tüm nörodejeneratif hastalıklar, nöronların fonksiyonlarında bozulma meydana gelmesi ve nöronal ölüm gerçekleşmesiyle karakterize edilir. Alzheimer hastalığında nöronal fonksiyon kaybını başlatan moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamış olsa da son yıllarda yapılan çalışmalar aksonal transportun nöronun tüm hayati fonksiyonları için büyük önem taşıdığını göstermektedir.

Bu çalışmada akson oluşumu ve uzamasında, dendritlerin uzaması ve dallanmasında, sinapsların oluşmasında ve nöronal hücre iskeletinin stabilizasyonunu sağlayarak aksonal transportun korunmasında rol oynayan bir sinyal yolağı ve bu sinyal yolağını etkileyerek Alzheimer hastalığının başlangıcına katılma potansiyeline sahip olan miRNA çeşitleri incelenmiştir. Sözü geçen sinyal yolağı aksonal transport üzerinde pozitif ya da negatif etki gösterebilen birçok proteinden meydana gelmektedir. Akson oluşması, dendrit dallanması, sinaps oluşması ve mikrotübül stabilizasyonunun korunarak nöronal fonksiyonun devam edebilmesi için sinyal yolağına katılan proteinlerin ekspresyon düzeylerinin sürekli denge halinde olması nöron için hayati önem taşımaktadır. Bu sinyal yolağının denge halinde kalabilmesi için düzenlenmiş kontrol mekanizmasına birçok miRNA dahil olabilmektedir.

miR-133, miR-224, miR-155, miR-34a, miR-125b, miR-9, miR-124, miR29-a/b/c, miR-10b ve miR-132 olmak üzere incelenen 12 miRNA çeşidi de farklı proteinlerin ekspresyonlarını baskılayıp tau proteininin hiperfosforilasyonuna sebep olarak ve dolayısıyla aksonal transportu bozarak Alzheimer patolojisine katılma potansiyeli taşıdığı gibi koruyucu bazı proteinlerin ekspresyonlarını dolaylı yoldan arttırarak Alzheimer hastalığına karşı koruyucu etki gösterme potansiyeli taşıyor olabileceği de görülmektedir.

Söz konusu miRNA'lar katıldıkları sinyal yolları sonucunda aksonal transportu ve tau hiperfosforilasyonunu etkilediklerinden Alzheimer hastalığı için biyomarker olarak kullanılma potansiyeli taşımaktadırlar. İnsanlarda, ekspresyon seviyesinin artması ya da azalması tau hiperfosforilasyonuna ve aksonal transportun bozulmasına yol açabilen bu miRNA'ların ekspresyon düzeyleri kontrol edilerek Alzheimer hastalığına yakalanma riskleri hakkında erken bilgi verilebileceği gibi miRNA'larda gerçekleşen bu normal dışı ekspresyonların genetik ya da çevresel sebepleri geniş çaplı bir şekilde araştırılarak terapötik bir sonucun elde edilmesi de mümkün olabilir.

Referanslar

- Arimura, N., & Kaibuchi, K. (2005). Key regulators in neuronal polarity. *Neuron*, 48(6), 881-884.
- Armstrong, R. A., Lantos, P. L., & Cairns, N. J. (2005). Overlap between neurodegenerative disorders. *Neuropathology*, 25(2), 111-124.
- Bamburg, J. R., & Bloom, G. S. (2009). Cytoskeletal pathologies of Alzheimer disease. *Cell motility and the cytoskeleton*, 66(8), 635-649.
- Basavaraju, M., & de Lencastre, A. (2016). Alzheimer's disease: presence and role of microRNAs. *Biomolecular concepts*, 7(4), 241-252.
- Brady, S. T., & Morfini, G. A. (2017). Regulation of motor proteins, axonal transport deficits and adult-onset neurodegenerative diseases. *Neurobiology of disease*, 105, 273-282.

- Boudreau, R. L., Jiang, P., Gilmore, B. L., Spengler, R. M., Tirabassi, R., Nelson, J. A., ... & Davidson, B. L. (2014). Transcriptome-wide discovery of microRNA binding sites in human brain. *Neuron*, 81(2), 294-305.
- Chevalier-Larsen, E., & Holzbaur, E. L. (2006). Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1762(11-12), 1094-1108.
- Dehghani, R., Rahmani, F., & Rezaei, N. (2018). MicroRNA in Alzheimer's disease revisited: implications for major neuropathological mechanisms. *Reviews in the Neurosciences*, 29(2), 161-182.
- Faraoni, I., Antonetti, F. R., Cardone, J., & Bonmassar, E. (2009). miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1792(6), 497-505.
- Glud, M., & Gniadecki, R. (2013). MicroRNAs in the pathogenesis of malignant melanoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(2), 142-150.
- Grasso, M., Piscopo, P., Crestini, A., Confaloni, A., & Denti, M. A. (2015). Circulating microRNAs in neurodegenerative diseases. In *Circulating microRNAs in Disease Diagnostics and their Potential Biological Relevance* (pp. 151-169). Springer, Basel.
- Griffin, R. J., Moloney, A., Kelliher, M., Johnston, J. A., Ravid, R., Dockery, P., ... & O'Neill, C. (2005). Activation of Akt/PKB, increased phosphorylation of Akt substrates and loss and altered distribution of Akt and PTEN are features of Alzheimer's disease pathology. *Journal of neurochemistry*, 93(1), 105-117.
- Guerreiro, R., & Hardy, J. (2014). Genetics of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 11(4), 732-737.
- Hares, K., & Wilkins, A. (2017). Axonal transport proteins as biomarkers of neurodegeneration?
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *science*, 297(5580), 353-356.
- Jones, T. A., Jeyapalan, J. N., Forshew, T., Tatevossian, R. G., Lawson, A. R., Patel, S. N., ... & Michalski, A. (2015). Molecular analysis of pediatric brain tumors identifies microRNAs in pilocytic astrocytomas that target the MAPK and NF- κ B pathways. *Acta neuropathologica communications*, 3(1), 86.
- Jope, R. S., & Johnson, G. V. (2004). The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends in biochemical sciences*, 29(2), 95-102.
- Kaytor, M. D., & Orr, H. T. (2002). The GSK3 β signaling cascade and neurodegenerative disease. *Current opinion in neurobiology*, 12(3), 275-278.
- Kanaan, N. M., Morfini, G. A., LaPointe, N. E., Pigino, G. F., Patterson, K. R., Song, Y., ... & Binder, L. I. (2011). Pathogenic forms of tau inhibit kinesin-dependent axonal transport through a mechanism involving activation of axonal phosphotransferases. *Journal of Neuroscience*, 31(27), 9858-9868.
- Kanaan, N. M., Pigino, G. F., Brady, S. T., Lazarov, O., Binder, L. I., & Morfini, G. A. (2013). Axonal degeneration in Alzheimer's disease: when signaling abnormalities meet the axonal transport system. *Experimental neurology*, 246, 44-53.
- Kim, E. K., & Choi, E. J. (2015). Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. *Archives of toxicology*, 89(6), 867-882.
- Kneynsberg, A., Combs, B., Christensen, K., Morfini, G., & Kanaan, N. M. (2017). Axonal degeneration in tauopathies: disease relevance and underlying mechanisms. *Frontiers in neuroscience*, 11, 572.
- Martirosyan, N. L., Carotenuto, A., Patel, A. A., Kalani, M. Y. S., Yagmurlu, K., Lemole Jr, G. M., ... & Theodore, N. (2016). The role of microRNA markers in the diagnosis, treatment, and outcome prediction of spinal cord injury. *Frontiers in surgery*, 3, 56.
- Millan, M. J. (2017). Linking deregulation of non-coding RNA to the core pathophysiology of Alzheimer's disease: an integrative review. *Progress in neurobiology*, 156, 1-68.
- Morfini, G., Szebenyi, G., Elluru, R., Ratner, N., & Brady, S. T. (2002). Glycogen synthase kinase 3 phosphorylates kinesin light chains and negatively regulates kinesin-based motility. *The EMBO journal*, 21(3), 281-293.
- O'Brien, R. J., & Wong, P. C. (2011). Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annual review of neuroscience*, 34, 185-204.
- Öner, M. G. (2012). Alzheimer hastalığında yeni biyomarkır geliştirilmesi: Serumdan mikroRNA analizi (Doctoral dissertation, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Quinlan, S., Kenny, A., Medina, M., Engel, T., & Jimenez-Mateos, E. M. (2017). MicroRNAs in neurodegenerative diseases. In *International review of cell and molecular biology* (Vol. 334, pp. 309-343). Academic Press.
- Reddy, P. H., Williams, J., Smith, F., Bhatti, J. S., Kumar, S., Vijayan, M., ... & Yin, X. (2017). MicroRNAs, aging, cellular senescence, and Alzheimer's disease. In *Progress in molecular biology and translational science* (Vol. 146, pp. 127-171). Academic Press.
- Spillantini, M. G., & Goedert, M. (2013). Tau pathology and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, 12(6), 609-622.
- Valastyan, S., & Weinberg, R. A. (2011). Roles for microRNAs in the regulation of cell adhesion molecules. *J Cell Sci*, 124(7), 999-1006.
- Xue, Q., Yu, C., Wang, Y., Liu, L., Zhang, K., Fang, C., ... & Ju, G. (2016). miR-9 and miR-124 synergistically affect regulation of dendritic branching via the AKT/GSK3 β pathway by targeting Rap2a. *Scientific reports*, 6, 26781.
- Yu, J. Y., Chung, K. H., Deo, M., Thompson, R. C., & Turner, D. L. (2008). MicroRNA miR-124 regulates neurite outgrowth during neuronal differentiation. *Experimental cell research*, 314(14), 2618-2633.
- Zhang, Y., Chopp, M., Liu, X. S., Kassiss, H., Wang, X., Li, C., ... & Zhang, Z. G. (2015). MicroRNAs in the axon locally mediate the effects of chondroitin sulfate proteoglycans and cGMP on axonal growth. *Developmental neurobiology*, 75(12), 1402-1419.

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1530369473

Received/Geliş 30.06.2018
 Accepted/Kabul 28.08.2018
 JNBS, 2019, 6(1):62-66

Fatıma Ceren Tunçel: <https://orcid.org/0000-0001-6787-2565>
 Belkis Atasever Arslan: <https://orcid.org/0000-0001-5827-8484>

PARKINSON HASTALIĞINDA ALFA SİNÜKLEİN FİBRİLLERİNİN AKSONAL TRANSPORTU

AXONAL TRANSPORT OF ALPHA SYNUCLEIN FIBRILS IN PARKINSON'S DISEASE

Fatıma Ceren Tunçel¹, Belkis Atasever Arslan^{1*}

Öz

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sisteminde (MSS) bulunan nöronların zaman içerisinde ilerleyici ve geri dönüşsüz biçimde kaybolması ile karakterize edilmektedir. Parkinson hastalığının en önemli belirtici dopaminerjik nöronlarda meydana gelen fonksiyon bozuklukları ve buna bağlı motor semptomlarda aksaklık meydana gelmesidir. Bu hastalığın oluşumunda henüz kesin olarak nasıl bir mekanizma ile etki ettiği bilinmeyen, sinüklein protein ailesinden alfa sinüklein adı verilen bir proteinin yanlış katlanması ve presinaptik aralıkta birikmesi sonucunda lewy cisimcikleri olarak bilinen agregasyonların neden olduğu bilinmektedir. Alfa sinüklein, presinaptik nöronda sentezlenen ve akson ucuna aksonal transport adı verilen bir mekanizma ile taşınır. Alfa sinüklein, ister doğal halinde isterse de yanlış katlanmış olsun motor proteinlerle hem retrograd hemde anterograd yönde akson boyunca taşınabilir. Bu durumda yanlış katlanmış alfa sinüklein presinaptik alanda birikebilir ve aksonal transportta hasara neden olabilir. Burada, alfa sinüklein birikiminin aksonal transport hasarı ile ilişkisi, presinaptik alanda bulunan ve normalde yanlış katlanan proteinlerin bozulmasından sorumlu olan şaperon aracılı otofaji (CMA) ve ubiquitin- proteozom sisteminin neden düzgün çalışmadığı ile ilgili mevcut bilgileri inceledik.

Anahtar Kelimeler: parkinson hastalığı; alfa sinüklein; lewy cisimcikleri; aksonal transport; kinezin ve dinein motor proteinleri; şaperon aracılı otofaji (CMA); ubiquitin- proteozom sistemi

Abstract

Neurodegenerative diseases are characterized by progressive and irreversible loss of neurons in the central nervous system (CNS) over time. The most important symptom of Parkinson's disease is dysfunctional disorders in the dopaminergic neurons, and the associated symptoms of motor symptoms. It is well known that aggregates known as lewy bodies are caused by misfolding and accumulation in the presynaptic range of a protein called alpha synuclein from the synuclein protein family, which is not known yet to precisely influence the mechanism of this disease. The alpha synuclein is synthesized in the presynaptic neuron and transported by the mechanism called the axonal transport to axon end. Alpha synuclein can be transported along the axon both retrograde and anterograde with motor proteins as natural or false folded. In this case, the false folded alpha synuclein may accumulate in the presynaptic area and cause damage to axonal transport. Here, we review the current information on the question of why the chaperone-mediated autophagy (CMA) and the ubiquitin-proteasome system, which are responsible for axonal transport injury of alpha synuclein accumulation, and which are responsible for the degradation of normally misfolded proteins in the presynaptic area.

Keywords: neurodegenerative diseases; parkinson's disease; alpha synuclein; lewy bodies; axonal transport; kinesin and dynein motor proteins; chaperone-mediated autophagy (CMA); ubiquitin-proteasome system

¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar: Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye. E-mail: belkisatasever.arslan@uskudar.edu.tr Telefon: +90.216 400 22 22, Fax: +90 216 474 12 56

1. Giriş

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sisteminde (MSS) bulunan nöronların zaman içerisinde ilerleyici ve geri dönüşsüz biçimde kaybolması ile karakterize edilmektedir. Nöron kaybı MSS tarafından meydana getirilen bir takım beyin fonksiyonlarını (hareket, bellek, kognitif) olumsuz yönde etkilemektedir (Gao ve Hong, 2008).

Parkinson hastalığı (PH), nörodejeneratif hastalıklar içerisinde Alzheimer'dan sonra en yaygın seyreden ikinci hastalıktır. Parkinson'da motor semptomlardan sorumlu dopaminerjik nigrostriatal sistem dejenerasyonu ile birlikte merkezi, periferik ve otonom sinir sisteminin dejenerasyonu da hastalığı karakterize etmede önemli bir belirteçtir. Parkinson hastalığında görülen motor semptomlar postürel istikrarsızlık, duruş bozukluğu, yürümede donma, yüz mimik ve hareketlerinde azalma, hipofonik ses, dinlenme halinde kol ve bacaklarda tremor, bradikinezi ve beceri kaybı olarak ifade edilebilir (de Lau ve Breteler, 2006).

Pek çok hastada motor semptomlar haricinde; bunama, depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik semptomlar; uykusuzluk, aşırı gündüz uykusu ve uyku esnasında hızlı göz hareketi bozuklukları; Ortostatik hipotansiyon gibi otonom sinir sistemi semptomları; kabızlık, yutma güçlüğü ve dispepsi gibi gastrointestinal semptomlar; koku alma bozukluğu, görsel anormallik, eklemlerde ağrı ve termoregülasyon bozulması (sekonder jeneralize hiperhidrozis) gibi duysal semptomlar da görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda PH'nin ileri yaştaki hastalarda daha yaygın görüldüğü ve görülme sıklığının 60 yaş üstü insanlarda %1-2 olduğu belirtilmektedir (Olanow ve ark., 2009). Bu yüzden yaş Parkinson için en önemli risk faktörüdür (Irwin ve ark., 2013). Bu lezyonların oluşmasındaki en önemli belirteç substantia nigranın pars kompakta bölgesinde ve aynı zamanda akson terminallerinde meydana gelen dopaminerjik nöron kaybıdır (Kim, 2013; Abeliovich ve Gitle, 2016).

1.1. Alfa Sinüklein Proteini

Alfa sinüklein (α -sinüklein), İnsan 4. kromozomu üzerinde bulunan SNCA geni tarafından kodlanan 140 amino asitlik nöronal bir proteindir (Vekrellis ve ark., 2011; Kim, 2013). β - sinüklein ve γ - sinükleinin de içlerinde bulunduğu korunmuş bir protein ailesinin üyesidir. Alfa sinükleinde de diğer sinüklein ailesi üyeleri gibi sinir sisteminde etkili bir proteindir (Ueda ve ark., 1993). Bu üç sinüklein çeşidi de çoğunlukla N-terminus uçlarından benzer sekansa sahiptirler (β -sinüklein N-terminal ucuyla %90, C-terminal ucuyla ise %33'lük bir benzerlik gösterir) (Jakes ve ark., 1994). N- terminal ucu üçte ikisinin kırık, amfipatik alfa-heliks oluşturduğu bir yapı ortaya koymaktadır böylece proteinin bu kısmı membran bağlanmasından sorumludur (Ulmer ve ark., 2005). Alfa sinüklein beta ve gamadan farklı olarak N- terminal ucunda ayrıca KTEGV olarak bilinen bir konsensüs dizisine sahip 11 kalıntıdan oluşan 7 kusurlu tekrar bölgesi içerir (Ueda ve ark., 1993). C-terminal ucu ise daha spesifiktir, birçok asidik kalıntı (glutamat, aspartat, prolin gibi) içerir, bu yüzden negatiftir. Bu kalıntılar 96. ve 140. aminoasitler arasındadır (Queslati ve

ark., 2010). Aynı zamanda C-terminal ucu esnek, düzensiz ve çözünürleştirici etki alanı görevi görmektedir. Böylece de α -sinükleinin stabilitesini korumasında yardımcıdır. 61 ve 95. Kalıntılar hidrofobiktirler. Alfa sinüklein negatif yüklü vesiküllere bağlandığında yüksek α -sarmal eğilimi olan bir konformasyon benimser. Yapılan konformasyon taramaları ile alfa sinükleinin C-terminal ile N-terminal ucu ve merkezi kısmı arasında uzun mesafe (15 Å ila 20 Å) etkileşimlerin bulunduğu gözlemlenmiştir (Bertoncini ve ark., 2005). Gözlemler sonucunda bu uzun mesafe etkileşimlerinin bozulmasının proteinin birikmesinde kolaylaşmaya neden olduğu düşünülmektedir (Ritchie ve Thomas, 2012; Marques ve Outeiro, 2012; Paul ve ark., 2015).

Alfa sinüklein proteini, sinaptik veziküllere yakın nöronal presinaptik terminallerde konumlanmıştır ve beyinde bulunan proteinlerin toplamda %1'i kadarını oluşturmaktadır. Ayrıca α -sinüklein birçok kaynakta Alzheimer hastalığında bulunan senil plakların amyloid olmayan bileşeni (NACP) için öncül protein olarak da bilinmektedir. Alfa sinüklein proteini doğal olarak açılabilir; bu da onun nötr bir pH'da sıralı bir ikincil ya da üçüncül yapıya sahip olmadığını gösterir. Membranlara ya da asidik fosfolipit içeren vesiküllere bağlandığında α -sarmal bir yapıya sahiptir. Fakat alfa sinükleinin fizyolojik fonksiyonun ne olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir (Kim, 2013).

2. Parkinson Ve Alfa Sinüklein İlişkisi

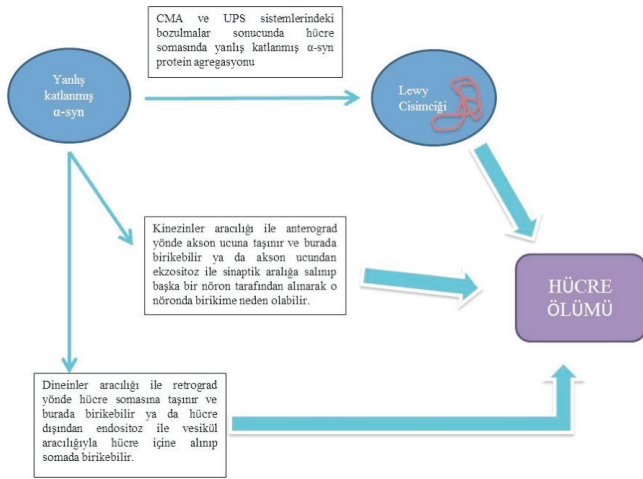
Alfa sinüklein'in (α -sinüklein), konumlandığı bölge ve sinaptik terminaldeki dağılımına bakacak olursak, çok büyük olasılıkla sinaptik plastisite, vesikül dinamikleri ve dopamin sentezi ve salınımında büyük rol oynadığı düşünülmektedir (Marques ve Outeiro, 2012; Kim, 2013). Dopaminerjik nigrostriatal sistemde (substantia nigra) meydana gelen dejenerasyondan ötürü beyinde dopamin miktarında azalma gözlenir. Bu da parkinsonda meydana gelen motor semptomların nedenlerini açıklamaktadır.

2.1. Lewy Cisimciği Ve Alfa Sinüklein Birikimi

Lewy cisimciklerinin ana bileşeni alfa sinükleindir. Bu cisimcikler, 8-30 μ m çapında küresel sitoplazmik, yoğun bir eozinofilik çekirdek ve çözünmeyen bir yapıya sahiptirler. Lewy cisimcikleri içerisindeki filamentli α -sinüklein, çapraz- β yapısı içeren ve hafif non-iyonik deterjanlarda çözünmeyen amiloid- β ve tau da dahil olmak üzere diğer hastalıklı amiloid proteinlere benzer özelliklere sahiptir (Stojkovsk ve ark., 2017). Genellikle nörodejeneratif hastalıklara neden olduğu düşünülen beyin bölgelerinde (beyin sapı -Turuncus Cerebri ve Serebral Korteks) bulunan alfa sinüklein proteinlerinde meydana gelen anormal katlanmalar sonucunda oluşurlar. Bu cisimciklerin birikimi sonucunda meydana gelen hastalıkların genel adı Lewy Cisimcik Hastalığı olarak geçmektedir. Bunlar arasında Parkinson (PH), Lewy cisimcik çeşitliliğinden oluşan Alzheimer (AH) ve difüze olmuş Lewy Cisimcik Hastalığı bulunmaktadır (Sohal ve Orr, 2012). Bütün lewy cisimcik hastalıkları nöropatolojisinde alfa sinüklein proteinin birikimi ve bunun sonucunda oluşan nöron hücreleri ölümünü göstermektedir. Fiziksel etkilerinde ise

artmış hücresel oksidatif stres hasarı ve inflamasyonu gösterilmektedir.

Lewy cisimcik hastalıklarının oluşmasında en önemli risk faktörü yaştır. Yaşla ilişkili olarak bu hastalıkların oluşmasında bir takım fizyolojik etkenlerde bulunmaktadır. Bunlar artmış oksidatif stresten meydana gelen hücre hasarı, mitokondride fonksiyon kaybı ve çevresel toksinlere uzun süre maruz kalma olarak gösterilebilir (Bratic ve Trifunovic, 2010; Ritchie ve Thomas, 2012). Birçok çalışma yaşın hücresel protein bozulmasında ne gibi bir etkisi olduğunu araştırmayı amaçlamıştır. Hücrede meydana gelen protein bozulmasında önemli olan iki yolak (UPS ve otofaji) yaş ile ilişkilidir. Lewy cisimciklerinin parçalanmasında etkili olan proteozomların aktivitesinin sürekli olarak yaşla birlikte azalması da hastalıkların yaşla olan ilişkisini açıklar niteliktedir (Ritchie ve Thomas, 2012).



3. Alfa Sinüklein Birikiminde Aksonal Transportun Rolü

3.1. Aksonal Transport

Aksonal transport, akson ve akson terminalinin yapı ve işlevlerini korumayı amaçlayan, nöronal hücre somasında bulunan proteinlerin ve diğer materyallerin akson ve akson terminaline iletildiği yapısal bir süreçten (Ramon y Cajal, 1928) birçok nöron hücresi için de hayati önem taşımaktadır (Morfini ve ark., 2012). Mikrotübüller, aktin filamentler ve ara filamentlerin hepsi nöronların morfolojisine ve işlevine katkıda bulunur, ancak aksonal transport temelde mikrotübül tabanlı hücre içi taşıma sağlar. Mikrotübüller, hızlı büyüyen artı uçları ve daha kararlı eksi uçları olan, artı uçları kortekse doğru yönlendirilmiş polarize tübülün polimerleridir. Mikrotübüller sayesinde aksonda uzun mesafeli taşıma kolaylaşmış olur. Bu uzun mesafeli taşıma sürecinde çeşitli motor proteinler de (kinezin ve dinein ailesi) görev almaktadır (Burton ve Paige, 1981; Stepanova ve ark., 2003; De Vos ve Hafezparast, 2017). Mikrotübül esaslı moleküler motor proteinler, mikrotübüllerin kendi iç kutuplarını, kendi artılarına veya eksi uçlarına doğru hareket ederek seçmektedirler (Falnikar ve Baas, 2009).

Aksonda taşıma anterograd ve retrograd olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir. Kinezinler anterograd transportu sağlayan başlıca motor proteinken, dinein ise

retrograd transportundan (proteinleri geri dönüşüm için hücre gövdesine doğru taşınması) sorumludur. Her iki taşınmada da ATP kullanılır. Bu yüzden motor proteinlerde ATP bağlanma bölgesinde bulunmaktadır. Dinein motor proteinleri, kinezinlere göre daha az sayıdadır ve dynactin yoluyla proteinlere dolaylı olarak bağlanır ve yapı olarak kinezinlere benzerlik gösterir. Sitoplazmik dinein motor alt birimi tek bir gen tarafından kodlanmıştır bu da dineini kinezin motor proteininden ayıran önemli bir özelliktir (Paschal ve ark., 1987; Roberts ve ark., 2013). Bunun aksine, çeşitli basamaklara sahip kinezin süper ailesi motor proteini (KIF) ailesinin 40 farklı üyesi vardır (Hirokawa ve Noda, 2008). İlk yapılan çalışmalarda kinezin (kinezin I / KIF5), iki ağır zincirden (110-120 kDa) ve iki hafif zincirden (60-70 kDa) oluşan bir tetramerik protein olduğu gösterilmiştir. Diğer çalışmalar ise kinezin ağır zincirinin üç temel alandan oluştuğunu göstermiştir: Kafa, sap ve kuyruk (Brady ve Morfini, 2017).

Taşımaya yardımcı üç de bileşen bulunmaktadır. Bunlar: Hızlı bileşen (FC), yavaş bileşen-a(SCa) ve yavaş bileşen-b (SCb) dir. Hızlı bileşen (FC), 100-400 mm / gün hızlarında vezikül, vesikül ile ilişkili bileşenler ve mitokondri gibi zarlı organellerin motor proteinleri aracılığı ile taşınmasını sağlar (Hirokawa, 1998; Brown, 2003). Yavaş bileşenli kargolar hızlı hareket ederler, ancak uzatılmış duraklamalar yaptıklarından daha yavaş bir taşıma hızına sahip oldukları görülmektedir (Brown, 2000; Roy ve ark., 2000; Wang ve ark., 2000). Yavaş bileşen-b (SCb), yaklaşık 2-4 mm / gün gibi daha yavaş bir taşıma hızı ile heterojen yapıda ve çözünabilir protein grubu üyelerinin (dinein, aktin, klatrin, enolaz ve kalmodulin) taşınmasını sağlar. Yavaş bileşen-a (SCa) ise, yaklaşık 0.2-1 mm / gün gibi yavaş bileşen-b'den daha yavaş bir taşıma hızıyla tubulinler, nörofilamentler ve ilişkili bileşenleri hareket ettirir (Hirokawa, 1994; Baas ve Brown, 1997; Hirokawa ve ark., 1997). Hızlı ve yavaş bileşenlerin taşıma hızlarındaki farklılıklara rağmen (Millecamps ve Julien, 2013), her iki kargo seti de kinezin ve dinein motor proteinleri tarafından taşınmaktadır (Brown, 2003; Shah ve Cleveland, 2002).

3.2. Aksonal Transport ve Alfa Sinüklein İlişkisi

Bilindiği üzere α-syn nöron hücresinin hücre gövdesinde sentezlenir ve aksonal transport yoluyla da akson terminaline taşınır (Kahle ve ark., 2000; Roy, 2009). Doğal α-syn'in taşınmasında diğer birçok (heterojen ve çözünbilir yapıda) proteinin taşınmasında görevli olan yavaş bileşen rol almaktadır (Jensen ve ark., 1999; Tang ve ark., 2012). A-syn fibrillerinin, yavaş bileşen b'nin fizyolojik yükleri ile ortak (boyut, yük, diğer yüzey özellikleri) özelliklere sahip olabileceği de önerilmiştir (Freundt ve ark., 2012).

Ortaya atılan bir hipoteze göre, alfa sinüklein hücre somasından vesiküllere bağlanarak ayrılır ve akson boyunca taşınır. Fakat a-syn proteininde meydana gelen bir takım mutasyonlar (A30P gibi) vesiküllere bağlanmayı engeller. Vesiküllere bağlanamayan α-syn proteinleri aksonal transportun hızlı bileşeninde taşınmaz. Hızlı bileşende hareket edemediğinden akson boyunca hücre somasından daha az α-syn taşınır, bunun sonucunda da soma da aşırı kusurlu α-syn ekspresyonu meydana gelir.

Bu kusurlu α -syn'in aşırı ifadesi, proteinin normal hücrel lokalizasyonunu değiştirebilir ve Lewy cisimcikleri olarak birikmesine yol açarak diğer proteinlerle katlanmasını ve / veya birleşmesini etkileyebildiği savunulmaktadır (Jensen ve ark., 1998; Okochi ve ark., 2000; Pronin ve ark., 2000; Jo ve ark., 2002).

Akson boyunca devam eden anterograd ve retrograd yöndeki taşınmalar α -syn içinde geçerlidir. Yani hücre gövdesinde sentezlenen α -syn akson ucuna geldiğinde hatalı bir durumun gözlemlenmesiyle yeniden hücre somasına dönebilmektedir. İşte aksonal transportta meydana gelen hasarlarda bu temele dayanmaktadır.

4. Presinaptik Alanda Alfa Sinüklein Birikimine Neden Olan Şaperon-Ubikitinasyon Mekanizması

4.1. Şaperon Aracılı Otofaji (CMA)

Otofaji, proteinlerin ve hücre organellerinin hücre içi döngüsünde yer alan ve her türlü strese yanıt olarak hücre kaderini düzenleyen, tüm türlerde ve hücre tiplerinde meydana gelen, oldukça korunmuş önemli bir süreçtir. Bugüne kadar, memeli hücrelerinde üç ana tip otofaji tanımlanmıştır: makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji (CMA) (Boyu ve ark., 2010).

CMA diğer tipteki otofajilerden farklıdır. Sadece sitosolik çözünabilir yapıda olan ve KFERQ motifini içeren proteinler, fakat organel olmayanlar, CMA tarafından tanınır ve bozulur (Dice, 2007). CMA'da KFERQ motifini içeren çözünabilir proteinler, sitozolik bir şaperon olan (ısı şoku kökenli protein 70 kDa) hsp70 tarafından bilinir ve proteinlerin lizozomların yüzeyine hedeflenmesini sağlar. Lizozomal membranda, şaperon ve substratın (proteinin) oluşturduğu kompleks, bu yol üzerinde etkili olan ve reseptör görevi gören lizozomla ilişkili membran protein tip 2a (Lamp2a) ile etkileşir (Substrat proteinleri Lamp2a'nın sitosolik kuyruğuna bağlanırlar. Substrat proteinini daha sonra lizozomal lümen içinde bulunan bir şaperon aracılığıyla lizozomal membranı geçer ve sonra hızla parçalanır (Chiang ve ark., 1989; Cuervo ve Dice, 1996; Majeski ve Dice, 2004). Lizozom matrisinde hsp70'in bulunması da substrat proteinlerinin lizozomlara tam olarak taşınması için gereklidir (Agarraberes ve ark., 1997; Cuervo ve ark., 1997).

4.2. Şaperon Aracılı Otofaji ile Alfa Sinüklein Yıkımı

Yapılan bir çalışmada ailesel parkinsona neden olan mutasyonlardan (A53T ve A30P) dolayı yanlış katlanan α -syn'lerin lizozom lümenine bağlı olduğunu ancak lizozom içerisine alınamadığını göstermiştir. Lümeninde bulunan Lamp2a proteinine yabancı tip α -syn'lere göre daha yüksek afinité ile bağlanmaları ve daha zor ayrılmalarından dolayı lizozomlara girip parçalanamadığı sonucuna varılmıştır (Cuervo ve ark. 2004). Aynı zamanda proteinde meydana gelen fosforilasyon ve dopamin modifikasyonu gibi post-translasyonel düzenlenmelerinde CMA'yı bozduğu gözlemlenmiştir.

4.3. Parkinson ve UPS Arasındaki İlişki

4.3.1. Ubikutin: 76 aminoasitlik bir polipeptid olan

ubikitin parçalanacak olan proteinlere karboksil terminusu ile hedef proteinin lizin kalıntısının amino grubu arasında izopeptit bağı oluşturarak kovalent bir şekilde bağlanan küçük proteinlerdir. 3 sınıftan oluşan enzim ailesi ile kontrol edilir ve bu enzimler E kısaltması ile gösterilmektedir. (Giasson ve Lee, 2003).

4.3.2. Proteazom: 26S proteazomu, 20S katalitik çekirdeği ve iki adet 19S düzenleyici kompleksinden meydana gelmiştir. 20S çekirdeğinin diğer ucunda bir başka 19S düzenleyici kompleksi de bulunabilir (Goldberg ve ark., 2001). En yaygın düzenleyici olan 19S / PA700 kompleksi, altı AAA ailesi ATPaz içerir ve 20s proteazomunun her iki ucunu ATP'ye bağımlı bir şekilde bağlayarak ubikutinlenmiş proteinlerin bozunmasına katılan 26S proteazomu bağlayabilir (Bedford ve ark., 2008; Cook ve Petrucelli, 2009).

Parkinson hastalarında substantia nigra'da bulunan 26S proteazom'un 20S çekirdeği ve çekirdeğin düzenlenmesinde önemli olan 19S / PA700 kompleksinin azaldığı gözlemlenmiştir ve böylece parçalanması gereken hedef α -syn proteinini extranigral beyin bölgelerinde artmıştır (Furukawa ve ark., 2002). 20S çekirdeğinde meydana gelen bu sayıca azalma ve ubikutin ile işaretlenmiş α -syn'nin proteinlerinin birikimi UPS işlev bozukluğunu gösterir niteliktedir (Cook ve Petrucelli, 2009).

Referanslar

- Abeliovich, A., & Gitler, A. D. (2016). Defects in trafficking bridge Parkinson's disease pathology and genetics. *Nature*, 539(7628), 207.
- Baas, P. W., & Brown, A. (1997). Slow axonal transport: the polymer transport model. *Trends in cell biology*, 7(10), 380-384.
- Bedford, L., Hay, D., Paine, S., Rezvani, N., Mee, M., Lowe, J., & Mayer, R. J. (2008). Is malfunction of the ubiquitin proteasome system the primary cause of α -synucleinopathies and other chronic human neurodegenerative disease? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1782(12), 683-690.
- Bertoncini, C. W., Jung, Y. S., Fernandez, C. O., Hoyer, W., Griesinger, C., Jovin, T. M., & Zweckstetter, M. (2005). Release of long-range tertiary interactions potentiates aggregation of natively unstructured α -synuclein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(5), 1430-1435.
- Bratic, I., & Trifunovic, A. (2010). Mitochondrial energy metabolism and ageing. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1797(6-7), 961-967.
- Li, B., Zhang, Y., Yuan, Y., & Chen, N. (2011). A new perspective in Parkinson's disease, chaperone-mediated autophagy. *Parkinsonism & related disorders*, 17(4), 231-235.
- Brady, S. T., & Morfini, G. A. (2017). Regulation of motor proteins, axonal transport deficits and adult-onset neurodegenerative diseases. *Neurobiology of disease*, 105, 273-282.
- Brown, A. (2000). Slow axonal transport: stop and go traffic in the axon. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 1(2), 153.
- Brown, A. (2003). Axonal transport of membranous and nonmembranous cargoes: a unified perspective. *The Journal of cell biology*, 160(6), 817-821.
- Brown, F. D., Thompson, N., Saqib, K. M., Clark, J. M., Powner, D., Thompson, N. T., ... & Wakelam, M. J. (1998). Phospholipase D1 localises to secretory granules and lysosomes and is plasma-membrane translocated on cellular stimulation. *Current Biology*, 8(14), 835-838.
- Burton, P. R., & Paige, J. L. (1981). Polarity of axoplasmic microtubules in the olfactory nerve of the frog. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(5), 3269-3273.
- Chiang, H. L., Plant, C. P., & Dice, J. F. (1989). A role for a 70-kilodalton heat shock protein in lysosomal degradation of intracellular proteins. *Science*, 246(4928), 382-385.
- Cook, C., & Petrucelli, L. (2009). A critical evaluation of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*

(BBA)-Molecular Basis of Disease, 1792(7), 664-675.

Cuervo, A. M., & Dice, J. F. (1996). A receptor for the selective uptake and degradation of proteins by lysosomes. *Science*, 273(5274), 501-503.

Cuervo, A. M., Dice, J. F., & Knecht, E. (1997). A population of rat liver lysosomes responsible for the selective uptake and degradation of cytosolic proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 272(9), 5606-5615.

Cuervo, A. M., Stefanis, L., Fredenburg, R., Lansbury, P. T., & Sulzer, D. (2004). Impaired degradation of mutant α -synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science*, 305(5688), 1292-1295.

De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535.

De Vos, K. J., & Hafezparast, M. (2017). Neurobiology of axonal transport defects in motor neuron diseases: opportunities for translational research?. *Neurobiology of disease*, 105, 283-299.

Falnikar, A., & Baas, P. W. (2009). Critical roles for microtubules in axonal development and disease. In *Cell Biology of the Axon* (pp. 47-64). Springer, Berlin, Heidelberg.

Dice, J.F. (2007). Chaperone-mediated autophagy. *Autophagy*; 3(4):295e9.

Freundt, E. C., Maynard, N., Clancy, E. K., Roy, S., Bousset, L., Sourigues, Y., ... & Brahic, M. (2012). Neuron-to-neuron transmission of α -synuclein fibrils through axonal transport. *Annals of neurology*, 72(4), 517-524.

Gao, H. M., & Hong, J. S. (2008). Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends in immunology*, 29(8), 357-365.

Giasson, B. I., & Lee, V. M. Y. (2003). Are ubiquitination pathways central to Parkinson's disease?. *Cell*, 114(1), 1-8.

Goldberg, A. L., Elledge, S. J., & Harper, J. W. (2001). The cellular chamber of doom. *Scientific American*, 284(1), 68-73.

Hirokawa, N. (1994). The neuronal cytoskeleton: roles in neuronal morphogenesis and organelle transport. *Progress in clinical and biological research*, 390, 117.

Hirokawa, N., Funakoshi, S. T., & Takeda, S. (1997). Slow axonal transport: the subunit transport model. *Trends in cell biology*, 7(10), 384-388.

Hirokawa, N. (1998). Kinesin and dynein superfamily proteins and the mechanism of organelle transport. *Science*, 279(5350), 519-526.

Hirokawa, N., & Noda, Y. (2008). Intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: structure, function, and dynamics. *Physiological reviews*, 88(3), 1089-1118.

Irwin, D. J., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2013). Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(9), 626.

Jakes, R., Spillantini, M. G., & Goedert, M. (1994). Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS letters*, 345(1), 27-32.

Jensen, P. H., Nielsen, M. S., Jakes, R., Dotti, C. G., & Goedert, M. (1998). Binding of α -synuclein to brain vesicles is abolished by familial Parkinson's disease mutation. *Journal of Biological Chemistry*, 273(41), 26292-26294.

Jensen, P. H., Li, J. Y., Dahlström, A., & Dotti, C. G. (1999). Axonal transport of synucleins is mediated by all rate components. *European Journal of Neuroscience*, 11(10), 3369-3376.

Jo, E., Fuller, N., Rand, R. P., St George-Hyslop, P., & Fraser, P. E. (2002). Defective membrane interactions of familial Parkinson's disease mutant A30P α -synuclein. *Journal of molecular biology*, 315(4), 799-807.

Kim, H. J. (2013). Alpha-Synuclein expression in patients with Parkinson's disease: a clinician's perspective. *Experimental neurobiology*, 22(2), 77-83.

Kahle, P. J., Neumann, M., Ozmen, L., Müller, V., Jacobsen, H., Schindzielorz, A., ... & Kremmer, E. (2000). Subcellular localization of wild-type and Parkinson's disease-associated mutant α -synuclein in human and transgenic mouse brain. *Journal of Neuroscience*, 20(17), 6365-6373.

Majeski, A. E., & Dice, J. F. (2004). Mechanisms of chaperone-mediated autophagy. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(12), 2435-2444.

Marques, O., & Outeiro, T. F. (2012). Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death. *Cell death & disease*, 3(7), e350.

Millecamps, S., & Julien, J. P. (2013). Axonal transport deficits and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(3), 161.

Morfini, G., et al. (2012). Axonal transport. In: Brady, S.T., et al. (Eds.), *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology*. Elsevier, Boston, pp. 146-164.

Okochi, M., Walter, J., Koyama, A., Nakajo, S., Baba, M., Iwatsubo, T., ... & Haass, C. (2000). Constitutive phosphorylation of the Parkinson's disease associated α -synuclein. *Journal of Biological Chemistry*, 275(1), 390-397.

Olanow, C. W., Stern, M. B., & Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72(21 Supplement 4), S1-S136.

Oueslati, A., Fournier, M., & Lashuel, H. A. (2010). Role of post-translational modifications in modulating the structure, function and toxicity of α -synuclein: implications for Parkinson's disease pathogenesis and therapies. In *Progress in brain research* (Vol. 183, pp. 115-145). Elsevier.

Paschal, B. M., Shpetner, H. S., & Vallee, R. B. (1987). MAP 1C is a microtubule-activated ATPase which translocates microtubules in vitro and has dynein-like properties. *The Journal of cell biology*, 105(3), 1273-1282.

Barrett, P. J., & Greenamyre, J. T. (2015). Post-translational modification of α -synuclein in Parkinson's disease. *Brain research*, 1628, 247-253.

Pronin, A. N., Morris, A. J., Surguchov, A., & Benovic, J. L. (2000). Synucleins are a novel class of substrates for G protein-coupled receptor kinases. *Journal of Biological Chemistry*, 275(34), 26515-26522.

Ramon y Cajal, S. (1928). R. M. May (trans.). *Degeneration and regeneration of the nervous system*. New York: Oxford Univ. Press.

Ritchie, C. M., & Thomas, P. J. (2012). Alpha-synuclein truncation and disease. *Health*, 4(11), 1167.

Roberts, A. J., Kon, T., Knight, P. J., Sutoh, K., & Burgess, S. A. (2013). Functions and mechanics of dynein motor proteins. *Nature reviews Molecular cell biology*, 14(11), 713.

Roy, S. (2009). The paradoxical cell biology of α -Synucle. In *Cell Biology of the Axon* (pp. 382-400). Springer, Berlin, Heidelberg.

Shah, J. V., & Cleveland, D. W. (2002). Slow axonal transport: fast motors in the slow lane. *Current opinion in cell biology*, 14(1), 58-62.

Sohal, R. S., & Orr, W. C. (2012). The redox stress hypothesis of aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(3), 539-555.

Stepanova, T., Slemmer, J., Hoogenraad, C. C., Lansbergen, G., Dortland, B., De Zeeuw, C. I., ... & Galjart, N. (2003). Visualization of microtubule growth in cultured neurons via the use of EB3-GFP (end-binding protein 3-green fluorescent protein). *Journal of Neuroscience*, 23(7), 2655-2664.

Stojkowska, I., Krainc, D., & Mazzulli, J. R. (2018). Molecular mechanisms of α -synuclein and GBA1 in Parkinson's disease. *Cell and tissue research*, 373(1), 51-60.

Tang, Y., Das, U., Scott, D. A., & Roy, S. (2012). The slow axonal transport of alpha-synuclein—mechanistic commonalities amongst diverse cytosolic cargoes. *Cytoskeleton*, 69(7), 506-513.

Ueda, K., Fukushima, H., Masliah, E., Xia, Y., Iwai, A., Yoshimoto, M., ... & Saitoh, T. (1993). Molecular cloning of cDNA encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(23), 11282-11286.

Ulmer, T. S., Bax, A., Cole, N. B., & Nussbaum, R. L. (2005). Structure and dynamics of micelle-bound human α -synuclein. *Journal of Biological Chemistry*, 280(10), 9595-9603.

Vekrellis, K., Xilouri, M., Emmanouilidou, E., Rideout, H. J., & Stefanis, L. (2011). Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 10(11), 1015-1025.

Wang, L., Ho, C. L., Sun, D., Liem, R. K., & Brown, A. (2000). Rapid movement of axonal neurofilaments interrupted by prolonged pauses. *Nature cell biology*, 2(3), 137.

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1539422968

Received/Geliş 13.10.2018
 Accepted/Kabul 25.10.2018
 JNBS, 2019, 6(1):67-69

Yusuf Ezel Yıldırım: <https://orcid.org/0000-0001-9089-069X>
 Engin Sert: <https://orcid.org/0000-0002-9608-7424>
 Pınar Çetinay Aydın: <https://orcid.org/0000-0002-1606-2724>
 Tonguç Demir Berkol: <http://orcid.org/0000-0003-4341-6826>
 Sevilay Kunt: <https://orcid.org/0000-0003-1171-3738>

TWO CASES OF SCHIZOPHRENIA; THE RELATIONSHIP BETWEEN CAVUM SEPTUM PELLUCIDUM AND CLINICAL COURSE

İKİ ŞİZOFRENİ VAKASI; KLİNİK GİDİŞ İLE CAVUM SEPTUM PELLUCIDUM İLİŞKİSİ

Yusuf Ezel Yıldırım¹, Engin Sert¹, Pınar Çetinay Aydın¹, Tonguç Demir Berkol^{1*}, Sevilay Kunt¹

Abstract

Septum pellucidum, which forms the medial wall of the lateral ventricles, consists of two laminates. Cavum septum pellucidum (CSP) is defined when there is a space between these laminae. In some MRI studies have shown a higher rate of large CSP in patients with schizophrenia than in normal subjects. Looking at the literature on psychiatric disorders, CSP has been shown to be most associated with schizophrenia. Large CSP supports the neurodevelopmental model, which is one of the etiological explanations of schizophrenia. In our study, two patients with a diagnosis of CSP are mentioned. One of our patients is a first episode of schizophrenia, and the other one chronic schizophrenia patient with a history of multi-drug resistance. The first episode of schizophrenia is consistent with the information available in the literature in terms of the severity of symptoms, weak-response to treatment, and insufficiency of neuropsychological tests. The apparent deficit of the chronic schizophrenia patient suggests that CSP has a neurodevelopmental model in the etiology of schizophrenia, as well as the duration of the disease and non-compliance with treatment. There is no study in the literature comparing the response to treatment with large CSP in schizophrenia. It is thought that investigation of response to treatment in future studies is important for demonstrating the effects of neurodevelopmental model on the treatment of psychiatric disorders.

Keywords: cavum septum pellucidum; schizophrenia; neurodevelopmental model

¹Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Bakırköy, İstanbul, Türkiye

*Corresponding author: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Bakırköy E-mail: tberkol@gmail.com

Öz

Lateral ventriküllerin medial duvarını oluşturan septum pellucidum iki laminadan oluşmaktadır. Bu laminalar arasında boşluk oluştuğunda Cavum septum pellucidum (CSP) olarak tanımlanmaktadır. Bazı MR çalışmalarında, şizofreni tanılı hastalarda normal kişilerden daha yüksek oranda geniş CSP saptanmıştır. Psikiyatrik bozukluklarla ilgili literatüre bakıldığında CSP'un en çok şizofreni ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Geniş CSP şizofreninin etiyolojik açıklamalarından biri olan nörogelişimsel modeli desteklemektedir. Çalışmamızda CSP tanısı olan iki olgudan bahsedilmektedir. Hastalarımızdan biri ilk episod şizofreni olup, diğeri geçmişte çok ilaca direnç öyküsü olan bir kronik şizofreni hastasıdır. İlk episod şizofreni olgumuzun belirtilerin şiddeti, tedaviye yanıtı ve nöropsikolojik testlerdeki yetersizlik açısından literatürde mevcut olan bilgilerle uyumaktadır. Kronik şizofreni olgumuzun yıkımının belirgin olması hastalık süresi ve tedavi uyumsuzluğunun yanında CSP'nin şizofreninin etiyolojisindeki nörogelişimsel modeli düşündürmektedir. Şizofrenide geniş CSP ile literatürde tedaviye yanıtın karşılaştırıldığı bir araştırmaya rastlanmamıştır. İlerideki araştırmalarda tedaviye yanıtın araştırılması nörogelişimsel modelin psikiyatrik bozuklukların tedavisindeki etkilerinin gösterilebilmesi için önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: cavum septum pellucidum; şizofreni; nörogelişimsel model

1. Introduction

The septum pellucidum, a component of the limbic system, is a thin plate of two laminae that forms the medial walls of the lateral ventricles. The SP closes within one month of birth in 15% of subjects and within 6 months in 85% of subjects (Shaw & Alvord, 1969). When these laminae fail to fuse, they form a cavity known as cavum septum pellucidum (CSP) (Sarwar, 1989). CSP, a space between the two leaflets of the septi pellucidi, is thought to be a neurodevelopmental anomaly, and its presence may be consistent with neurodevelopmental theories of schizophrenia. This structure is closely linked developmentally to the limbic system, which has been implicated in the etiology of the disorder (Flashman et al., 2007). Magnetic resonance imaging (MRI) studies have reported a variety of brain abnormalities in association with schizophrenia. Patients with schizophrenia have been found to have significant abnormalities in midline brain regions such as the corpus callosum, septum pellucidum and cerebellar vermis (Srivastava et al., 2015). A meta-analysis studying CSP in schizophrenia spectrum disorders (SSD) revealed that normal variations in small-sized CSPs were not related to SSD, whereas a large CSP tended to be a risk factor. These include a higher incidence of cavum septum pellucidum (CSP), which is consistent with a neurodevelopmental model for this disorder (Trzesniak et al., 2011). The presence of CSP in patients with schizophrenia has been noted significantly more frequent than healthy controls in female patients, male patients, chronic patients, first episode patients, as well as childhood onset schizophrenia. However, several other studies including recent ones have not found a significant difference in frequency of CSP between patients with schizophrenia and healthy controls (Khanra, 2016).

Case 1: First episode schizophrenia

37-year-old male patient, university graduate, unmarried, not working. According to the complaints of the patient himself, his neighbors changed his thoughts and prevented him from getting married. According to the patient's relative, he had suspiciousness, autism and lack of communication.

On the mental status examination of the patient, our findings include; decreased self-care, decreased quantity

of speech and poverty of thought. Affective expression was restricted. In the thought process, loosening of associations, referential and persecutory delusions, thought withdrawal and thought broadcasting were revealed. The patient had psychomotor retardation and avolition. There was serious impairment in the social and occupational functioning of the patient. There was no insight into his disease. Psychiatric evaluation revealed diagnosis of schizophrenia. Cranial MR imaging of the patient has shown CSP. On the neuropsychological assessment, a mild frontal-type memory deficit was detected. The clozapine 250 mg/day dose significantly reduced the psychotic symptoms, after which he gained insight into his disease.

Case 2: Chronic Schizophrenia

56 years old male patient, primary school graduate, married, retired. According to the relative of the patient his complaints include talking to himself, nervousness, aggression and skepticism. He has 13 years of disease history and had multiple hospitalizations. A patient with poor drug compliance was admitted to our clinic due to treatment rejection and homicide risk.

On the mental status examination of the patient, our findings include; decreased self-care, increased the quantity of speech, disorganized speech. Restricted affect was observed. In the thought process, loosening of associations was found. In the content of thought, persecutory delusions were detected. The patient had disorganized behavior. There was no insight into his disease. Psychiatric evaluation revealed diagnosis of schizophrenia. Cranial MR imaging of the patient revealed CSP. Haloperidol Decanoate 200 mg / month was started due to treatment response from haloperidol. The patient's psychotic symptoms have improved. He gained insight into his disease.

2. Discussion

CSP as being present if it is identified on at least one MRI slice (about 1 mm to 1.5 mm thick), and considering a CSP abnormally large if it is greater than or equal to 6 mm in size. Patients with an abnormally large CSP demonstrated poorer performance on measures of verbal

learning and memory than patients with smaller CSP. Among patients, CSP length was significantly correlated with negative symptoms, verbal learning, and sentence comprehension (Flashman et al., 2007). In both of our cases, CSP was detected and the dimensions of CSP were not reported by our hospital radiology. Late response to treatment in Case 1, switching to clozapine treatment, the presence of negative symptoms, and the impairment detected in neuropsychological tests may be associated with this condition. The chronic course of schizophrenia in Case 2 appears as a correlate with studies indicating that degree of CSP association between in male chronic schizophrenic patients (Kwon et al., 1998). On the other hand a recent longitudinal study reported that CSP length increased at a higher rate in FEP patients, which may explain the higher prevalence of CSP in chronic cases (Trzesniak et al., 2012), whereas increased CSP length in patients may be caused by the effects of antipsychotics or the duration of illness (Ho et al., 2011; Liu et al., 2017). This may help us to explain the occurrence of CSP both in the first episode episode and in the chronic schizophrenic patient.

3. Conclusion

The severity of symptoms of our first episode schizophrenia patients, the lack of response to treatment, and the poor performance of neuropsychological tests are consistent with the information available in the literature. The significant destruction of our chronic schizophrenic cases suggests the neurodevelopmental model of CSP in the etiology of schizophrenia as well as disease duration and treatment non-compliance. There was no study comparing the response to treatment in schizophrenic patients with large CSP in the literature. The research of the response to treatment in future studies is thought to be important for showing the effects of the neurodevelopmental model on the treatment of psychiatric disorders.

References

- Flashman, L.A., Roth, R.M., Pixley, H.S., Cleavinger, H.B., McAllister, T.W., Vidaver, R., et al. (2007) Cavum septum pellucidum in schizophrenia: clinical and neuropsychological correlates. *Psychiatry Res.* Feb 28;154(2):147-55.
- Ho, B.C., Andreasen, N.C., Ziebell, S., Pierson, R., Magnotta, V. (2011) Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* ; 68: 128-137. pmid:21300943
- Khanra, S., Srivastava, N. K., Chail, V., & Khess, C. R. J. (2016). Prevalence and Characteristics of Cavum Septum Pellucidum in Schizophrenia: A 16 Slice Computed Tomography Study. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 38(5), 455-459. <http://doi.org/10.4103/0253-7176.191381>
- Kwon, J.S., Shenton, M.E., Hirayasu, Y., Salisbury, D.F., Fischer, I.A., Dickey, C.C., et al. (1998) MRI Study of Cavum Septi Pellucidi in Schizophrenia, Affective Disorder, and Schizotypal Personality Disorder. *The American journal of psychiatry*;155(4):509-515.
- Liu, H., Li, L., Shen, L., Wang, X., Hou, Y., Zhao, Z., et al. (2017) Cavum septum pellucidum and first-episode psychosis: A meta-analysis. *van Amelsvoort T, ed. PLoS ONE.* ;12(5):e0177715.
- Trzesniak, C., Oliveira, I.R., Kempton, M.J., Galvão-de Almeida, A., Chagas, M.H., Ferrari, M.C., et al. (2011) Are cavum septum pellucidum abnormalities more common in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* Jan;125(1):1-12. doi: 10.1016/j.schres.2010.09.016.
- Trzesniak, C., Schaufelberger, M.S., Duran, F.L., Santos, L.C., Rosa,

P.G., McGuire, P.K., et al. (2012) Longitudinal follow-up of cavum septum pellucidum and adhesio interthalamica alterations in first-episode psychosis: a population-based MRI study. *Psychol Med.*;42: 2523-2534. pmid:22717008

Sarwar, M., (1989) The septum pellucidum: normal and abnormal. *Am. J. Neuroradiol.* 10 (5), 989-1005.

Shaw, C.M., Alvord, E.C Jr. (1969) Cava septi pellucidi et vergae: their normal and pathological states. *Brain.*;92: 213-223. pmid:5774029

Srivastava, N.K., Khanra, S., Chail, V., Khess, C.R. (2015), Clinical correlates of enlarged cavum septum pellucidum in schizophrenia: A revisit through computed tomography. *Asian J. Psychiatry*

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1532600115

Received/Geliş 26.07.2018
 Accepted/Kabul 26.11.2018
 JNBS, 2019, 6(1):70-72

Eyad al Nemer: <https://orcid.org/0000-0001-9646-902X>
 Bandr Mzahim: <https://orcid.org/0000-0002-7392-4138>
 Sharafaldeen Bin Nafisah: <https://orcid.org/0000-0002-7572-2556>

VARENICLINE SEIZURE: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

VARENIKLIN NÖBETİ: VAKA RAPORU VE LİTERATÜR DERLEMESİ

Eyad al Nemer¹, Bandr Mzahim¹, Sharafaldeen Bin Nafisah^{1*}

Abstract

Varenicline emerged as an efficient smoking cessation medication. However, little is known about its association with seizures. Here, we report a case of a young male who suffered a seizure on the day of the last dose of the suggested drug regimen. We argue that the Varenicline seizure was a result of withdrawal rather than a side effect. We therefore discuss several clinical, legal and legislative implications toward the drug prescription and dispensing.

Keywords: varenicline seizure; varenicline withdrawal

Öz

Vareniklin, etkili bir sigara bırakma ilacı olarak ortaya çıkmıştır. Ancak, nöbetlerle ilişkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu çalışmada önerilen ilaç dozajının son doz gününde nöbet geçiren genç bir erkek olguyu sunuyoruz. Vareniklin nöbetinin yan etkiden ziyade ilacın geri çekilmesi sonucu olduğunu düşünüyoruz. Bu nedenle, ilaç reçetesi ve dağıtımına ilişkin çeşitli klinik, yasal uygulamaları tartışıyoruz.

Anahtar Kelimeler: vareniklin nöbeti; vareniklin geri çekilmesi

¹Emergency Department-King Fahd Medical City, Riyadh, Saudi Arabia

*Corresponding Author: Emergency Department-King Fahd Medical City 11375 Riyadh Saudi Arabia 395529 E-mail: Dr.Sharafaldeen@yahoo.com Mobile: +966544443187

1. Introduction

In an era of self-awareness and empowerment, several medications helped smokers quit smoking. Varenicline emerged as an efficient smoking cessation medication, especially for relapsing prevention (Kaur et al. 2009). On a molecular level, it works as a partial agonist and antagonist agent, targeting dopamine activity, responsible for cravings and symptoms of nicotine withdrawal (Oncken et al. 2006, Coe et al. 2005). Moreover, Varenicline had an upper hand on the long-term cessation when compared to Bupropion; another commonly used smoking cessation medication (Cahill et al. 2016). However, little is known about Varenicline's association with seizures and hence several clinical, legal and legislative implications need to be elucidated. Here, we will report on a case of a young male who suffered seizure on the day of the last dose of the suggested drug regimen.

2. Case presentation

2.1. Patient information

A 26-year-old male, used to smoke a pack per day, for 10 years. He used the Varenicline regimen that is based on intake of 0.5 mg twice daily for 14 days, then 1 mg once daily for 28 days. He was brought to the emergency department after he had a first time witnessed seizure while driving. The seizure happened after he completed the first course of 0.5 mg Varenicline in a 14-day period. The dosing regimen for the drug was based on the direction of a general practitioner (GP) and was against the drug leaflet instruction.

The patient used the morning dose between 8-10 am and then suffered seizure at 6 PM, before using the second evening dose. However, the patient confirmed that he was not using the drug in a fixed interval; instead it was twice daily, with variable intervals.

The patient had no past medical history of epilepsy or childhood febrile seizures. There was no history of drug use or abuse, epileptogenic herbal or any other medication beside the Varenicline. He stopped smoking when he started to use Varenicline.

2.2. Clinical findings

His seizure commenced as a brief staring followed by a lower right limb jerky movement that became a generalized clonic seizure; it lasted for three minutes. His seizure was witnessed by a relative; an emergency physician; who was with the patient in the same car. The patient then regained consciousness with no post-ictal confusion or sleepiness. No prodromal symptoms. Upon arrival at the Emergency Department (ED) his Glasgow Coma Scale was 15/15 his pupils were reactive and a full neurological examination was normal.

2.3. Diagnostic assessment

His Blood glucose and his electrocardiograph (ECG) were normal. His basic lab results were all within normal range,

including complete blood count and electrolytes panel. The Computed Tomography (CT) brain scan revealed no intracranial insult and was within normal range.

2.4. Therapeutic interventions

The patient was observed for four hours during the ED stay with no recurrence noted and was advised to return to the ED if another seizure occurred.

2.5. Follow up and outcomes

A telephonic follow up was after 18 months, and revealed that the patient was in good health, and the seizure did not recur.

We utilized the Naranjo nomogram (Naranjo et al. 1981) to determine whether the seizure was actually attributed to the drug being studied; rather than other confounders. The patient's total score was six, signifying that our patient's seizure was probably related to the drug Varenicline. Table (1) illustrates the Naranjo nomogram score for our patient.

Table 1: The Naranjo nomogram probability scale for Varenicline seizure.

Item	Our patient	Interpretation
Are there previous conclusive reports on this reaction?	Yes	+1
Did the adverse event appear after the suspected drug was given?	Yes	+2
Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was given?	Yes	+1
Did the adverse reaction appear when the drug was readministered?	Not done	0
Are there alternative causes that could have caused the reaction?	No	+2
Did the reaction reappear when a placebo was given?	Not done	0
Was the drug detected in any body fluid or toxic concentrations?	Not done	0
Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	No	0
Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	Not done	0
Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	No	0
Total score		6

3. Discussion

Because the medication is renally eliminated in approximately 24 hours, (Faessel et al. 2006) this raises a question of whether the seizure was a withdrawal symptom rather than a side effect. In a support of a withdrawal theory, one patient suffered a seizure during the phase of dose reduction from 2 mg to 1 mg per day (Serafini et al. 2010). In addition, the variability in the timing of each dose may in fact support the previous notion in the case of our patient. Aligning with that; neither the previous patient nor our patient suffered seizures after the cessation of medication during follow up.

From another perspective; the Varenicline regimen failure and hence the abrupt cessation was noted due to nausea. This is the most common and earliest side effect and hence, further explains why most seizures, noted during the first month of treatment (Oncken et al. 2006). On the whole we support the notion that Varenicline seizures are a withdrawal symptom rather than a side effect.

In addition, a history of seizures were noted as a risk factor based on the drug manufacturer's website <https://www.chantix.com/support-for-taking-chantix/chantix-savings#important-safety-information>. However, our patient neither had a history, nor family history of seizures and he was not sleep deprived and was not using any other medications. The fixed-dosing regimen that our patient followed may seem a risk for a seizure, nonetheless, seizures were reported by the manufacturer despite their suggested gradual regimen. From the literature review, we were unable to infer risk factors that are prone to develop seizures. Therefore, all users are at risk and should be cautioned. Further studies are suggested.

From a legal perspective; patients with epilepsy are prohibited from driving based on several countries' legislation. Similarly, it should be stated clearly that driving should be prohibited during the Varenicline withdrawal phase, whether at the end of the regimen or during dose reduction. This prohibition should also advocate those operating risky professions, like pilots and also those performing risky activities like diving. We believe, this is the healthcare provider's responsibility to caution users, whether primary physicians or pharmacist as the drug is sold over the counter.

In conclusion, despite the glamorous efficiency of Varenicline, it possesses a risk of seizure. Healthcare providers should convey information of the risk to patients during smoking cessation counseling. Patients at risk during dose reduction and medication cessation should not drive or engage in risky activities. Those working crucial safety occupations like pilots should be strictly off Varenicline and preferably during the whole course of treatment.

The case report has written in an anonymous characteristic, hence, detailed information about the patient was removed.

We declare no conflict of interest.

References

- Cahill K., Lindson-Hawley N., Thomas K.H., Fanshawe T.R., Lancaster T. (2016). Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 5. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub7.
- Coe J.W., Brooks P.R., Wirtz M.C., Bashore C.G., Bianco K.E., Vetelino M.G., et al. (2005). 3,5-Bicyclic aryl piperidines: A novel class of $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptor partial agonists for smoking cessation. *Bioorg Med Chem Lett.* 15, 4889-97.
- Faessel H.M., Smith B.J., Gibbs M.A., Gobey J.S., Clark D.J., Burstein A.H. (2006). Single-dose pharmacokinetics of varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers and nonsmokers. *J Clin Pharmacol* 46, 991-998. doi:10.1177/ 0091270006290669 Bottom of Form444324
- Kaur, K., Kaushal, S., & Chopra, S. C. (2009). Varenicline for smoking cessation: A review of the literature. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 70, 35-54. <http://doi.org/10.1016/j.curtheres.02.004>
- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., ... & Greenblatt, D. J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30(2), 239-245.
- Oncken C., Gonzales D, Nides M, et al. (2006). Efficacy and Safety of the Novel Selective
- Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, Varenicline, for Smoking Cessation. *Arch Intern Med.* 166, 1571-1577. doi:10.1001/archinte.166.15.1571
- Serafini A., Crespel A., Velizara R., Gelisse P. (2010). Varenicline-induced grand mal seizure. *Epileptic Disorders.* 12, 338. doi:10.1684/epd.2010.0339

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1542657316

Received/Geliş 19.11.2018
 Accepted/Kabul 25.12.2018
 JNBS, 2019, 6(1):73-75

Fatih Dağdelen: <http://orcid.org/0000-0002-0663-7497>

SYDENHAM KOREANIN AYRICI TANI VE TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SYDENHAM'S CHOREA: A CASE REPORT

Fatih Dağdelen*

Öz

Sydenham koreası ani, istemsiz, aritmik, koreik ve amaçsız hareketlerle karakterize otoimmün kökenli santral sinir sistemi hastalığıdır. Korenin sık görülen nedenlerinden olup, grup A streptokokkal tonsillo farenjitin non-süpüratif sekelidir. Sydenham koreası 1992 modifiye Jones kriterlerine göre akut romatizmal ateşin major kriterlerindendir ve tanı için yeterlidir. Olgu sunumunda çocuk psikiyatrisi kliniğine istemsiz kasılmaları, emosyonel değişiklikleri nedeniyle başvuran 11 yaşındaki kız hasta çocuk nöroloji konsültasyonu ile birlikte Sydenham koreası tanısı almış, belirtileri haloperidol ve valproat tedavisiyle gerileme göstermiştir. Çalışmanın amacı çocuk psikiyatri polikliniğine başvuran sydenham korea'lı vakanın ayırıcı tanı ve tedavisinde duygudurum ve tik bozuklukları açısından benzerliklerin gösterilmesi, benzer bir vakada yardımcı kaynak olabilmesidir.

Anahtar Kelimeler: sydenham korea; tik bozuklukları; duygudurum bozuklukları

Abstract

Sydenham's chorea is a Immune-mediated disorder of the central nervous system characterized by sudden, involuntary, arrhythmic, choreic, and purposeless movements. It is a nonsuppurative sequel of group A streptococcal tonsillo pharyngitis, which is known to be a common cause of chorea. According to the 1992 modified Jones criteria, acute rheumatic fever is a major criterion and is sufficient evidence on which to base a diagnosis. In this case report, an 11-year-old girl was admitted to the child and adolescent psychiatry clinic with involuntary contractions and emotional changes and was diagnosed with Sydenham's chorea with neurological consultation and his symptoms regressed with haloperidol and valproate therapy. The aim of the study is to show the similarities in terms of mood and tic disorders in the differential diagnosis and treatment of sydenham chorea case who applied to child psychiatry clinic, can be an auxiliary source in a similar case.

Keywords: sydenham's chorea; tic disorders; mood disorders

*Tekirdag Public Hospital Child And Adolescent Psychiatry Department, Tekirdag

*Corresponding author: Tekirdag Public Hospital Child And Adolescent Psychiatry Department. E-mail: dagdelen19@hotmail.com

1. Giriş

Grup A beta hemolitik *Streptococcus pyogenes* (GABHS) enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen otoimmün kökenli merkezi sinir sistemi bozuklukları arasında Sydenham koreası ve streptokoksik enfeksiyonlarla ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk (PANDAS) görülmektedir (Dajani, 1992). Sydenham koresi, akut romatizmal ateşin (ARA) yüz ve ekstremitelerde istemsiz kasılmalar, obsessif kompulsif belirtiler, hiperaktivite ve emosyonel labiliteden oluşan nörolojik sekeli olarak bilinir (Swedo vd., 2009; Gordon, 2009). Genellikle grup A beta hemolitik streptokok'un (GABHS) neden olduğu tonsillofarenjit/ farenjitten 1 ila 6 ay sonra ortaya çıkmaktadır (Gordon, 2009; Weiner, 2007). Çalışmanın amacı çocuk ve ergen psikiyatri kliniğine başvuran sydenham korea'lı vakanın ayrıntı tanı ve tedavisinde duygudurum bozukluğu ve tik bozuklukları açısından benzerliklerin gösterilmesi, benzer bir vakada yardımcı kaynak olabilesidir.

2. Olgu

11 yaşında kız hasta, 2 haftadır el ve/veya kolda istemsiz kasılmalar, konuşma hızında artma, 3 gündür uyuyamama, gece ağlayarak gezinme şikayetleri ile çocuk ve ergen psikiyatri kliniğine annesi refakatinde başvurdu. Anneden alınan bilgiye göre şikayetlerin başlaması hastanın su içerken bardağın elinden düşürmesi ile başladı. Muayene sırasında üst ekstremitelerde istemsiz kasılma, yürüyüşte bozulma, hızlı konuşma, uykuya meyil, konuya odaklanamama, anlamsız gülme gözlemlendi. Üst ekstremitedeki istemsiz kasılmalar tik bozukluğunu düşündürürken, hastanın emosyonel değişiklikleri duygudurum bozukluğunu da akla getiriyordu. Hastaya sabah, öğle ve akşam 0,5 mg haloperidol solusyon başlandı. 2 gün sonra hastanın kasılmalarında ve konuşma hızında azalma olduğu gözlemlendi, gece uykusunun düzelmediği öğrenildi. Haloperidol sabah, öğle ve akşam 0,5 mg devam edildi ancak duygudurum bozukluğu açısından da valproik asit sabah ve akşam 200 ml solusyon eklendi. Valproat ve haloperidol tedavisinin 1.haftasının sonunda kasılmalarında ve konuşma hızında gerileme, uykularında düzelmeye olduğu gözlemlenince de yeterli olmadığı düşünüldü. Bu dönemde hastanın gündüz idrar kaçırmaları başladı. Bununla birlikte çocuk nöroloji konsültasyonu organik patoloji ekartasyonu açısından önerildi. Çocuk nöroloji tarafından klinik bulguları ile hastaya Sydenham korea tanısı konuldu ve haloperidol tedavisi devam edildi. Valproik asit 500 mg sabah ve akşam olarak değiştirildi. İki ay sonraki kontrolünde yakınmalarının tamamen düzeldiği görüldü. Hastanın bilinen kardiyolojik semptomu olmamasına rağmen kardiyak tutulumunun olduğu belirlendi. Üç haftada bir benzatin penisilin profilaksisine devam edilen hasta çocuk nöroloji, çocuk kardiyoloji ve bölümümüz tarafından takip edilmektedir.

3. Tartışma

Sydenham koreası duyarlı kişilerde GABHS'lara karşı

gelişen immun reaksiyonlar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir, beta hemolitik antijenler ile eklemler, kalp ve beyindeki antijenlerin çapraz reaksiyonu immun antikorların tetiğini çekmektedir (Cruse, 2007; Jummani & Okun, 2001). Sydenham koreası genellikle 5-15 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir ve yapılan çalışmalarda her yaşta kız cinsiyette daha sık olduğu gösterilmiştir (Loiselle vd., 2001; Faustino vd., 2003). Korenin ortaya çıkması için geçen latent periyod 1-6 ay gibi uzun bir süre olduğundan genellikle ARA'nın diğer bulguları ile birlikte görülmemektedir. Olgunun bilinen ARA tanısı yoktu fakat kardiyolojik muayene sonucunda kalp tutulumunun olduğu belirlendi.

Hastalardaki ilk yakınma genellikle konuşmada ve yürümede bozulma, elindekileri düşürme, el yazısında bozulma ve beceriksizliktir (ayakkabı bağlayamama, düşme ilikleyememe gibi). Sıklıkla emosyonel labilite eşlik eder. İlerleyen günlerde kas güçsüzlüğü ile birlikte ekstremitelerde birdenbire başlayan istem dışı, amaçsız, kontrolsüz ve düzensiz hareketler başlar (Swedo, 1994; Genel, 2002). Bu hareketler dört ekstremitede ortaya çıkabilir veya vücudun bir tarafında (hemikore) görülebilir. İstemsiz hareketler uykuda kaybolurken, emosyonel değişiklikler ile artış göstermektedir (Lin vd., 2006).

Streptokokkal enfeksiyonlardan sonra sadece kore değil, tikler, davranış bozuklukları ve distonide görülebilmektedir. Obsesif kompulsif bozukluk, anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, davranış bozuklukları, uyku bozuklukları ve PANDAS şimdiye kadar tanımlanan durumlardandır (Kılıç vd., 2007). Bazen bu ilişkili durumlar hastalarda her zaman kesin olarak tanımlanamamaktadır, ancak romatizmal ateş tanısı alan hastalarda kore bulunmasa bile psikiyatrik bozuklukların daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (Maia, 2005). Ayrıca birinci derece akrabalarında hareket ve emosyonel bozukluk bulunanların prevalansı daha sıktır, bu durumun genetik predispozan zeminde çevresel ve nörokimyasal tetikleyiciler ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (Dale vd., 2004; Swedo, 2002). Sydenham koreası ve PANDAS birbiri ile sık karışan iki farklı otoimmün antitedir (vanToorn vd., 2004).

Sydenham koreasının nedeni; bazal ganglialarda D2 dopamin reseptörlerine karşı gelişen sekonder immun reaktivitedir. Bu hastalarda otoreaktif anti-bazal ganglia antikor pozitifliği ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile bazal ganglionlarda tutulum gösterilmiştir (Dale vd., 2001; Saygı vd., 2011). Özellikle kaudat nükleustaki dopaminerjik nöronlara karşı IgG ve IgM antikorların saptanması bu hipotezi desteklemektedir (Church vd., 2003). Bununla birlikte bazal ganglialardaki GABA ve asetilkolin miktarı azalırken, dopaminerjik aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Bu durum tedavide faydalı olan haloperidol ve valproik asit etki mekanizmalarını da açıklamaktadır (Genel, 2002).

MRI ile bazal ganglion volumünde artış, özellikle kaudat nükleusta ve putamendenöronal hasarın ve Proton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi ile perfüzyon bozukluklarının (hem hipo-hem hiperperfüzyonpaterni olabilir) gösterilmesidir (Castillo vd., 1999; Citak vd., 2004). Pozitron emisyon

tomografisi hastalığın aktif fazındaki kaudat nukleus ve putamendeki metabolik değişiklikleri gösterir, bununla birlikte bulgular düzeldiğinde normale dönmektedir (Aron, 2005).

Sydenham koreası hafif olan hastaların çoğu tedavisiz iyileşmektedir (Carapetis, 2005). Orta ve ağır düzey koreiform hareketlerin tedavisinde valproik asit gibi duygudurum düzenleyici etkisi olan antikonvülsanlar ve haloperidol gibi nöroleptikler yararlı olabilir. Genel ve arkadaşlarının (Genel, 2002) yaptığı bir çalışmada, koreiform hareketler üzerinde valproik asit ve karbamazepinin etkisinin aynı olduğu ve ciddi ilaç yan etkisinin görülmediği bildirilmiştir. Karbamazepin, haloperidol ve valproik asitin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, koreiform hareketler üzerinde en dikkat çekici düzelmenin valproik asitle olduğu ve ilaç yan etkisi görülmediği, karbamazepinin ilaç yan etkisi olmadan düzelme sağladığı, en az klinik düzelmenin ise haloperidol ile görüldüğü bildirilmiştir (Peña vd., 2002). Olgumuzda tek başına haloperidol tedavisinin istemsiz kasılmalarda etkili olmuş ancak, valproik asit tedavisinin eklenmesinin ardından konuşma hızında belirgin azalma ve gece uykusunda hızlı iyileşme görülmüştür. Valproik asit tedavisine bağlı duygudurum belirtilerinde gerileme olduğu düşünülse de bu konuda ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sydenham koreasının immun-aracılı bir tablo olduğu düşünüldüğünde, kortikosteroidlerin, intravenöz immunoglobulin ve plazmaferezin de seçilmiş bazı vakalarda fayda sağladığı gösterilmiştir (Paz vd., 2006). Koresi bulunan hastalarda meydana gelebilecek enfeksiyonların ve potansiyel rekürrenslerin önlenmesi için antistreptokokkal antibiyotiklerin kullanılması gerekmektedir. Ayrıca bu hastalarda önleyici profilaksi tedavisi verilmelidir (Perlmutter vd., 1999).

Kaynaklar

- Aron, A. M. (2005). Sydenham's chorea: positron emission tomographic (PET) scan studies. *Journal of child neurology*, 20(10), 832-833.
- Carapetis, J. R., McDonald, M., & Wilson, N. J. (2005). Acute rheumatic fever. *The Lancet*, 366(9480), 155-168.
- Castillo, M., Kwok, L., & Arbelaez, A. (1999). Sydenham's chorea: MRI and proton spectroscopy. *Neuroradiology*, 41(12), 943-945.
- Church, A. J., Dale, R. C., Cardoso, F., Candler, P. M., Chapman, M. D., Allen, M. L., ... & Giovannoni, G. (2003). CSF and serum immune parameters in Sydenham's chorea: evidence of an autoimmune syndrome?. *Journal of neuroimmunology*, 136(1-2), 149-153.
- Citak, E. C., Gücüyener, K., Karabacak, N. I., Serdaroglu, A., Okuyaz, C., & Aydin, K. (2004). Functional brain imaging in Sydenham's chorea and streptococcal tic disorders. *Journal of child neurology*, 19(5), 387-390.
- Cruse R.P. (2007). Sydenham chorea. Up To Date Online Text. Available at: <http://www.uptodate.com>.
- Dajani, A. S. (1992). Special writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease of the council on cardiovascular disease in the young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, 1992, update. *JAMA*, 268, 2069-2073.
- Dale, R. C., Church, A. J., Cardoso, F., Goddard, E., Cox, T. C., Chong, W. K., ... & Giovannoni, G. (2001). Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 50(5), 588-595.
- Dale, R. C., Heyman, I., Surtees, R. A. H., Church, A. J., Giovannoni, G., Goodman, R., & Neville, B. G. R. (2004). Dyskinesias and associated psychiatric disorders following streptococcal infections. *Archives of disease in childhood*, 89(7), 604-610.
- Faustino, P. C., Terreri, M. T. R., da Rocha, A. J., Zappitelli, M. C., Lederman, H. M., & Hilário, M. O. E. (2003). Clinical, laboratory, psychiatric and magnetic resonance findings in patients with Sydenham chorea. *Neuroradiology*, 45(7), 456-462.
- Genel, F., Arslanoglu, S., Uran, N., & Saylan, B. (2002). Sydenham's chorea: clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain and Development*, 24(2), 73-76.
- Gordon, N. (2009). Sydenham's chorea, and its complications affecting the nervous system. *Brain and Development*, 31(1), 11-14.
- Jummani R., Okun M. (2001). Sydenham chorea. *ArchNeurol* 2001; 58: 311-3. [CrossRef]
- Kılıç, A., Ünüvar, E., Tatlı, B., Gökçe, M., Ömeroğlu, R. E., Oğuz, F., & Sidal, M. (2007). Neurologic and cardiac findings in children with Sydenham chorea. *Pediatric neurology*, 36(3), 159-164.
- Lin, W., Su, W., Lin, K., Huang, J., & Wang, H. (2006). Hemichorea as a presentation of acute rheumatic fever. *Chang Gung medical journal*, 29(6), 612.
- Loiselle, C. R., Singer, H. S., & Lombroso, P. J. (2001). Genetics of childhood disorders: XXXI. Autoimmune disorders, part 4: is Sydenham chorea an autoimmune disorder?. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(10), 1234-1236.
- Maia, D. P., Teixeira, A. L., Cunningham, M. C. Q., & Cardoso, F. (2005). Obsessive compulsive behavior, hyperactivity, and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology*, 64(10), 1799-1801.
- Paz, J. A., Silva, C. A., & Marques-Dias, M. J. (2006). Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatric neurology*, 34(4), 264-269.
- Peña, J., Mora, E., Cardozo, J., Molina, O., & Montiel, C. (2002). Comparison of the efficacy of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea: clinical follow-up of 18 patients. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 60(2B), 374-377.
- Perlmutter, S. J., Leitman, S. F., Garvey, M. A., Hamburger, S., Feldman, E., Leonard, H. L., & Swedo, S. E. (1999). Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *The Lancet*, 354(9185), 1153-1158.
- Saygi S., Olgaç A., Üçkardeş Y., Alehan F., Varan B. (2011). Acute disseminated encephalomyelitis associated with acute rheumatic fever. *Pediatr Neuro*, 44: 233-5. [CrossRef]
- Swedo S.E. (2002). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *MolPsychiatry* 7: 24-5. [CrossRef]
- Swedo, S. E. (1994). Sydenham's chorea: a model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *Jama*, 272(22), 1788-1791.
- Swedo, S. E., Leonard, H. L., Casey, B. J., Mannheim, G. B., Lenane, M. C., Rettew, D. C., & Schapiro, M. B. (1993). Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics*, 91(4), 706-713.
- Van Toorn, R., Weyers, H. H., & Schoeman, J. F. (2004). Distinguishing PANDAS from Sydenham's chorea: case report and review of the literature. *European Journal of Paediatric Neurology*, 8(4), 211-216.
- Weiner, S. G., & Normandin, P. A. (2007). Sydenham chorea: a case report and review of the literature. *Pediatric emergency care*, 23(1), 20-24.

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1548536820

Received/Geliş 26.01.2019
 Accepted/Kabul 05.03.2019
 JNBS, 2019, 6(1):76-79

Paul D. Loprinzi: <http://orcid.org/0000-0001-7711-4741>

THE EFFECTS OF EXERCISE ON DENDRITIC SPINE DENSITY: IMPLICATIONS FOR EXERCISE-INDUCED MEMORY ENHANCEMENT

EGZERSİZİN DENDRİTİK DİKENLERİN YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİ: EGZERSİZE BAĞLI BELLEK GELİŞTİRME UYGULAMALARI

Paul D. Loprinzi*

Abstract

The purpose of this brief review was to highlight the potential mediational role of dendritic spine morphology on the exercise-memory interaction. I first start out delineating the role of dendritic spine density on episodic memory function and then discuss mechanisms involved in spine density alteration. Following this, I discuss the effects that exercise has on dendritic spine density, including its underlying mechanisms. Ultimately, this discussion will provide us with greater insights on the mediating mechanisms through which exercise may influence episodic memory function.

Keywords: BDNF; cognition; long-term potentiation; synapse

Öz

Bu kısa derlemenin amacı, dendritik dikenlerin morfolojisinin egzersiz--bellek etkileşimi üzerine etkisini incelemektir. Bu bağlamda, öncelikle dendritik dikenlerin yoğunluğunun epizodik bellek üzerine etkisinin altı çizilecek, ardından dikenlerin yoğunluğundaki değişiklikler mekanizması ile ilgili tartışılacaktır. Bundan sonrasında, egzersizin altta yatan mekanizmaları ile birlikte dendritik dikenlerin yoğunluğu üzerindeki etkisi tartışılacaktır. Son olarak, tartışma egzersizin epizodik bellek kapasitesi üzerindeki aracı rolü hakkındaki bilgilerimizi arttırmamıza imkan sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: BDNF; biliş; uzun dönemli potansiyasyon; sinaps

¹Exercise & Memory Laboratory, Department of Health, Exercise Science and Recreation Management, The University of Mississippi, University, MS 38677, USA

*Corresponding author: Exercise & Memory Laboratory, Department of Health, Exercise Science and Recreation Management, The University of Mississippi, University, MS 38677, USA E-mail: pdloprin@olemiss.edu Phone: 662-915-5561 Fax: 662-915-5525

1. Introduction

Both acute and chronic exercise have been shown to enhance episodic memory (Frith, Sng, & Loprinzi, 2017; Haynes Iv, Frith, Sng, & Loprinzi, 2018; Loprinzi, Scott, Ikuta, Addoh, & Tucker, 2018; Sng, Frith, & Loprinzi, 2018), which is the retrieval of retrospective information from a spatio-temporal context (Tulving, 1983). We have previously discussed various mechanisms through which both acute and chronic exercise may subserve episodic memory (Loprinzi, 2018; Loprinzi, Edwards, & Frith, 2017; Loprinzi & Frith, 2018; Loprinzi, Ponce, & Frith, 2018). These include, for example, exercise-induced alterations in neurotrophic factors, hormones, and long-term potentiation. The present review extends this body of work by highlighting the role of exercise on synaptic plasticity, and specifically, dendritic spine density. This is of critical importance, as the brain's ability to retain information depends on the strength of existing synapses and on the appearance or elimination of dendritic spines (Fregozo & Vega, 2012; Kasai, Fukuda, Watanabe, Hayashi-Takagi, & Noguchi, 2010).

I first start out delineating the role of dendritic spine density on episodic memory function and then discuss mechanisms involved in spine density alteration. Following this, I discuss the effects that exercise has on dendritic spine density, including its underlying mechanisms. Ultimately, this discussion will provide us with greater insights on the mediating mechanisms through which exercise may influence episodic memory function.

2. Dendritic Spines and Memory Function

As illustrated elsewhere (Poo et al., 2016), structural and molecular mediators of memory are complex, and unlikely attributed to a single structure or protein. Of interest to this paper, however, is the role of dendritic spines and how they are formed and modified during learning. A spine consists of three basic components, including a base structure joined to the dendrite, a neck, and a head which may connect with an axon. Normal dendritic spine density ranges from 0.2 to 3.5 spines per 1 μm of dendrite (Benavides-Piccione, Feraud-Espinosa, Robles, Yuste, & DeFelipe, 2013). Further, spines are often classified into three morphological groups, including, thin, stubby, and mushroom types. Spines may become stable for days to years (Zuo, Lin, Chang, & Gan, 2005), and the amount of stable spines correlates with memory performance (Yang, Pan, & Gan, 2009). Notably, however, the actin filaments that supports the spine turns over in minutes to hours, with 80% of F-actin in spines turning over every minute (Star, Kwiatkowski, & Murthy, 2002).

Dendritic spines exist in certain types of neurons, such as pyramidal neurons in the cortex, hippocampal neurons and Purkinje cells in the cerebellum (Kasai, Fukuda, Watanabe, Hayashi-Takagi, & Noguchi, 2010). Each neuron may include over 10,000 spines, each representing a point of synaptic contact (Kasai, Fukuda, Watanabe, Hayashi-Takagi, & Noguchi, 2010). Relatedly, dendritic spines are sites for synaptic communication, and

thus, alterations of the spine (via LTP and LTD (Trommald, Hulleberg, & Andersen, 1996)) play an important role in synaptic plasticity, and ultimately, memory function. Notably, spines with large postsynaptic densities have more AMPA receptors (Noguchi et al., 2011), which may facilitate LTP. Further, spine neck size may also influence NMDA-dependent Ca^{2+} signaling (Noguchi, Matsuzaki, Ellis-Davies, & Kasai, 2005).

In addition to increasing the surface area for synaptic contact, the majority of dendritic spines have an excitatory synapse, with Ca^{2+} concentrated in the spine, as well as voltage-gated Na channels in the spine (Rose, Kovalchuk, Eilers, & Konnerth, 1999), suggesting that dendritic spines play a critical role in the formation and plasticity of functional neural networks involved in memory function (Yuste, 2011). Thus, structural changes in dendrites may be an important mechanism of long-term information storage. This has been demonstrated in empirical work showing that spine loss among networks that were active during learning impairs long-term memory function (Sanders, Cowansage, Baumgartel, & Mayford, 2012). Further, stress-induction has been shown to impair memory and reduce the density of CA3 dendritic spines, and blocking this stress-induced effect prevents spine loss and restores memory function (Chen et al., 2010). Other work also demonstrates that genetic manipulation of spine turnover influences storage capacity and memory function (Frank et al., 2018). Certain neuropsychiatric conditions, such as depression (decreased number of spines), fragile X syndrome (elongated, tortuous spines), and Down syndrome (fewer spines, some with large heads), have spine- and memory-related impairments (McCann & Ross, 2017).

3. Mechanisms Involved in Dendritic Spine Density

Several key reviews have provided mechanistic insight on the regulation of dendritic spines (Basu & Lamprecht, 2018; Borovac, Bosch, & Okamoto, 2018; Cornelia Koeberle et al., 2017; Ebrahimi & Okabe, 2014; Fregozo & Vega, 2012; Hotulainen et al., 2009; Kumar et al., 2016; Merriam et al., 2013; Penzes & Rafalovich, 2012; Sala & Segal, 2014; Spence & Soderling, 2015; Sutton & Schuman, 2006). Remodeling of the actin cytoskeleton is a likely candidate behind the structural alterations of dendritic spines, and plays a fundamental role in the formation, elimination, motility, stability, size, and shape of the spine (Penzes & Rafalovich, 2012).

In neurons, actin consists of soluble monomeric G-actin and polymerized F-actin filaments. Polymerization of free G-actin is regulated by various pathways, activated by select surface receptors, such as NMDA receptors (Cingolani & Goda, 2008). Upon activation of this NMDA receptor, the dendritic spine undergoes a temporary increase in Ca^{2+} (Sobczyk & Svoboda, 2007), which then activates calcium-sensing calmodulin, ultimately activating various kinases (e.g., CamKI, CamKII, and CamKIV) (Hook & Means, 2001). These kinases then proceed on to phosphorylate targets involved in spine

structural plasticity (e.g., Kalirin-7) (Penzes & Rafalovich, 2012).

More specifically, this process can be conceptualized as a 4-step process, including an initial basal state, F-actin disassembly, F-actin assembly, and F-actin stabilization (Borovac, Bosch, & Okamoto, 2018). During the basal state, bundled F-actin maintains a stable spine structure. During the F-actin disassembly stage, kinases (e.g., CamKII) are activated and become detached from F-actin and then unbundle the filaments. Cofilin/ADF then enters the spine and severs the filaments. Drebrin and α -actinin reduce the concentration of filaments in the spine. Aip1 and Arp2/3 enter the spine and branch F-actin together, resulting in enlargement of spine size. Following this enlargement, stabilizing proteins, such as Drebrin, α -actinin, and inactivated CamKII return to their basal state, bind to F-actin, re-bundle and cross-link the reorganized filaments, ultimately stabilizing the enlarged dendritic spine (Borovac, Bosch, & Okamoto, 2018).

Activation of 5-HT_{2A} receptors in pyramidal neurons has been shown to increase spine size via Kalirin-7-Rac1-PAK-dependent mechanisms (Jones et al., 2009). Data also supports the role of dopamine (Solis, Limon, Flores-Hernandez, & Flores, 2007; Wang & Deutch, 2008) and the cholinergic system (Sherren & Pappas, 2005) in regulating spine morphology. Relatedly, numerous studies have reported BDNF-induced changes in spine morphology (Lu, Christian, & Lu, 2008), with TrkB-deficient mice having fewer dendritic spines in the CA1 hippocampal neurons (Luikart & Parada, 2006).

4. Effects of Exercise on Dendritic Spine Density

Treadmill exercise (two weeks of daily exercise) in mice has been shown to attenuate stress-induced dendritic spine elimination (Chen et al., 2017). This stress-induced memory impairment is attenuated with exercise, mediated via neurogenesis and dendritic remodeling (Yau et al., 2011). Similarly, exercise has been shown to attenuate diabetes-induced dendritic spine elimination, likely through BDNF augmentation (Stranahan et al., 2009). Other work also supports this exercise-induced attenuation of spine elimination in Parkinson's disease (Toy et al., 2014) and multiple sclerosis (Rossi et al., 2009).

5. Mechanisms through which Exercise Influences Dendritic Spine Density

Dendritic spines may respond morphologically to a large variety of physiological stimuli, including acute and chronic exercise. As we thoroughly discussed elsewhere (Loprinzi, Ponce, & Frith, 2018), skeletal muscle contraction, via exercise, may activate peripheral afferent muscle spindle fibers, which have direct projections to the brainstem, and ultimately, the hippocampus. Similarly, exercise-induced lung expansion and heart rate increases will activate afferent vagus nerve fibers, which also have projections to the hippocampus. Such exercise-induced neuronal

excitability may increase various neurotransmitters (e.g., glutamate) to initiate dendritic spine morphology. As discussed above, key proteins, such as BDNF, and surface receptors, such as NMDA, play an important role in spine alterations.

Previous research by Dietrich et al. (Dietrich et al., 2005) demonstrated that the level of phosphorylation of NR1 and NR2 subunits of the rat cerebral cortex NMDA receptor was upregulated with exercise. Further, the NMDA receptor channel open rate also increased with exercise. Molteni et al. (Molteni, Ying, & Gomez-Pinilla, 2002) also demonstrated that exercise increased the expression of NR1, NR2A, and NR2B mRNA in the rat hippocampus after 3 and 7 days of exercise. Exercise has also been shown to increase BDNF levels (Loprinzi & Frith, 2018) and BDNF may help upregulate the function of the NMDA receptor (Caldeira et al., 2007; Clarke & Johnson, 2008; Kim et al., 2012).

Acknowledgments - I declare no conflicts of interest and no funding was used to prepare this manuscript.

References

- Basu, S., & Lamprecht, R. (2018). The Role of Actin Cytoskeleton in Dendritic Spines in the Maintenance of Long-Term Memory. *Front Mol Neurosci*, 11, 143. doi: 10.3389/fnmol.2018.00143
- Benavides-Piccione, R., Feraud-Espinosa, I., Robles, V., Yuste, R., & DeFelipe, J. (2013). Age-based comparison of human dendritic spine structure using complete three-dimensional reconstructions. *Cereb Cortex*, 23(8), 1798-1810. doi: 10.1093/cercor/bhs154
- Borovac, J., Bosch, M., & Okamoto, K. (2018). Regulation of actin dynamics during structural plasticity of dendritic spines: Signaling messengers and actin-binding proteins. *Mol Cell Neurosci*, 91, 122-130. doi: 10.1016/j.mcn.2018.07.001
- Caldeira, M. V., Melo, C. V., Pereira, D. B., Carvalho, R. F., Carvalho, A. L., & Duarte, J. B. (2007). BDNF regulates the expression and traffic of NMDA receptors in cultured hippocampal neurons. *Mol Cell Neurosci*, 35(2), 208-219. doi: 10.1016/j.mcn.2007.02.019
- Chen, K., Zhang, L., Tan, M., Lai, C. S., Li, A., Ren, C., & So, K. F. (2017). Treadmill exercise suppressed stress-induced dendritic spine elimination in mouse barrel cortex and improved working memory via BDNF/TrkB pathway. *Transl Psychiatry*, 7(3), e1069. doi: 10.1038/tp.2017.41
- Chen, Y., Rex, C. S., Rice, C. J., Dube, C. M., Gall, C. M., Lynch, G., & Baram, T. Z. (2010). Correlated memory defects and hippocampal dendritic spine loss after acute stress involve corticotropin-releasing hormone signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(29), 13123-13128. doi: 10.1073/pnas.1003825107
- Cingolani, L. A., & Goda, Y. (2008). Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy. *Nat Rev Neurosci*, 9(5), 344-356. doi: 10.1038/nrn2373
- Clarke, R. J., & Johnson, J. W. (2008). Voltage-dependent gating of NR1/2B NMDA receptors. *J Physiol*, 586(23), 5727-5741. doi: 10.1113/jphysiol.2008.160622
- Cornelia Koeberle, S., Tanaka, S., Kuriu, T., Iwasaki, H., Koeberle, A., Schulz, A., . . . Okabe, S. (2017). Developmental stage-dependent regulation of spine formation by calcium-calmodulin-dependent protein kinase II α and Rap1. *Sci Rep*, 7(1), 13409. doi: 10.1038/s41598-017-13728-y
- Dietrich, M. O., Mantese, C. E., Porciuncula, L. O., Ghisleni, G., Vinade, L., Souza, D. O., & Portela, L. V. (2005). Exercise affects glutamate receptors in postsynaptic densities from cortical mice brain. *Brain Res*, 1065(1-2), 20-25. doi: 10.1016/j.brainres.2005.09.038
- Ebrahimi, S., & Okabe, S. (2014). Structural dynamics of dendritic spines: molecular composition, geometry and functional regulation. *Biochim Biophys Acta*, 1838(10), 2391-2398. doi: 10.1016/j.bbame.2014.06.002
- Frank, A. C., Huang, S., Zhou, M., Gdalyahu, A., Kastellakis, G., Silva, T. K., . . . Silva, A. J. (2018). Hotspots of dendritic spine turnover facilitate

clustered spine addition and learning and memory. *Nat Commun*, 9(1), 422. doi: 10.1038/s41467-017-02751-2

Fregozo, C. S., & Vega, M. I. (2012). Actin-binding proteins and signalling pathways associated with the formation and maintenance of dendritic spines. *Neurologia*, 27(7), 421-431.

Frith, E., Sng, E., & Loprinzi, P. D. (2017). Randomized controlled trial evaluating the temporal effects of high-intensity exercise on learning, short-term and long-term memory, and prospective memory. *Eur J Neurosci*, 46(10), 2557-2564. doi: 10.1111/ejn.13719

Haynes Iv, J. T., Frith, E., Sng, E., & Loprinzi, P. D. (2018). Experimental Effects of Acute Exercise on Episodic Memory Function: Considerations for the Timing of Exercise. *Psychol Rep*, 33294118786688. doi: 10.1177/0033294118786688

Hook, S. S., & Means, A. R. (2001). Ca(2+)/CaM-dependent kinases: from activation to function. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41, 471-505. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.471

Hotulainen, P., Llano, O., Smirnov, S., Tanhuanpaa, K., Faix, J., Rivera, C., & Lappalainen, P. (2009). Defining mechanisms of actin polymerization and depolymerization during dendritic spine morphogenesis. *J Cell Biol*, 185(2), 323-339. doi: 10.1083/jcb.200809046

Jones, K. A., Srivastava, D. P., Allen, J. A., Strachan, R. T., Roth, B. L., & Penzes, P. (2009). Rapid modulation of spine morphology by the 5-HT_{2A} serotonin receptor through kalirin-7 signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(46), 19575-19580. doi: 10.1073/pnas.0905884106

Kasai, H., Fukuda, M., Watanabe, S., Hayashi-Takagi, A., & Noguchi, J. (2010). Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition. *Trends Neurosci*, 33(3), 121-129. doi: 10.1016/j.tins.2010.01.001

Kim, J. H., Roberts, D. S., Hu, Y., Lau, G. C., Brooks-Kayal, A. R., Farb, D. H., & Russek, S. J. (2012). Brain-derived neurotrophic factor uses CREB and Egr3 to regulate NMDA receptor levels in cortical neurons. *J Neurochem*, 120(2), 210-219. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07555.x

Kumar, A., Paeger, L., Kosmas, K., Kloppenburg, P., Noegel, A. A., & Peche, V. S. (2016). Neuronal Actin Dynamics, Spine Density and Neuronal Dendritic Complexity Are Regulated by CAP2. *Front Cell Neurosci*, 10, 180. doi: 10.3389/fncel.2016.00180

Loprinzi, P. D. (2018). IGF-1 in exercise-induced enhancement of episodic memory. *Acta Physiol (Oxf)*, e13154. doi: 10.1111/apha.13154

Loprinzi, P. D., Edwards, M. K., & Frith, E. (2017). Potential avenues for exercise to activate episodic memory-related pathways: a narrative review. *Eur J Neurosci*, 46(5), 2067-2077. doi: 10.1111/ejn.13644

Loprinzi, P. D., & Frith, E. (2018). A brief primer on the mediational role of BDNF in the exercise-memory link. *Clin Physiol Funct Imaging*. doi: 10.1111/cpf.12522

Loprinzi, P. D., Ponce, P., & Frith, E. (2018). Hypothesized mechanisms through which acute exercise influences episodic memory. *Physiol Int*, 105(4), 285-297. doi: 10.1556/2060.105.2018.4.28

Loprinzi, P. D., Scott, T. M., Ikuta, T., Addoh, O., & Tucker, K. L. (2018). Association of physical activity on changes in cognitive function: Boston Puerto Rican Health Study. *Phys Sportsmed*, 1-5. doi: 10.1080/00913847.2018.1547087

Lu, Y., Christian, K., & Lu, B. (2008). BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem*, 89(3), 312-323. doi: 10.1016/j.nlm.2007.08.018

Luikart, B. W., & Paradis, L. F. (2006). Receptor tyrosine kinase B-mediated excitatory synaptogenesis. *Prog Brain Res*, 157, 15-24.

McCann, R. F., & Ross, D. A. (2017). A Fragile Balance: Dendritic Spines, Learning, and Memory. *Biol Psychiatry*, 82(2), e11-e13. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.05.020

Merriam, E. B., Millette, M., Lombard, D. C., Saengsawang, W., Fothergill, T., Hu, X., . . . Dent, E. W. (2013). Synaptic regulation of microtubule dynamics in dendritic spines by calcium, F-actin, and drebrin. *J Neurosci*, 33(42), 16471-16482. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0661-13.2013

Molteni, R., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2002). Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci*, 16(6), 1107-1116.

Noguchi, J., Matsuzaki, M., Ellis-Davies, G. C., & Kasai, H. (2005). Spine-neck geometry determines NMDA receptor-dependent Ca²⁺ signaling in dendrites. *Neuron*, 46(4), 609-622. doi: 10.1016/j.neuron.2005.03.015

Noguchi, J., Nagaoka, A., Watanabe, S., Ellis-Davies, G. C., Kitamura, K., Kano, M., . . . Kasai, H. (2011). In vivo two-photon uncaging of glutamate revealing the structure-function relationships of dendritic spines in the neocortex of adult mice. *J Physiol*, 589(Pt 10), 2447-2457. doi: 10.1113/jphysiol.2011.207100

Penzes, P., & Rafalovich, I. (2012). Regulation of the actin cytoskeleton in dendritic spines. *Adv Exp Med Biol*, 970, 81-95. doi: 10.1007/978-3-

7091-0932-8_4

Poo, M. M., Pignatelli, M., Ryan, T. J., Tonegawa, S., Bonhoeffer, T., Martin, K. C., . . . Stevens, C. (2016). What is memory? The present state of the engram. *BMC Biol*, 14, 40. doi: 10.1186/s12915-016-0261-6

Rose, C. R., Kovalchuk, Y., Eilers, J., & Konnerth, A. (1999). Two-photon Na⁺ imaging in spines and fine dendrites of central neurons. *Pflügers Arch*, 439(1-2), 201-207.

Rossi, S., Furlan, R., De Chiara, V., Musella, A., Lo Giudice, T., Mataluni, G., . . . Centonze, D. (2009). Exercise attenuates the clinical, synaptic and dendritic abnormalities of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurobiol Dis*, 36(1), 51-59. doi: 10.1016/j.nbd.2009.06.013

Sala, C., & Segal, M. (2014). Dendritic spines: the locus of structural and functional plasticity. *Physiol Rev*, 94(1), 141-188. doi: 10.1152/physrev.00012.2013

Sanders, J., Cowansage, K., Baumgartel, K., & Mayford, M. (2012). Elimination of dendritic spines with long-term memory is specific to active circuits. *J Neurosci*, 32(36), 12570-12578. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1131-12.2012

Sherren, N., & Pappas, B. A. (2005). Selective acetylcholine and dopamine lesions in neonatal rats produce distinct patterns of cortical dendritic atrophy in adulthood. *Neuroscience*, 136(2), 445-456. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.053

Sng, E., Frith, E., & Loprinzi, P. D. (2018). Temporal Effects of Acute Walking Exercise on Learning and Memory Function. *Am J Health Promot*, 32(7), 1518-1525. doi: 10.1177/0890117117749476

Sobczyk, A., & Svoboda, K. (2007). Activity-dependent plasticity of the NMDA-receptor fractional Ca²⁺ current. *Neuron*, 53(1), 17-24. doi: 10.1016/j.neuron.2006.11.016

Solis, O., Limon, D. I., Flores-Hernandez, J., & Flores, G. (2007). Alterations in dendritic morphology of the prefrontal cortical and striatum neurons in the unilateral 6-OHDA-rat model of Parkinson's disease. *Synapse*, 61(6), 450-458. doi: 10.1002/syn.20381

Spence, E. F., & Soderling, S. H. (2015). Actin Out: Regulation of the Synaptic Cytoskeleton. *J Biol Chem*, 290(48), 28613-28622. doi: 10.1074/jbc.R115.655118

Star, E. N., Kwiatkowski, D. J., & Murthy, V. N. (2002). Rapid turnover of actin in dendritic spines and its regulation by activity. *Nat Neurosci*, 5(3), 239-246. doi: 10.1038/nn811

Stranahan, A. M., Lee, K., Martin, B., Maudsley, S., Golden, E., Cutler, R. G., & Mattson, M. P. (2009). Voluntary exercise and caloric restriction enhance hippocampal dendritic spine density and BDNF levels in diabetic mice. *Hippocampus*, 19(10), 951-961. doi: 10.1002/hipo.20577

Sutton, M. A., & Schuman, E. M. (2006). Dendritic protein synthesis, synaptic plasticity, and memory. *Cell*, 127(1), 49-58. doi: 10.1016/j.cell.2006.09.014

Toy, W. A., Petzinger, G. M., Leyshon, B. J., Akopian, G. K., Walsh, J. P., Hoffman, M. V., . . . Jakowec, M. W. (2014). Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 63, 201-209. doi: 10.1016/j.nbd.2013.11.017

Trommald, M., Hulleberg, G., & Andersen, P. (1996). Long-term potentiation is associated with new excitatory spine synapses on rat dentate granule cells. *Learn Mem*, 3(2-3), 218-228.

Tulving, E. (1983). Elements of episodic memory: Oxford University Press.

Wang, H. D., & Deutch, A. Y. (2008). Dopamine depletion of the prefrontal cortex induces dendritic spine loss: reversal by atypical antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology*, 33(6), 1276-1286. doi: 10.1038/sj.npp.1301521

Yang, G., Pan, F., & Gan, W. B. (2009). Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature*, 462(7275), 920-924. doi: 10.1038/nature08577

Yau, S. Y., Lau, B. W., Tong, J. B., Wong, R., Ching, Y. P., Qiu, G., . . . So, K. F. (2011). Hippocampal neurogenesis and dendritic plasticity support running-improved spatial learning and depression-like behaviour in stressed rats. *PLoS One*, 6(9), e24263. doi: 10.1371/journal.pone.0024263

Yuste, R. (2011). Dendritic spines and distributed circuits. *Neuron*, 71(5), 772-781. doi: 10.1016/j.neuron.2011.07.024

Zuo, Y., Lin, A., Chang, P., & Gan, W. B. (2005). Development of long-term dendritic spine stability in diverse regions of cerebral cortex. *Neuron*, 46(2), 181-189. doi: 10.1016/j.neuron.2005.04.001

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1545958715

Received/Geliş 28.12.2018
 Accepted/Kabul 21.01.2019
 JNBS, 2019, 6(1):80-81

Paul D. Loprinzi: <http://orcid.org/0000-0001-7711-4741>

THE NEUROBEHAVIORAL EFFECTS OF EXERCISE ON MEMORY FUNCTION DURING PREGNANCY

GEBELİK SIRASINDA BELLEK İŞLEVİNDE EGZERSİZİN NÖRODAVRANIŞSAL ETKİLERİ

Paul D. Loprinzi*

Abstract

Memory function is essential for optimal daily functioning. Emerging work demonstrates that memory function may be compromised during pregnancy. Encouragingly, exercise engagement may subserve memory function among various populations; however, limited research has evaluated whether exercise can attenuate memory impairment during pregnancy. This letter addresses this issue. Albeit limited, there is some research suggesting that exercise may alleviate this pregnancy-induced memory impairment, with mechanisms discussed herein. Future work in this under-investigated area is needed.

Keywords: episodic; maternal; neurotrophin; physical activity

Öz

Bellek işlevi, günlük işlerde verimli çalışmanız için gereklidir. Yapılan çalışmalar hamilelik sırasında bellek işlevinin tehlikeye girebileceğini göstermektedir. Buna rağmen egzersizler çeşitli popülasyonlar arasında bellek işlevlerini koruyabilir; ancak sınırlı sayıda araştırma, hamilelik sırasındaki egzersizin bellek kaybını azaltıp azaltamayacağını değerlendirmiştir. Makalemiz bu konuyu ele almaktadır. Sınırlı da olsa egzersizin gebeliğe bağlı bellek bozulmasını, bu makale kapsamında tartışılan mekanizmalarla hafifletebileceğini öne süren bazı araştırmalar bulunmaktadır. Araştırılan bu alanda daha çok sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: episodik; annesel; nörotrofin; fiziksel aktivite

*Exercise & Memory Laboratory, Department of Health, Exercise Science and Recreation Management, The University of Mississippi, University, MS 38677, USA

*Corresponding author: Exercise & Memory Laboratory, Department of Health, Exercise Science and Recreation Management, The University of Mississippi, University, MS 38677, USA E-mail: pdloprin@olemiss.edu Phone: 662-915-5561 Fax: 662-915-5525

Dear Editor,

Pregnancy is associated with memory impairment (Henry & Rendell, 2007). This impairment is most common for memory tasks that require higher-order executive control processes (Anderson & Rutherford, 2012) and is more prevalent during the later stages of pregnancy (Galea et al., 2000).

Encouragingly, exercise has been shown to enhance memory function among the general population (Frith, Sng, & Loprinzi, 2017; Loprinzi, Edwards, & Frith, 2017; Loprinzi, Ponce, & Frith, 2018) and improve cognition-related cardiovascular disease risk factors among pregnant women (Loprinzi, Fitzgerald, Woelke, & Cardinal, 2013). Previous work demonstrates that maternal exercise can enhance memory function among their offspring (Robinson & Bucci, 2012). Mechanisms of this effect include exercise-induced neurogenesis, neurotrophic factor production, and neuronal activity in the offspring (Robinson & Bucci, 2012). What is lacking in the literature is a discussion as to whether maternal exercise can influence maternal memory function, and in particular, attenuate pregnancy-induced memory impairment. I address this specific question in this letter.

I identified studies using several electronic databases, including PubMed, PsychInfo, Sports Discus and Google Scholar. Articles were retrieved up to December 24, 2018 (no restriction was placed on how far back the study was published). The search terms, including their combinations, were: exercise, physical activity, cardiorespiratory fitness, memory, cognition, cognitive function, pregnant, pregnancy, and maternal. To be eligible for inclusion in this review, studies had to be published in English; employ a cross-sectional, prospective or experimental design; include a measure of exercise as the independent variable, with the exercise assessment occurring at some point duration gestation; and the outcome variable had to include a measure of memory function. Studies were not included if the memory outcome was evaluated in the mother's offspring or if the exercise bout was imposed to induce high levels of stress (Jafari, Mehla, Afrashteh, Kolb, & Mohajerani, 2017). To provide a comprehensive assessment on this topic, human and animal studies were eligible.

The computerized searches identified 1323 articles. From these, 1 article met the study inclusion criteria. This article, published by Kim et al. (2012), demonstrated that pregnancy impaired memory function in rats, while swimming during pregnancy alleviated this memory impairment. Pregnancy decreased cell proliferation in the dentate gyrus of the hippocampus, while exercise during pregnancy attenuated this effect.

This letter has two important highlights. First, there is a paucity of research evaluating the effects of maternal exercise on maternal memory function. Thus, this is an area in urgent need of experimental investigation. Second, at the present moment, it appears that maternal exercise may subserve maternal memory via hippocampal

neurogenesis. I hope this letter spawns the development of additional research in this under-investigated topic.

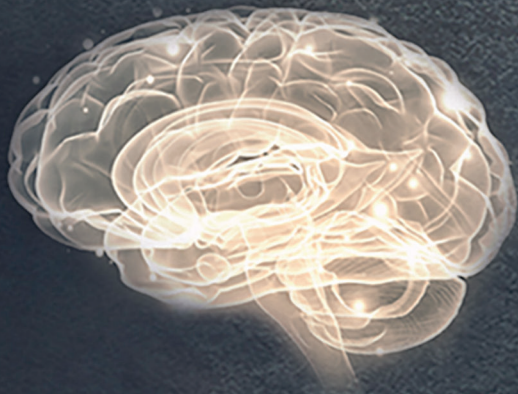
Acknowledgments - No funding was used to prepare this manuscript and I have no conflicts of interest.

References

- Anderson, M. V., & Rutherford, M. D. (2012). Cognitive reorganization during pregnancy and the postpartum period: an evolutionary perspective. *Evol Psychol*, 10(4), 659-687.
- Frith, E., Sng, E., & Loprinzi, P. D. (2017). Randomized controlled trial evaluating the temporal effects of high-intensity exercise on learning, short-term and long-term memory, and prospective memory. *Eur J Neurosci*, 46(10), 2557-2564. doi:10.1111/ejn.13719
- Galea, L. A., Ormerod, B. K., Sampath, S., Kostaras, X., Wilkie, D. M., & Phelps, M. T. (2000). Spatial working memory and hippocampal size across pregnancy in rats. *Horm Behav*, 37(1), 86-95. doi:10.1006/hbeh.1999.1560
- Henry, J. D., & Rendell, P. G. (2007). A review of the impact of pregnancy on memory function. *J Clin Exp Neuropsychol*, 29(8), 793-803. doi:10.1080/13803390701612209
- Jafari, Z., Mehla, J., Afrashteh, N., Kolb, B. E., & Mohajerani, M. H. (2017). Corticosterone response to gestational stress and postpartum memory function in mice. *PLoS One*, 12(7), e0180306. doi:10.1371/journal.pone.0180306
- Kim, K., Chung, E., Kim, C. J., & Lee, S. (2012). Swimming exercise during pregnancy alleviates pregnancy-associated long-term memory impairment. *Physiol Behav*, 107(1), 82-86. doi:10.1016/j.physbeh.2012.06.004
- Loprinzi, P. D., Edwards, M. K., & Frith, E. (2017). Potential avenues for exercise to activate episodic memory-related pathways: a narrative review. *Eur J Neurosci*, 46(5), 2067-2077. doi:10.1111/ejn.13644
- Loprinzi, P. D., Fitzgerald, E. M., Woelke, E., & Cardinal, B. J. (2013). Association of physical activity and sedentary behavior with biological markers among U.S. pregnant women. *J Womens Health (Larchmt)*, 22(11), 953-958. doi:10.1089/jwh.2013.4394
- Loprinzi, P. D., Ponce, P., & Frith, E. (2018). Hypothesized mechanisms through which acute exercise influences episodic memory. *Physiol Int*, 1-13. doi:10.1556/2060.105.2018.4.28
- Robinson, A. M., & Bucci, D. J. (2012). Maternal Exercise and Cognitive Functions of the Offspring. *Cogn Sci (Hauppauge)*, 7(2), 187-205.



ÜSKÜDAR UNIVERSITY PUBLICATIONS



“TO HAVE A BETTER” FUTURE

WITH ÜSKÜDAR UNIVERSITY'S
MASTER'S AND DOCTORATE PROGRAMS

Recently Opened Master's and Doctorate Programs

Institute of Health Sciences Master's Degree Programs

- Addiction Counselling and Rehabilitation (Thesis - Non Thesis)
- Child Development (Thesis - Non Thesis)
- Health Informatics (Thesis - Non Thesis)
- Health Management (Thesis - Non Thesis)
- Occupational Health and Safety (Thesis - Non Thesis)
- Neuroscience (Thesis - Non Thesis)
- Nursing (Thesis - Non Thesis)
- Physiotherapy and Rehabilitation (Thesis)
- Social Work (Thesis - Non Thesis)
- Speech and Language Therapy (Thesis)

Doctorate Degree Programs

- Health Management
- Speech and Language Therapy
- Molecular Neuroscience
- Neuroscience
- Nursing

Institute for Sufi Studies

Master's Degree Programs

- Sufi Culture and Literature (Thesis - Non Thesis)

Institute of Social Sciences Master's Degree Programs

- Applied Psychology (Thesis - Non Thesis)
- Clinical Psychology (Thesis - Non Thesis)
- Media and Cultural Studies (Thesis - Non Thesis)
- Neuromarketing (Thesis - Non Thesis)
- New Media and Journalism (Thesis - Non Thesis)

Doctorate Degree Program

- Psychology

Institute of Addiction and Forensic Sciences

Master's Degree Programs

- Forensic Sciences (Thesis - Non Thesis)
- Criminal Justice (Thesis - Non Thesis)

Master's Degree Programs

- Forensic Sciences

Institute of Sciences

Master's Degree Programs

- Biotechnology (Thesis - Non Thesis)
- Bioengineering (Thesis - Non Thesis)
- Electrical-Electronics (Thesis - Non Thesis)
- Molecular Biology (Thesis - Non Thesis)



Fall Term online applications continue!



+90 216 400 22 22



Üsküdar University



uskudaruni_en

Turkey's Brain Base

www.uskudar.edu.tr/en



NP

Medical Center
FENERYOLU - ETİLER

CHOOSE HEALTH

NP FENERYOLU MEDICAL CENTER

Physiotherapy and Rehabilitation Center
Adult Psychiatry Polyclinic
Child and Adolescent Psychiatry Polyclinic
Speech and Language Therapy Polyclinic
Otorhinolaryngology

NP ETİLER MEDICAL CENTER

Occupational Therapy and Sensory Integration Clinic
Child and Adolescent Psychiatry Polyclinic
Adult Psychiatry Polyclinic



www.nptipmerkezi.com



nptipmerkezi



NPİSTANBULBeyinHastanesi

Feneryolu Medical Center Tel: +90 216 418 15 00

Etiler Medical Center Tel: +90 212 270 12 92



ÜSKÜDAR UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENTS AT ÜSKÜDAR MEDICINE

DEPARTMENTS OF BASIC MEDICAL SCIENCES

- ANATOMY
- BIOPHYSICS
- PHYSIOLOGY
- HISTOLOGY AND EMBRYOLOGY
- MEDICAL BIOCHEMISTRY
- MEDICAL BIOLOGY
- MEDICAL MICROBIOLOGY
- MEDICAL TRAINING
- HISTORY OF MEDICINE AND ETHICS

DEPARTMENTS OF SURGICAL MEDICINE

- FACIAL PLASTIC SURGERY
- ANAESTHESIOLOGY AND REANIMATION
- NEUROSURGERY
- PEDIATRIC SURGERY
- GENERAL SURGERY
- THORACIC SURGERY
- EYE DISEASES
- GYNECOLOGY AND OBSTETRICS
- CARDIOVASCULAR SURGERY
- OTORHINOLARYNGOLOGIC SURGERY
- ORTHOPEDICS AND TRAUMATOLOGY
- PLASTIC, RECONSTRUCTIVE AND ESTHETIC SURGERY
- MEDICAL PATHOLOGY
- UROLOGY

DEPARTMENTS OF INTERNAL MEDICINE

- EMERGENCY MEDICINE
- FORENSIC MEDICINE
- FAMILY MEDICINE
- PEDIATRICS
- CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY
- DERMATOLOGICAL AND VENEREAL DISEASES
- INFECTIOUS DISEASES AND CLINICAL MICROBIOLOGY
- PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION
- PULMONARY MEDICINE
- PUBLIC HEALTH
- INTERNAL DISEASES
- CARDIOLOGY
- NEUROLOGY
- ALGOLOGY
- CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY
- NUCLEAR MEDICINE
- RADIATION ONCOLOGY
- RADIOLOGY
- PSYCHIATRY
- SPORTS MEDICINE
- UNDERSEA AND HYPERBARIC MEDICINE
- MEDICAL GENETICS
- MEDICAL PHARMACOLOGY
- TOXICOLOGY

HOSPITALS IN COOPERATION



FACULTY OF MEDICINE NP CAMPUS

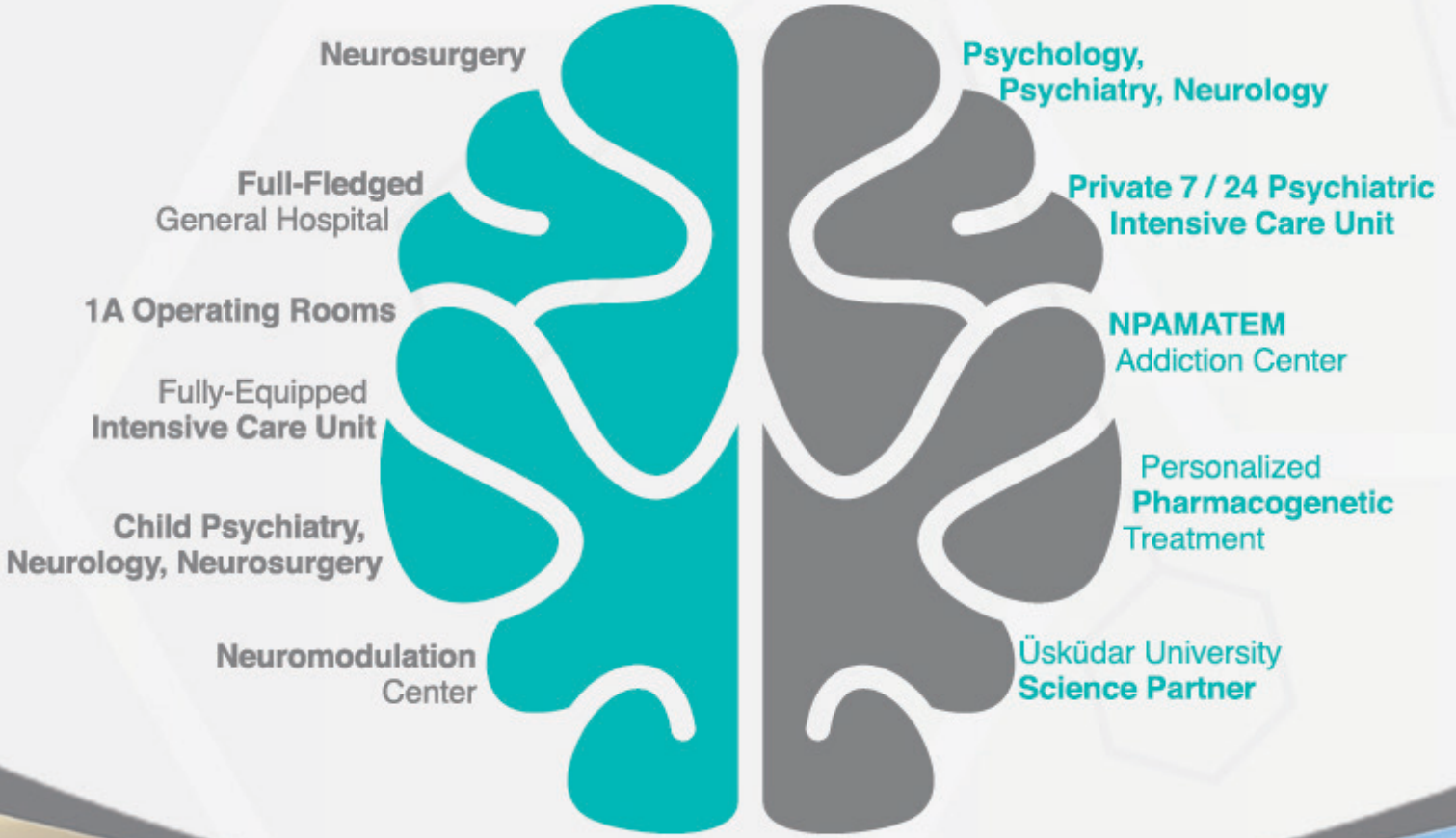
Saray Mahallesi Site Yolu Caddesi No:27 Ümraniye / İSTANBUL / TURKEY

+90 (216) 400 22 22

www.uskudar.edu.tr/en

info@uskudar.edu.tr

Turkey's first and only brain hospital...



We are inspired by the
brain to achieve excellence

[f npistanbulbrainhospital](https://www.facebook.com/npistanbulbrainhospital) [nphospital.pac](https://www.instagram.com/nphospital.pac) [nphospital](https://www.instagram.com/nphospital) www.npistanbul.com/en

Saray Mah. Ahmet Tevfik İleri Cad. No:18, 34768 Ümraniye / İstanbul TURKEY
T: +90 216 633 06 33 F: +90 216 634 12 50



Science Partner





**T.C.
ÜSKÜDAR
UNIVERSITY**

One more step in understanding human nature