

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİLİ VE ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUKLU HASTA
LENFOSİTLERİNDE DNA HASAR VE TAMİR
ETKİNLİĞİNDEKİ FARKLILIKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. OSMAN ZÜLKİF TOPAK

DANIŞMAN

PROF. DR. OSMAN İSMAİL ÖZDEL

DENİZLİ-2017

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİLİ VE ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUKLU HASTA
LENFOSİTLERİNDE DNA HASAR VE TAMİR
ETKİNLİĞİNDEKİ FARKLILIKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. OSMAN ZÜLKİF TOPAK


DANIŞMAN

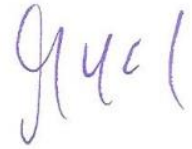
PROF. DR. OSMAN İSMAİL ÖZDEL


Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 04/08/2015 tarih ve 2-21 numaralı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2017

Prof. Dr. Osman İsmail ÖZDEL danışmanlığında Dr. Osman Zülkif TOPAK tarafından yapılan “ Şizofrenili ve Şizoaffektif Bozukluklu Hasta Lenfositlerinde DNA Hasar Ve Tamir Etkinliğindeki Farklılıkların Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışma jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’ nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan:  Prof. Dr. Figen GÜLHA ATEŞCI

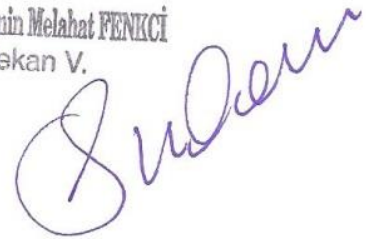
Üye:  Doç. Dr. Öryel TARKIN

Üye:  Prof. Dr. Osman ÖZDEL

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

22/ 11/ 2017

Prof. Dr. Semir Melahat FENKİCİ
Dekan V.



TEŞEKKÜR

Tez sürecindeki desteği, yardımları ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Prof. Dr. Osman ÖZDEL'e, asistanlık eğitimi süresince eğitimime destek ve katkıları için hocalarım Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU'na, Prof. Dr. Figen ÇULHA ATEŞCİ'ye, Prof. Dr. Hasan HERKEN'e, Doç. Dr. Cem ŞENGÜL'e, Doç. Dr. Ceyhan Balcı ŞENGÜL'e, Doç. Dr. Gülfizar VARMA'ya, Doç. Dr. Selim TÜMKAYA'ya, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Nur İNCİ KENAR'a, Yrd. Doç. Dr. Tuğçe Toker UĞURLU'ya, her aşamada yanımda olan asistan arkadaşlarıma, sorumlu hemşirelerimiz Nursel Orhan KARAGÖZ nezinde tüm hemşirelerimize, Psikiyatri Anabilim Dalı'nın tüm değerli çalışanlarına, tezimin Tıbbi Biyoloji alanındaki yardımları için Doç. Dr. Yavuz DODURGA'ya, tezimdeki örneklerin analizinin tüm aşamalarında görev alan Arş. Gör. Mücahit SEÇME'ye, tezimin biyoistatistik değerlendirmesini yapan Arş. Gör. Dr. Caner ÖZDEMİR'e, çalışmaya gönüllü olarak katılan değerli hastalarım, her aşamada sevgilerini ve desteklerini hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
ÖZET	XIII
İNGİLİZCE ÖZET	XIV
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
ŞİZOFRENİ	3
Tanım	3
Tarihçe	3
Epidemiyoloji	4
Etiyoloji	4
Klinik Özellikler	5
Tanı	6
Tedavi	7
ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK	7
Tanım	7
Tarihçe	11
Epidemiyoloji	12
Etiyoloji	12
Klinik Özellikler	12
Tanı	13
Tedavi	14
GENOTOKSİSİTE	14
Tanım	14
DNA Hasarına Neden Olan Etkenler	15
DNA Hasarının Yol Açtığı Sonuçlar	18
COMET (TEK HÜCRE JEL ELEKTROFOREZ) ANALİZİ	19

Tanım ve Tarihçe	19
Comet Analizi Basamakları	20
Comet Analizi ile Tespit Edilen DNA Hasar Seviyesini	
Etkileyen Faktörler	22
Klinik Araştırmalarda Comet Analizi	22
Psikotrop İlaçlarla Yapılan Genotoksisite Çalışmaları	23
GEREÇ VE YÖNTEM	26
ÖRNEKLEM	26
YÖNTEM	27
GEREÇLER	28
BULGULAR	42
TARTIŞMA	69
SONUÇ	79
KAYNAKLAR	81
EKLER	98

SİMGELER VE KISALTMALAR

8-okso-dG 8-okso deoksiguanozin

BU Baş Uzunluğu (Head Length)

BY Baş Yoğunluğu (Head İntensity)

CA Comet assay

CGI Klinik Global İzlem Ölçeği

DNA Deoksiribonükleik Asit

DMSO Dimetil sülfoksit

DSM-I Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 1. Sürümü

DSM-II Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 2. Sürümü

DSM-III Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 3.

Sürümü

DSM-III-R Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

Gözden Geçirilmiş 3. Sürümü

DSM-5 Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 5. Sürümü

EDTA Etilendiamin Tetra Asetik Asit

EKT Elektro Konvülsif Tedavi

ELİSA Enzim Bağlantılı Immuno Sorbent Tahlili (Enzyme-Linked

Immuno Sorbent Assay)

FBS Fetal Bovine Serum

GABA Gamma-aminobütirik asit

H-DNA Baş Kısımındaki DNA Yüzdesi

HMA Yüksek Kaynama Dereceli Agaroz

ICD-10 Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması 10. Revizyon

(International Clasification of Diseases)

İÖBU İlaç Öncesi Baş Uzunluğu

İÖBY İlaç Öncesi Baş Yoğunluğu

İÖKM İlaç Öncesi Kuyuk Momenti
İÖKU İlaç Öncesi Kuyruk Uzunluğu
İÖKY İlaç Öncesi Kuyruk Yoğunluğu
İSBU İlaç Sonrası Baş Uzunluğu
İSBY İlaç Sonrası Baş Yoğunluğu
İSKM İlaç Sonrası Kuyuk Momenti
İSKU İlaç Sonrası Kuyruk Uzunluğu
İSKY İlaç Sonrası Kuyruk Yoğunluğu
KMo Kuyruk Momenti (Tail Moment)
KU Kuyruk Uzunluğu (Tail Length)
KY Kuyruk Yoğunluğu (Tail İntensity)
LMA Düşük Kaynama Dereceli Agaroz
mg/l Miligram/Litre
µg Mikrogram
ml Mililitre
µl Mikrolitre
µm Mikrometre
mM Milimol
µM Mikromol
NAA N-asetil aspartat
NEIL1 Nei-like DNA glikozilaz
OGG1 8- Oksoguanin DNA glikozilaz
OSİ Oksidatif Stres İndeksi
PANSS Pozitif – Negatif Belirtiler Ölçeği
PBS Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi (Phosphate Buffered Saline)
PCR Polimeraz zincirleme tepkimesi (Polymerase Chain Reaction)
RDC Araştırma Tanı Ölçütleri (Research Diagnostic Criteria)
ROT Reaktif Oksijen Türleri VII

RPM Dakikadaki Devir Sayısı

RT-PZR Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SOD Süperoksit Dİsmutaz

SPSS Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi

TAS Total Antioksidan Seviyesi

T-DNA Kuyruk Kısımındaki DNA Yüzdesi

TOS Total Oksidan Seviyesi

TRİS Trizma Baz

w/v Hacimde Ağırlıkça Yüzde

UV Ultra Viyole

VPA Valproik Asit

VKİ Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1	Comet Assay IV System (Auto Comet).....	33
Şekil 2	Comet Görüntüleri: Giderek Artan DNA Hasarı Görüntüleri...	34

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Yöntemde Kullanılan Gereçler ve Markaları	30
Tablo 2 Yöntemde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Markaları	31
Tablo 3 Tablo 3 cDNA sentez karışımı	39
Tablo 4 Çalışmada kullanılan 3 adet genin forward ve reverse primer dizileri.....	41
Tablo 5 Grupların yaş ve cinsiyet bulguları	42
Tablo 6 Grupların medeni durum bilgileri	43
Tablo 7 Grupların yaşadığı bölge ve göç durumları	44
Tablo 8 Grupların meslek ve eğitim düzeyleri	45
Tablo 9 Grupların çalışma ve maddi durum bilgileri	46
Tablo10 Grupların Alkol Madde kullanımı bilgileri	47
Tablo 11 Grupların ailede psikiyatrik hastalık varlığı açısından karşılaştırılması	48
Tablo 12 Grupların hastalık süreleri.....	49
Tablo 13 Grupların yatış bilgileri.....	50
Tablo 14 Grupların EKT bilgileri.....	51
Tablo 15 Grupların Comet değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 16 Sosyodemografik değişkenler ile Comet (Baş Uzunluğu) arasındaki ilişki.....	53
Tablo 17 Sosyodemografik değişkenler ile Comet (Kuyruk Uzunluğu) arasındaki ilişki.....	55
Tablo 18 Sosyodemografik değişkenler ile Comet (Baş Yoğunluğu) arasındaki ilişki.....	57
Tablo 19 Sosyodemografik değişkenler ile Comet (Kuyruk Yoğunluğu) arasındaki ilişki.....	59
Tablo 20 Sosyodemografik değişkenler ile Comet (Kuyruk Momenti) arasındaki ilişki.....	61
Tablo 21 İn vitro ilaç maruziyeti öncesinde ve sonrasında ölçülen Comet değerleri.....	64
Tablo 22 Grupların oksidatif metabolizma değerleri.....	65

Tablo 23	Şizofreni ve Şizoaffektif Bozukluklu hastaların oksidatif metabolizma değerlerinin karşılaştırılması.....	66
Tablo 24	Grupların OGG-1 ve NEİL-1 gen ekspresyon düzeyleri.....	67
Tablo 25	Baş uzunluğunu etkileyen faktörlerle ilgili regresyon modeli.....	68
Tablo 26	Kuyruk uzunluğunu etkileyen faktörlerle ilgili regresyon modeli.....	68

ÖZET

Şizofrenili ve Şizoaffektif Bozukluklu Hasta Lenfositlerinde DNA Hasarı ve Tamir Etkinliğindeki Farklılıkların Değerlendirilmesi

Dr. Osman Zülkif Topak

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk, kronik, ciddi yeti yitimine neden olan psikiyatrik bozukluklardır. Son dönemde çalışmalar şizofreni ve şizoaffektif bozukluğun oluş mekanizması, semptomatolojileri ve tedavilerindeki farklılıklara odaklanmıştır. Çalışmamızın amacı şizofreni ve şizoaffektif bozukluğun patofizyolojisinde oksidatif hasarın, onarım mekanizmalarının ve kullanılan ilaçların DNA hasarına katkılarının rolünü ortaya koymaktır. Çalışmamıza DSM 5'e göre tanı konmuş 18-60 yaş arası, fiziksel ve nörolojik hastalığı olmayan, mental kapasitesi olağan, okuma yazma bilen ve en az 5 yıldır tanı konmuş 30 şizofreni, 30 şizoaffektif bozukluklu hasta ve 30 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Hastalara gruplarına göre hastalığın seyri ve şiddetini değerlendirme amacıyla ölçekler uygulanmıştır. Tüm katılımcılardan 5ml kan alınarak lenfositlerde comet assay yöntemiyle DNA hasarı; ELİSA ile TAS, TOS ve OSİ değerleri; gerçek zamanlı PCR ile OGG1 ve NEIL1 gen ekspresyonları ölçülmüştür. Ayrıca in vitro assay yöntemi ile ilaçların DNA hasarına etkisine bakılmıştır. Çalışmamızda Şizofreni hastalarında Şizoaffektif ve kontrol grubuna oranla DNA hasarı yüksek çıkmıştır. Şizoaffektif hastalarda şizofrenlere göre oksidatif stres oranı düşük çıkmış, OGG1 gen ekspresyonu da yüksek bulunmuştur. Paliperidon, klozapin ve valproik asit kullanan hastalarda DNA hasarının düşük olduğu bulunmuş, yapılan in vitro analizlerde de ilaçların DNA hasarına neden olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak Şizofrenili hastalarda Şizoaffektiflere oranla DNA hasarının yüksek olduğu, bu durumun hem şizoaffektif hastaların daha az oksidatif hasara maruz kalmasından hem de onarım süreçlerinin daha çok çalışmasından kaynaklandığı görülmüştür. Aynı zamanda ilaçların DNA hasarına yol açmadığı, bazılarının DNA hasarını azalttığı görülmüştür. Çalışmamız bu hastalıkların hastalığın seyri, hastaların tedavi ihtiyaçları ve takip sıklıklarının planlanabilmesi açısından ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Şizoaffektif Bozukluk, DNA hasarı, DNA tamiri

SUMMARY

Evaluation of Differences of DNA Damage in Lymphocytes and Repair Efficiency in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder

Dr. Osman Zülkif Topak

Schizophrenia and schizoaffective disorder are chronic psychiatric disorders that cause severe disability. Recent studies have focused on the pathophysiology, symptomatology and differences in treatments of schizophrenia and schizoaffective disorder. The aim of the study is to demonstrate the role of oxidative damage and repair mechanisms in pathophysiology of schizophrenia and schizoaffective disorder, and the contribution of drugs to DNA damage. 30 schizophrenic and 30 schizoaffective patients diagnosed according to DSM V and having at least 5 years of disease history, aged between 18 and 60, with no physical and neurological disease, normal mental capacity and literate and 30 healthy volunteers having similar features were participated in the study. Scales were applied to assess the course and severity of the disease individually by groups. 5ml blood was taken from all participants and DNA damage was measured in lymphocytes using the comet assay method; TAS, TOS, OSI were by ELISA and OGG1, NEIL1 gene expressions by real-time PCR and the effect of drugs on DNA damage by in vitro assay. The results showed that DNA damage was higher in Schizophrenia patients than in Schizoaffective and control group. The rate of oxidative stress was lower in schizoaffective patients than schizophrenic patients, and the OGG1 gene expression was also found to be high in schizoaffective patients. DNA damage was found lower in patients using paliperidone, clozapine, and valproic acid. In-vitro analysis also showed that the drugs did not cause DNA damage. As a result, DNA damage was higher in schizophrenic patients compared to schizoaffective disorders, and this had been attributed to the both less exposure of oxidative damage and to the more work of the repair processes in schizoaffective patients. Therewithal, drugs did not cause DNA damage, and some of them seemed to reduce DNA damage. As a result, these diseases should be evaluated separately in order to anticipate disease progression, and to plan treatment strategies of patients and frequency of control examination.

Key Words: Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, DNA Damage, DNA Repair

GİRİŞ

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk kronik, ciddi yeti yitimine neden olan psikiyatrik bozukluklardır. Bu hastalıklar arasındaki önemli farklar klinik alanda olup, iki hastalıkta da gelişimsel nörodejeneratif etkiler sorumlu tutulmaktadır. Her ikisinde de etiyolojide çoklu faktörler suçlanırken genetik etkiler çift, aile ve ikiz çalışmalarında gösterilmiştir. Ayrıca, bu hastalarda görülen yüksek oranda sigara içimi, kalp-damar hastalıkları, obezite, diyabet hastalığı ve kanser de artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Diğer taraftan, DNA hasarı için kronik sağlık sorunlarıyla bağlantı kuran deliller vardır.

DNA hasarını kantitatif olarak tek kişilik hücrelerde değerlendirmede, Comet assay (CA) olarak adlandırılan tek hücre jel Elektroforez tekniği, hızlı bir yöntemdir. Genotoksisitenin biyolojik belirteci olarak CA dejeneratif bozukluk geliştirmek için yüksek riskli bireyleri belirleyebilir. DNA hasarına yol açabilen mevcut durumlar altında serbest radikaller DNA hasarını başlatabilir. DNA hasarı, hücre apoptozunu öncüleyen serin ve treonin kalıntılarında p53'ün fosforilasyonu gibi çeşitli hücre içi sinyal yollarını aktive edebilir. Benes ve ark. mitokondri hücre içi sinyal yollarındaki değişikliklerin oksidatif strese yanıtta apoptotik hücre ölümüyle ilişkili olabileceğini öngörmüştür.

Hücreler genomik bütünlüklerini korumak için hasarlı DNA'yı onaran mekanizmalar geliştirmiştir. Fizyolojik koşullarda, oksidatif hasarlar onarım mekanizmaları ile hızla giderilmektedir. Hücrelerde oksidatif DNA hasarının giderilemediği durumlarda genomik kararsızlığı artıran mutasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Okside olmuş bazların düzeyi, sadece oksidatif DNA hasarının arttığı durumlarda değil aynı zamanda onarım oranlarındaki farklılıklara göre de değişiklikler göstermektedir. Oksidatif DNA hasarının değerlendirilmesinde oksidatif süreçler ile birlikte DNA onarım mekanizması da göz önünde tutulmalıdır.

Şizofreni ve Şizoaffektif bozukluklu hastalar, hastalığın kronik seyri nedeni ile çok sayıda psikofarmakolojik tedavi almaktadır. Verilen tedavilerin DNA hasarına karşı koruyucu olabileceği gibi, bu hasarı arttırabilme olasılıklarını da göz önüne almak gereklidir. CA metodu kullanan iki çalışmada Klorpromazin'in DNA hasarına etkili olmadığı, üstelik Flufenazin'in hidrojen peroksit hasarını tamir ettiği

bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında hastalıkların patofizyolojisinde oksidatif hasarın rolünün olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada hastalar ve sağlıklı bireylerde, oksidatif DNA hasarını (commet assay yöntemiyle), plazma total antioksidan seviyesi (TAS) ve plazma total oksidan seviyesini (TOS), DNA onarım enzimlerinin (OGG1 ve NEIL1) mRNA ekspresyon düzeylerini, kullanılan psikofarmakolojik ajanların DNA hasarına katkılarını ve bu faktörlerin Şizofreni ve Şizoaffektif bozukluklu hastalardaki farklılıklarını araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

ŞİZOFRENİ

Tanım

Şizofreni, ruhsal durumun hemen tüm alanlarında belirti ve bulgular gösteren, başlangıcı genellikle gençlik yıllarında olan, gidiş ve sonlanması hastadan hastaya değişen, etiyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen, önemli ölçüde yeti yitimine yol açan bir hastalıktır (1). Şizofrenin tanı, tedavi ve araştırma süreçlerine ilişkin girişimler on sekizinci yüzyılda başlamıştır. Şizofreni terimini ilk kez 1911 yılında Bleuler kullanmıştır. Çağrışımlardaki yarılmının bozukluğun en temel belirtisi olduğunu vurgulamak için hastalığa ‘Şizofreni’ adını vermiştir. Çağrışımlardaki asosiasyon kaybını, otizm, affektde küntleşme ve ambivalansı birincil belirtiler olarak; varsanı, sanrı, katatoni ve motor bozuklukları ikincil belirtiler olarak tanımlamıştır (1).

Tarihçe

İnsanlığın varoluşundan bu yana bu hastalar anlaşılmaya çalışılmış, çoğu zaman da toplumdan dışlanmışlardır. Modern bilimin ışığında, ilk kez 1860 yılında Morel bu hastalar için erken bunama “Demantia precox” terimini kullanmıştır. Daha sonra Hecker tarafından Hebefrenik, Kahlbaum tarafından Katatonik, Kraepelin tarafından Paranoid ve basit formlar tanımlanmıştır. Bleuler bu tablonun bunama olmadığını ifade ederek, zihin yarılmaması olarak değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmiştir. Bu terminoloji halen değerini korumaktadır. Bleuler şizofreninin dört temel belirtisini vurgulamıştır. Bu belirtiler A harfi ile başladığından 4A belirtisi olarak isimlendirilmiştir. Assosiyasyon bozuklukları, Affekt bozuklukları, Ambivalans ve Autizm den oluşmaktadır (1, 2) .

Schneider şizofrenide düşünce bozukluğunun özelliklerini ortaya koymuştur. Langfeld de ‘Şizofreniform Bozukluk’ kavramını getirmiştir. Şizofreni günümüzde,

beyin fonksiyonlarının beyinde tutulan bölgeye göre ortaya çıkan bozukluklar kümesi olarak değerlendirilmektedir (2).

Epidemiyoloji

Şizofreni sıklığı ve yaygınlığı farklı kaynaklarda farklı oranlarda belirtilmiştir. Araştırma yöntemlerindeki farklılıklar, kullanılan farklı tanı ölçütleri, araştırmaların geniş nüfus taramaları veya hastane odaklı olarak yapılması gibi etkenler bu oranlardaki farklılıkları belirlemektedir (3). Yapılan araştırmalar şizofreni sıklığını %0,4-0,7 arasında belirtmektedir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre Asya ve Avrupa'da şizofreni hastalığının sıklığı %0,85'dir (4). Genel olarak yaygınlık oranı %1 olarak kabul edilmektedir. Kadın ve erkek arasında hastalığın sıklığı ve yaygınlığı açısından fark görülmemekle beraber kadınlardaki başlangıç yaşı daha geç olmakta ve daha iyi gidiş göstermektedir (3).

Etiyoloji

Şizofreni çok etkenli bir hastalık olup, en önemli risk faktörü genetik yatkınlık olmakla birlikte, bu yatkınlığın hastalıkla sonuçlanmasının diğer faktörlere bağlı olduğu belirtilmektedir (1). Gebelik komplikasyonları, anormal fetal büyüme ve gelişme, annede influenza öyküsü, düşük sosyoekonomik düzey, göç, stresli yaşam olayları gibi faktörler şizofreni etyolojisinde yer alan çevresel faktörler olarak bildirilmektedir (1). Şizofreni hastaları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında en sık bildirilen nöroanatomik bulgu, lateral ve üçüncü ventriküllerde genişlemedir (5). İşlevsel görüntüleme çalışmalarında şizofren hastalarda beynin ön bölgelerine olan kan akımında azalma olduğu saptanmış ve bu durum hipofrontalite olarak tanımlanmış (6), temporal bölgede de kan akımı değişiklikleri ve temporal lobda kanlanma artışı ile pozitif psikotik belirtiler arasında ilişki olduğu saptanmıştır (7). Şizofreni hastalarında dorsolateral prefrontal korteks ve hipokampüste nöronal bütünlüğün bozulması anlamına gelen, azalmış NAA düzeyi tespit edilmiştir. Bu bozulmanın limbik dopaminerjik hiperaktiviteye yol açarak psikotik belirtilere neden

olabileceği belirtilmiştir (8,9). Hastalığın fizyopatolojisinde dopamin, serotonin, glutamat, GABA gibi nörotransmitterler rol almaktadır. Etyolojide en çok üzerinde durulan dopamin varsayımdır. Subkortikal yapılarda dopamin hiperaktivitesi, prefrontal kortekste ise azalmış dopamin aktivitesi olduğu ifade edilmekte, subkortikal mezolimbik dopamin yollarındaki aşırı etkinliğin pozitif belirtilere, mezokortikal dopamin yollarının etkinliğindeki azalmanın ise negatif belirtilere ve bilişsel kayıplara yol açtığı belirtilmektedir (8,10). Serotonin ve dopamin nörotransmitter sistemleri birbirleriyle anatomik ve işlevsel olarak bağlantılıdır. Serotonin beyin sapında substantia nigradan gelen dopaminergik nöronların ateşlemesini, korteks ve striatumda ise dopaminin sinaps aralığına salınımını önleyerek etki gösterir (1). Şizofreni hastalarında prefrontal korteks, talamik çekirdekler ve serebellum arasında bağlantı bozukluğu olduğu ve bu bozukluğun şizofrenide temel bilişsel kayıplardan sorumlu olduğu öne sürülmüştür (11). Şizofreni etiyolojisini açıklamaya yönelik bir diğer yaklaşım hastalığın nörodejeneratif mi, nörogelişimsel mi olduğudur. Çalışmaların büyük kısmı, genetik ve erken gelişimsel etkenlerin bir araya gelmesiyle oluşan beyin hasarının, beynin normal olgunlaşma sürecini bozarak ilerleyen dönemlerde ortaya çıkabilecek sinyal ileti bozuklukları ve nöronal devre anormallikleri sonucu şizofreni belirtilerinin ortaya çıkışını sağlayan nörogelişimsel varsayımı destekleyen bulgular içermektedir (1).

Klinik Özellikler

Şizofreni genellikle 15-40 yaşları arasında, çoğunlukla da 18-25 yaşlarında başlamaktadır. Psikolojik stres faktörleri başlangıçta rol oynayabilir. Bireylerin yarısında başlangıçta hiçbir tetikleyici faktör bulunmayabilir ve başlangıç yavaş biçimde gelişebilir. Belirtiler kısa bir zaman içinde sanrılar, varsanılar, garip davranışlar gibi gürültülü bir şekilde gelişebildiği gibi, sinsî ve yavaş bir biçimde de gelişebilir. Sık görülen başlama biçimi ilgi azalması, dikkat dağınıklığı, kendi bedeni, kendi düşünceleri ile aşırı uğraş gibi belirtilerle olmaktadır. Şizofreni için patognomonik tek bir belirti yoktur. Kişinin algı, düşünce, duygu, davranış, yargılama alanlarını etkileyen bir hastalıktır. Birçok işlevsel alanda yetersizliğe yol

açarak toplumsal hayatta ve iş hayatında sorunlara neden olabilir. Ancak belirtiler ve işlevsellikte bozulma kişilere göre farklılıklar gösterebileceği gibi, aynı hastada da zaman içinde farklılıklar gösterebilir (3). Şizofreni tanısı için son dönemde en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemleri Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması (DSM-V) (12) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar sınıflandırmasıdır (ICD- 10) (13). DSM-V de süre ve işlev bozukluğuna vurgu yapılmaktadır. ICD-10'da ise Kurt Scheneider'in birinci sıra belirtilerine (kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, emir veren sesler biçiminde işitsel varsanılar, somatik varsanılar, düşünce çalınması ya da düşünce sokulması, düşüncelerin okunması ve yayılması, sanrısız algılama, duygu ve eylemlerin dış güçlerce etkilenip denetlendiği duygusu) ağırlık verilir.

Tanı

DSM- 5 e göre (12);

A) Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarı ile tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin 1,2 ya da 3 olması gerekir

- 1.Sanrılar
- 2.Varsanılar
- 3.Darmadağın konuşma
- 4.İleri derecede dağınık davranış ya da katatonik davranış
- 5.Silik (negatif) belirtiler

B) İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi bozulmuştur.

C) Bu bozukluğun belirtileri en az 6 ay sürer. Bu sürenin en az bir aylık dönemi A tanı kriterleirni kapsamaktadır.

D) Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon ve bipolar bozukluk dışlanır

E) Bu bozukluk, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz

F) Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

Tedavi

Şizofrenide tedavi süreci; psikotik belirtilerin alevlenmesi ile başlayan ve yatışması ile sonlanan akut dönem tedavisi, akut dönem ardından gelen klinik düzelmenin devam ettiği ancak stres veya ilaç değişikliği gibi faktörlerle kolayca alevlenebildiği düzelme dönemi tedavisi ve hastanın belirli bir denge içinde hayatını idame ettirdiği dönem (sürdürüm tedavisi) olarak ele alınmaktadır (14). Akut dönem ve sürdürüm tedavisi sırasında ilaç seçimini belirleyen temel ilkeler benzerlik göstermektedir. İlaç ve uygulama yolu seçiminde, daha önceki tedavilere verdiği yanıt, yan etkiler, hastanın tedaviye uyumu, kendisine veya çevresine zararlı olabilecek davranışların olması, bireysel farklılıklar, eşlik eden psikiyatrik hastalıklar ve sosyoekonomik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi etkinliği hakkında karar verilebilmesi için 4-6 hafta süreyle beklenmelidir, akut evrede bu süre 2-3 hafta olmalıdır. Bu süre sonunda tedaviye kısmi yanıt oluşmuşsa aynı tedaviye 4-6 hafta daha devam edilmelidir. 6 hafta sonunda hiç yanıt alınamayan durumda diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir (15). Şizofreni tedavisinin en önemli sağaltım aracı antipsikotik ilaçlar olmakla birlikte, psikososyal tedavilerin antipsikotik tedaviyle kombine edildiği durumlarda daha olumlu sonuçlar gözlenmektedir.

ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK

Tanım

Kasanin tarafından 1933 yılında tanımlanan Şizoaffektif bozukluk kavramı psikiyatrinin tanısal karmaşa yaşadığı bir tanı grubudur (16). Şizoaffektif bozukluk kavramı, şizofrenik ve affektif belirtiler arasındaki birleşmeyi tarif eder. Ancak bu

mental bozukluğu tanımlarken hangi belirtilerin dikkate alınacağı ya da bu iki belirti grubu arasındaki geçici ilişkinin tipi gibi konularda uyumsuzluklar vardır.

Şizoaffektif bozukluk tanısı ile şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki altı farklı olasılıkta ifade edilebilir (17). Buna göre ilk olarak; şizoaffektif bozukluk affektif belirtilere sahip tipik olmayan bir şizofreni biçiminde yorumlanabilir; bu Schneider'ın veya Bleuler'in ifade ettiği belirtilerin şizofreni için patognomik olduğu düşüncesi ile bağlantılıdır.

İkinci olarak, bazı yazarlarca şizoaffektif bozukluk, şizofrenik belirtilere sahip tipik olmayan bir duygudurum bozukluğu biçimidir (18,19).

Üçüncü bir olasılığa göre ise şizoaffektif bozukluk; aynı hastada eşzamanlı olarak hem şizofreni hem de duygudurum bozukluğunun olduğu, şizofreni ve duygudurum bozukluğu eşanlılığı biçimidir. Şizofreni ve duygudurum bozukluğu yaygınlığının yüksek oranlarını gösteren epidemiyolojik verilere dayanarak, bu iki bozukluğun birlikte görülmesinin son derece olası olduğu ve bunun sonucunda da şizoaffektif bozukluğun ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (16).

Dördüncü olasılık; şizoaffektif bozukluğu şizofreni ve duygudurum bozukluğundan ayrı, bağımsız bir hastalık olarak kabul etmektedir (20). Bu “üçüncü psikoz” olasılığının kökleri, ne şizofreni ne de manik-depresif olarak sınıflandırılmayacak klinik olguları gözlemlemiş olan Kasanin gibi klasik yazarlara dayanır (21). Fakat şizoaffektif bozukluğu için bu “üçüncü psikoz” görüşü, literatürden pek fazla destek toplamamıştır. Örneğin, birçok çalışma şizoaffektif bozukluğu tanı stabilitesinin, şizofreni ve duygudurum bozukluğu tanı stabilitesine kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir (22). Düşük tanı stabiliteli şizoaffektif bozukluğu görülmesinin olası nedeni, uzun değerlendirmede şizoaffektif bozukluğu hastalarının çoğunluğunda çok biçimli seyir gözlemlenmesidir (23). Aslında Araştırma Tanı Ölçütleri (Research Diagnostic Criteria-RDC), The International Classification of Diseases (ICD-10) veya The Diagnostic and Statistical Manual (DSM-V) temel alınarak kesitsel şizoaffektif bozukluğu tanısı konulmuş bazı hastalar, klinik geçmişlerinde pür affektif, pür şizofreniform veya farklı kutupsallıkta şizoaffektif vakalar gibi çoklu sendromlar sunarlar (24,25). “Üçüncü psikoz” olasılığına ters olarak, Şizoaffektif bozukluğu probandların yakınları arasında aynı tanıya rastlanması da oldukça seyrek.

Şizoaffektif bozukluklu hastalarının birinci derece akrabaları arasında, duygudurum bozukluğu tanısı ağır basmakta ve aşırı sayıda şizofreni vakası bulunmaktadır (16). Ayrıca tek yumurta ikizlerinden bir tanesinde Şizoaffektif bozukluğu varken, diğerinin şizofreni veya duygudurum bozukluğu olduğuna dair birçok rapor bulunmaktadır (26).

Beşinci olasılık; şizoaffektif bozukluğun hem şizofreni hem de duygudurum bozukluğundan oluşan karma bir grubu temsil ettiğini ileri sürer (27). Bu olasılık ile RDC'nin başlıca şizofrenik alt tipi ve başlıca affektif alt tipi ile şizoaffektif bozukluklu alt bölümü arasında bir paralellik izlenebilir. Buna göre, başlıca şizofrenik şizoaffektif bozukluklu hastaları şizofreniden muzdarip olurken, başlıca afektif şizoaffektif bozukluklu hastaları duygudurum bozukluğundan muzdariptir (28).

Belirtilen tüm bu beş olasılık da, şizofreni ve duygudurum bozukluğunun bağımsız birer mental bozukluk olduğunu kabul etmektedir. Aslında yalnızca bir tek psikozun olduğu, şizofreni ve duygudurum bozukluğunun aralıksız bir bütünün uç noktalarını oluşturduğu iddia edilmektedir. Dolayısıyla, altıncı ve son olasılık, şizoaffektif bozukluğun bu aralıksız bütünde aracı bir pozisyon aldığını ifade eder (29).

Son çalışmalar ve görüşler şizoaffektif bozukluğun şizofreniden bipolar geçişte genetik bir basamak, yanı sıra şizofreni ve duygudurum bozukluğunu kapsayan bir psikotik bozukluk olduğu yönündedir (30,31).

Şizoaffektif bozukluğun tanı kriterleri, geçtiğimiz yıllar içinde birçok defa değişmiş ve günümüzde henüz ortak benimsenmiş tanı kriterleri oluşturulamamıştır. Şizoaffektif bozukluğu, şizofrenik ve afektif semptomları bir arada taşımakla birlikte, tanısallık kriterleri, semptomların sayısı, niteliği, sürekliliği ve sıklığına göre farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar ICD-10 ve DSM-V'in son konsensuslarında da kendini göstermektedir. RDC, şizoaffektif bozukluk için ilk kullanılabilirliği olan kriterleri oluşturmuştur. DSM-I ve DSM-II şizoafektif bozukluğu şizofrenik ve duygudurum semptomlarının bir karışımı olarak açıklamıştır (32,63). DSM-III'de ise Şizoaffektif bozukluk için tanısallık kriteri açıklanmamış, şizofreni bölümünden

çıkartılmış ve “sınıflandırılmayan psikotik bozukluklar” kısmına konmuştur (34). DSM-III-R’de ise şizoaffektif bozukluk bu bölümde korunmuştur (35). Şizoaffektif bozuklukluktaki bu kararsızlığın, hastalığın intrinsik karmaşıklığı, heterojenliği, şizofreni ve major duygudurum bozukluğu ile arasındaki sınırın açık olmaması ve kategorik tanısının zorluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir (36).

Güncel sınıflama sistemlerine göre bir hasta aşağıdaki 6 klinik görüntüden birine sahipse şizoaffektif bozukluk tanısı alabilir.

1. Duygudurum belirtileri bulunan şizofreni hastaları,
2. Şizofreni belirtileri bulunan duygudurum bozukluklu hastalar,
3. Hem şizofreni, hem de duygudurum bozukluğu bulunan hastalar,
4. Şizofreni ve duygudurum bozukluğuyla ilişkisiz üçüncü bir psikoza olan hastalar,
5. Bozukluğu şizofreniyle duygudurum bozukluğu arasında bir süreç gösteren hastalar,
6. Yukarıdaki kategorilerden birden fazlasının kombinasyonuna sahip hastalar (37).

Marneoes, 2003 yılında yayımladığı makalesinde sınıflandırma sistemlerinin kısıtlılıklarını tartışarak şizoaffektif bozukluğun boylamsal sınıflaması üzerinde çalışmış ve bozukluğun eşzamanlı (concurrent) ve ardışık (sequential) iki alt tipini tanımlamıştır (38). Eşzamanlı şizoaffektif bozukluğu sadece şizodepresif, şizomanik veya mikst epizodların saptandığı durumlar için kullanırken, ardışık tip için boylamsal gidişte seyirde farklı ataklar geçiren hastaları tanımlamak için kullanmışlardır. Buna göre bu tür hastalar farklı zamanlarda şizofrenik, depresif, manik, şizodepresif, şizomanik, mikst iki uçlu ataklar geçirmektedir. Bu iki tip arasında aile öyküsü, premorbid kişilik, premorbid sosyal uyum, klinik gidişin paterni, sıklık ve profilaktik sağaltımlara verdikleri yanıt açısından farklılık yoktur (39).

Günümüzde şizoaffektif bozukluğun DSM V’e göre belirlenen tanısall ölçütleri klasik şizofreniler grubundan ayrı bir başlık altında verilmiştir; hem affektif bozukluk hem de şizofrenik bozukluk belirtilerinin birlikte görülmesi ve affektif belirtilerin olmadığı bir başka dönemde en az iki hafta boyunca psikotik belirtilerin varlığı gereklidir.

DSM V iki özgül türünü tanımlamıştır: bipolar tür ve depresif tür.

Şizo-depresif türde, çökkünlük belirtileri ile birlikte şizofrenide görülen sanrılar, varsanılar ve başka belirtiler olur. Bazen çökkünlük belirtileri o denli ağır ve şizofrenik belirtiler siliktir ki depresyondan ayırmak çok güçtür. Şizo-manik türde de ise mani belirtileri ile birlikte şizofrenide görülen sanrılar, varsanılar, acayip düşünce belirtileri bulunur (40).

Tanısal stabiliteyi araştıran çalışmalarda şizoaffektif bozukluk stabilitesi (%18,6-%27,1), şizofreni (%78-%93) ve bipolar affektif bozukluktan (%71,1-%86,5) düşük görünmektedir (41,42). Bu çalışmaların bir kısmı şizoaffektif bozukluğun affektif bozukluktan farklı olduğunu gösterirken, şizofreni ile arasındaki sınırlar henüz belirlenebilmiş değildir (43).

Şizoaffektif bozuklukta görülen pozitif düşünce bozukluğunun şizofreniden farklı olmadığı ileri sürülmektedir. Kendler'e göre şizofreniden farklı olarak şizoaffektif bozuklukta affektif belirtiler daha sık, negatif belirtiler ise daha seyrek görülmektedir ve işlevsellik daha iyidir. Kendler bu sonuçları şizoaffektif bozukluğun şizofreni ve bipolar affektif bozukluktan farklı olduğu ve bu hastaların hem şizofreni hem de affektif bozukluğu birlikte taşıdıkları şeklinde yorumlamıştır (43).

Tarihçe

Psikiyatri tarihinde bu bozukluktan çeşitli başlıklar altında söz edilmiş olmasına karşın, ilk kez 1913'te George H. Kirby'nin ve 1921'de de August Hoch'un şizofreni ve affektif bozukluk semptomları olan ve "erken bunama" (dementia precox) gibi yıkıma da yol açmayan bir grup hastayı tanımlamasıyla, bu bozukluğun ayrı bir klinik tablo olarak temeli atılmış oldu. 1933'te Kasanin akut ve sıklıkla ergenlik döneminde başlayan, tipik şizofreni belirtileri ve tipik mani ve\veya tipik depresyon belirtilerinin bir arada görüldüğü, daha iyi hastalık öncesi işlevsellik düzeyinin bulunduğu hastalık tablosunu tanımlayarak Şizoafektif Bozukluk terimini ilk kez kullandı. Hastalığın 1970'lere kadar şizofreninin bir türü olduğu düşünülürdü. Çünkü Jaspers'ın klasik hiyerarşi kuralına göre tipik şizofrenik belirtilerin görülmesi şizofreni tanısı için yeterliydi ve manik ya da depresif belirtilerin bulunması ikinci derecede önem taşıyordu (41).

Daha sonra özellikle hastalığın uzunlamasına seyri ile ilgili çalışmalar, bir ataktan diğere klinik tablonun önemli ölçüde değıştiği, "saf majör afektif bozukluklar"dan önemli farklılıklarının bulunduğu, şizoafektif, afektif ve şizofrenik atakların hastalığın seyri sırasında ayrı ayrı görülebildiği, iki uçluluğun sık olduğu, seyrinin şizofreniye göre daha iyi olduğu ve lityumun bazı olgularda etkin olduğunun görülmesi ile şizoafektif bozukluğun afektif bozukluklar kapsamında ele alınmasını getirdi (42).

Epidemioloji

Bugüne dek şizoafektif bozukluğun prevalansı ve insidansının saptandığı hiçbir alan çalışması yapılmamıştır. Ancak yapılan çalışmalar şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında yüksek düzeyde bir komorbidite olduğunu göstermektedir. Sınırlı bilgilere dayanarak şizoafektif bozukluğun şizofreniden daha az sıklıkta görüldüğü ve yaşam boyu prevalansının %0,5-0,8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (44,45). Şizoafektif bozukluk risk etmenleri açısından da çok fazla araştırılmamış bir bozukluktur. Cinsiyet farklılığı açısından bakıldığında duygudurum bozukluklarına benzer bir özellik taşır, bipolar alt tipte kadın-erkek oranı eşitken, depresif alt tip kadınlarda iki kat daha fazla görülür (45).

Etiyoloji

Etiyolojiye yönelik çalışmalarda şizofreni ve şizoafektif bozukluk sıklıkla birlikte ele alınmıştır. Buna bağlı olarak sadece şizoafektif bozukluğa özgü etiyolojik etmenlerle ilgili çok az şey bilinmektedir. Şizoafektif bozukluğun da şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünölmektedir. Ayrıca bozukluğun kalıtsal bir kökeni olması da kuvvetle muhtemeldir. Çünkü şizoafektif bozukluğu olan hastaların ailelerinde, şizofreni hastalarınınkine göre daha fazla duygudurum bozukluğuna ve duygudurum bozukluğu olan hastalarınınkine göre daha fazla şizofreni öyküsüne rastlanmaktadır (44,45).

Klinik Özellikler

Şizoaftif Bozukluk ölçütlerini karşılamak için temel özellikler kesintisiz tek bir hastalık döneminde ortaya çıkmalıdır. İki uçlu ve depresif tip olmak üzere iki alt tip vardır. Manik atak görüldüğüne mutlaka iki uçlu tip olarak adlandırılır, ayrıca da majör depresyon atakları da görülebilir. Sadece majör depresif ataklar görülüyorsa depresif tip tanısı konur. Majör depresif atak en az 2 hafta ve manik ataklar en az 1 hafta sürmelidir. Ayrıca şizofreni A ölçütlerini karşılamak için en az 1 aylık bir süre gerektiği için şizoaftif atağın da süresi en az 1 ay olmalıdır. Kalıcı depresif mizacın görülmesi Şizoaftif Bozukluk-depresif tip tanısı koymak için gereklidir. İşlevsellikte azalma, sosyal ilişkilerde sınırlılık, kendine bakımda azalma, intihar riskinin artması diğer eşlik eden özellikler olabilir. Tortu ve negatif belirtiler şizofreniden daha az şiddetli ve daha az kronik olabilir.

Tanı

DSM 5'e göre (12);

A) Majör bir duygudurum dönemiyle (majör depresyon ya da mani dönemi) eş zamanlı olarak şizofreninin A tanı ölçütünün karşılandığı, kesintisiz bir hastalık sürecinin olması.

B) Hastalığın yaşam boyu süresince, majör bir duygudurum döneminin (depresyon ya da mani dönemi) olmadığı iki ya da daha çok hafta, sanrılar ve varsanılar bulunur.

C) Majör bir duygudurum döneminin tanı ölçütlerini karşılayan belirtileri, hastalığın açık ve artakalan kesiminde, toplam sürenin büyük bir çoğunluğunda bulunur.

D) Bu bozukluk bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Bipolar tür: Mani dönemi hastalık görünümünün bir kesimiye bu alttür kullanılır. Majör depresyon dönemleri de ortaya çıkabilir.

Depresif tür: Yalnızca majör depresyon dönemleri hastalık görünümünün kesimleriye bu alttür kullanılır.

Tedavi

Şizoafektif bozukluğun farmakolojik tedavisi üzerine yapılmış yeterli sayıda sistematik araştırma yoktur. Yayımlanmış az sayıdaki çalışmayı karşılaştırma olanakları, kullanılan tanı ölçütlerindeki farklılıklar nedeni ile kısıtlıdır. Bu nedenle üzerinde anlaşılmış bir tedavi önerisi yoktur. Akut dönemde hastaların çoğunda belirgin psikotik belirtiler bulunduğu için genellikle antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. İdame tedavisinde genellikle şizoafektif bozukluğun alttürü göz önünde bulundurulur. Genellikle bipolar bozukluk alt türü için duygudurum düzenleyiciler, depresif alt türü için antidepresanlar ve kalıcı bir psikozun bulunduğu durumlarda ise antipsikotikler kullanılmaktadır. Yukarıdaki tedavi stratejileri başarısız olursa klozapin kullanılmaktadır. İlaç tedavilerine yanıtın yetersiz olduğu durumlarda Elektrokonvulzif tedavi (EKT) faydalı olabilir (45). Tek ilaçla tedavi amacıyla hem nöroleptik hem de duygudurum düzenleyici özellikleri olan atipik antipsikotikler ideal olabilir ancak bu konuda yapılmış yeterli çalışma yoktur (46).

GENOTOKSİSİTE

Tanım

Genotoksisite, Deoksiribonükleik Asit (DNA)'da yapısal değişiklikler meydana getirerek ya da DNA sarmalında kırılmalarla oluşan mutasyonlardır. Genotoksisite hücre DNA'sında hasara neden olan her türlü ajan için kullanılabilen bir terimdir (47). Mutasyonun bir toksisite türü olarak algılanması DNA'nın kimyasallara veya radyasyona normalden daha fazla dozda ve çeşitlilikte maruz kalması ve DNA'nın etkilenmesi sonucu gerçekleşmiştir, bu yönüyle mutasyona genotoksik etki de denebilir (48,49). Genotoksik etkiyi mikrolezyonlar ve makrolezyonlar olarak iki kategoride sınıflandırmak mümkündür (48,50). Mikrolezyonlar nükleotid düzeyindeki hasarlardır, iki grupta baz değişimi ve çerçeve kayması tipi mutasyonlar olarak değerlendirilir. Mikrolezyonları gözle görülemezken, makrolezyonlar sitolojik analizlerle saptanabilen kromozomal bozulmalardır.

Makrolezyonlar, kromozomlardaki sayısal ve yapısal değişiklikler olarak iki grupta değerlendirilir. Sayısal değişiklikler kromozom sayısındaki değişmeler olarak değerlendirilir ve yapısal değişikliklere kromozomal aberasyonlar denir. Kromozomlarda yapısal değişiklikler oluşturan etkenlere “klastojen” denmektedir. Kişinin, ksenobiyotik metabolizması ya da detoksifikasyonu bakımından genetik polimorfizm göstermesi, spesifik toksik maddelere maruz kalması halinde mevcut riskin artmasına neden olur. Toksik maddelere maruz kalındığında DNA hasarına, DNA onarımında anormalliklere ve genetik dayanıksızlığa, dolayısıyla karsinogeneze neden olması beklenir. Hücresel oğalma ve büyüme gen kontrolü altındadır bu nedenle genetik faktörler tüm kanserler için önemlidir (49). DNA hasarının indüklenmesi, bunun sonucunda mutasyonların ve kromozomal bozuklukların oluşması kanser gelişimindeki başlıca mekanizmadır (51).

DNA Hasarı Yapan Etkenler

DNA hasarı genetik materyalin moleküler bütünlüğünde ekzojen veya endojen etkenlerle meydana gelen tüm değişikliklere verilen isimdir (52). Endojen etkenlerin ortaya koyduğu DNA hasarı miktarı çevresel etkenlerin neden olduğu DNA hasarından daha fazladır. Bununla birlikte normal hücresel aktivitelerle oluşan DNA hasarları ile bazı çevresel etkenlere maruziyet sonucu oluşan DNA hasarları birbirlerine çok yakındır (53). Eksojen nedenlerle oluşan DNA hasar mutasyonları ve gen ifadesindeki değişiklikler ile eksojen faktörlerle beraber etkinliği artan endojen DNA hasarlarının çoğu kanser vakalarında bir aradadır. Bu yüzden oluşan endojen DNA hasarlarının eksojen DNA hasarları ile etkileşimini bilmek kanser ve diğer hastalıkların oluşumunu anlamak için önemlidir (54).

Endojen Etkenler

1. Hatalı eşleşmeler, insersiyon/delesyonlar
2. Kimyasal değişikler:

Deaminasyon: DNA bazlarında hidrolitik deaminasyon sonucunda adenin, guanin veya sitozin, amino grupları kaybedilebilir. Deaminasyon için sitozin ve 5-metilsitozin başlıca hedeflerdir (55). Bu tip baz değişikliği insanda p53 tümör baskılayıcı genlerde oluşan mutasyonda sıkça gözlenmektedir (56).

Metilasyon: Bir metil grubunun sitozin halkasının beş numaralı karbonunun yapıya eklenmesi ile meydana gelir. DNA'nın metilasyonu ökaryotik hücrelerde en çok görülen epigenetik (DNA nükleotit dizisinde bir değişiklik olmaksızın gen anlatımında meydana gelen) olaylardandır (57).

3. Baz kayıpları:

Depürinasyon ve depirimidinyasyon DNA deoksiriboz iskeletine pürin veya pirimidinleri bağlayan N- β -glikozil bağın hidrolizi sonucu meydana gelir (57).

4. Oksidatif Hasar:

DNA hasarları arasında en sık görülen Oksidatif DNA hasarlarıdır. Metabolik ve diğer biyokimyasal reaksiyonlar sonucu ve çevresel faktörler nedeni ile sürekli olarak reaktif oksijen türleri (ROT) oluşmaktadır. Süperoksit anyon radikali (O₂), hidroksil radikali (OH), hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi reaktif oksijen türleri DNA hasarlarına yol açar (54). Hidroksil radikali biyolojik moleküller için en reaktif oksijen ürünüdür. DNA'da baz hasarları ve DNA-protein çapraz bağları gibi bir çok hasar oluşturur (58).

Oksidatif DNA hasarı olarak da adlandırılan bu tip DNA hasarları mutajenez, karsinogenez ve yaşlanma gibi biyolojik olaylarda görev alır (59). Reaktif oksijen türleri eksojen ve endojen kaynaklı olabilir. Gama ışınları, UV ışınları, yiyecekler, ilaçlar, ksenobiyotikler ve toksinler eksojen ROT kaynaklarıdır. Nötrofiller, NO sentetaz ve ksantin oksidaz gibi enzimler, metabolizma ürünleri ve hastalıklar endojen ROT kaynaklarıdır (60). Reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu 100'den fazla oksidatif DNA hasarı tanımlanmıştır. Bu hasarların biyolojik önemi henüz açıklık kazanmamakla birlikte 8-hidroksideoksiguanin'in (8-OH-Gua) mutasyona neden olduğu bilinmektedir (61).

5. Replikasyon hataları:

DNA replikasyonu sırasında hatalar oluşabilmektedir. Replikasyon sonrasında oluşan hataları düzeltmekle görevli DNA polimerazın hata okuma 3'-5' ekzonükleaz aktivitesindeki bozukluklar mutasyonlarla birlikte kalıtsal ve sporadik kanserlere neden olabilirler (62,63).

Ekzojen Etkenler (Çevresel faktörler)

1. Kimyasal ajanlar: Kemoterapi ilaçları, benzopren, Aflotoksin, alkilleyici ajanlar, vinil klorid, mustard gazları v.b. Benzopren karsinojen olmadığı halde hücre içinde okside olduğunda karsinojenik hale gelmektedir. DNA'da guanin gruplarına bağlanarak G-C bağlantısının arasına girer ve heliks yapısında bozulmaya neden olur (63).

Bugün belki de kansere neden olan en yaygın çevresel kimyasal ürün tütün ürünleridir. Tütün ürünleri başta akciğer, ağız boşluğu ve komşu doku kanserleri olmak üzere birçok kansere neden olurlar (64, 65).

Sisplatin ve alkilleyici ajanlar gibi kemoterapötik ilaçlar DNA'da çift zincir kırıklarına ve zincir içi çapraz bağların oluşumuna yol açarlar (63). DNA hasarına neden olan kimyasallar yiyeceklerde de bulunabilir. Çok pişirilen ette bulunan heterosiklik aminler ve fındıkta bulunabilen aflatoksin örnek verilebilir (65). Yiyecekler kanalıyla alınarak DNA'ya hasar veren doğal kimyasalların tüketiminin endüstri ürünü olan kimyasallara maruziyetten çok daha fazla olduğu konusunda tartışmalar bulunmaktadır (66).

2. Fiziksel ajanlar: UV radyasyon, iyonize radyasyon vb. Ultraviyole ışığının neden olduğu hasarlar daha çok deri kanseri riski ile ilişkilidir. Mutajenik olan UV ışını, pirimidinlerin kovalent olarak bağlandığı dimer formlarının oluşmasına neden olur (63). Doğada bulunan radyoaktif bileşiklerin radyoaktif bozunması sonucu iyonize radyasyon oluşur. Uranyumun bozunması sonucu oluşan radon gazı evlerde birikebilir ve akciğer kanserine yakalanma riskini artırır. Kanser radyoterapisi sırasında doğal ya da insan yapımı radyoisotoplara maruz kalınmaktadır (64,65).

Hava yoluyla seyahat edildiğinde, evde radon gazına maruz kalındığında ve nükleer silahların üretildiği bölgelerin yakınlarında bulunulduğunda düşük dozda, nükleer kazaların olduğu bölgelerde yaşandığında ya da radyoterapi tedavisi görüldüğünde yüksek dozda radyasyona maruz kalınmaktadır (67).

DNA Hasarının Yol Açtığı Sonuçlar

DNA hasarı, hücrede hasarla başa çıkabilecek veya programlı hücre ölümünü sağlayacak birçok hücresel olayı başlatır. Hücre, DNA hasarlarına karşı farklı metabolik yollarla cevap verir. Ağır DNA hasarları hücrenin apoptoz yolunu aktive ederek hücreyi ölüme götürür ya da hasar DNA onarım mekanizmaları ile onarılabilir. Dinamik bir yapıya sahip olan DNA molekülü, onarılabilen tek biyomolekül olması bakımından önemlidir (68,69). DNA hasarı replikasyon sırasında onarılamazsa mutasyona ve sonuç olarak genomik kararsızlığa neden olur (70).

Hücrede DNA hasarı oluştuğunda dört önemli yanıt oluşur;

- 1) Hasarlı DNA'nın çıkarılarak DNA çift zincirinin doğru bir şekilde yeniden yapılandırılması (DNA onarımı),
- 2) DNA hasarı kontrol noktalarının aktivasyonu ile hücre döngüsünün ilerlemesinin engellenmesi, bu şekilde hasarlı genetik materyalin onarımına imkân sağlanması ve hasarlı kromozomların genetik geçişinin önlenmesi,
- 3) Hücredeki gen transkripsiyon düzeylerinin hücrenin yararına olacak şekilde değişmesi (transkripsiyonel cevap),
- 4) Ciddi olarak hasar görmüş hücrelerin elenmesi (programlı hücre ölümü, apoptoz)

Bu yanıtlardan herhangi birinin işlev görmemesi hücre düzeyinde genomik kararsızlıkla, organizma düzeyinde ise genetik hastalıklar, kanser veya yaşlanma ile sonuçlanmaktadır (52, 69, 71).

DNA onarım hataları, genomik kararsızlıkla karakterize sendromlara ve kanser insidansında artışa yol açtığından, DNA onarımının nasıl gerçekleştiğinin

bilinmesi klinik kullanım açısından önemlidir. Moleküler kanser genetiğindeki gelişmeler, karsinogenezisin onkogenler ve antionkogenlerde mutasyonla bağlantılı olduğunu göstermektedir, karsinojenlerin ise büyük kısmı genotoksiktir. Genotoksisite testleri genel olarak radyasyonun, ultraviyole ışınların, endüstriyel kimyasal maddelerin etkilerini değerlendirme ve ilaçların piyasaya sürülmeden toksik etkilerini ve güvenilirliklerini araştırmada kullanılmaktadır (72, 73, 74).

Genotoksisite ile karsinogenezite arasında çok yakın bir ilişkinin olması ve genotoksik testlerin karsinojenleri tespit etmede etkili olması genotoksisite araştırmalarının önemini göstermektedir (75). Bu testler 1970'den beri kullanılmaktadır, bu tarihten beri geliştirilmiş birçok genotoksisite testi bulunmaktadır (72). Kromozomal hasar için in-vitro timidin kinaz testi, in-vivo mikronükleus testi, in-vitro bakteriyel reverse mutasyon testi (Ames Testi), kardeş kromatid değişimi ve comet analizi bu testlerden bazılarıdır.

COMET (TEK HÜCRE JEL ELEKTROFOREZ) ANALİZİ

Tanım ve Tarihçe

Kimyasallar ve çevresel faktörler canlılar üzerinde toksik etkiye neden olmakta ve genetik yapılarını bozmaktadırlar. Canlılar bu duruma tepkilerini fizyolojik, biyokimyasal ve morfolojik olarak göstermekte ve tepkiler laboratuvarında veya doğada ölçülebilmektedir (76). Ancak, etkinin genetik boyutu ya kullanılacak tekniklerin masraflı veya yorucu oluşu ya da biyokimyasal mekanizmaların iyi anlaşılmasından dolayı çoğu zaman ihmal edilmektedir (77,78). Bugüne kadar DNA hasarının belirlenmesi ile ilgili birçok teknik kullanılmış bunların çoğunun pahalı ve uzun çalışma süresi gerektirmesi ve kimi zaman da birçok laboratuvarın sahip olmadığı radyoaktif çalışmalarını içermesi ve çalışma sonunda beklenen başarının elde edilememesi bu alanda çalışma yapılmasını zorlaştırmıştır (79,80). Son dönemde tıp alanında yukarıda belirtilen sorunlara cevap verebilecek tek hücre jel elektroforez (Comet analizi) adında moleküler test sistemi geliştirilmiş, bu metot

sayesinde DNA’da hasarın olup olmadığının, varsa hasar seviyesinin anlaşılması ile farklı bir anlam kazanmıştır (81, 82, 83).

Comet analizi yöntemi ilk kez Östling ve Johansson (1984) tarafından oluşturulmuş, devamında çeşitli araştırmacılar tarafından günümüze kadar modifiye edilmiş ve yeni teknikler ile birlikte sunulmuştur (84, 85). Bu analizin temel prensibi kimyasal ve fiziksel nedenlerle oluşan genotoksik ve sitotoksik ajanların canlı hücreler üzerindeki etkilerini hücre DNA’larını tek tek inceleyerek saptamaktır. Canlı dokulardan izole edilen çekirdek içindeki DNA, ince bir agaroz jel içine fikse edilir ve elektroforetik ortamda yürütülür. Genotoksik ajanlarla hasarlanan DNA’lar tamir mekanizmaları ile tamir edilememiş ve tek veya çift DNA zincirlerinde kırılmalar oluşmuş ise kırılan farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yüküne sahip kırılmış DNA molekülleri elektroforetik ortamda farklı hızlarda hareket ederler. DNA molekülleri ethidium bromid gibi DNA spesifik boyalarla boyanıp floresan mikroskop altında incelendiğinde hasarın şiddetine göre DNA’lar dairesel şekilden kuyruklu yıldız benzer şekile değin çeşitli derecelerde görüntüler oluşturduklarından yöntem İngilizce “kuyruklu yıldız” anlamına gelen “Comet Assay” adı verilmiştir (85).

Bugün uygulanan Comet Assay yöntemi Singh ve arkadaşları (1988) tarafından geliştirilmiş olan, tek ve çift zincir kırıklarının tanımlanmasına olanak sağlayan bir yöntemdir (84).

Comet Analizinin Basamakları

Hücresel Materyalin Hazırlanması: Kültüre edilmiş hücreler, tam kan örnekleri (mononükleer hücre fraksiyonları, polimorf lökositler), primer insan fibroblastları doku örnekleri materyal olarak kullanılabilir ve bunların her birinin hazırlanması farklı özelliktedir. Lenfosit ve mononükleer hücrelerde DNA hasar çalışmalarında, bu hücre grupları histopak ile izole edildikten sonra kullanılabilir, ön işlemlerle serbestleşen hücreler numaralandırılıp daha önce ön kaplama yapılan agaroz jelli lamalar üzerine uygulanırlar (86).

Mikroskop Lamlarının Hazırlanması: Ön kaplama işlemi olarak adlandırılan, çalışmadan bir gün önce normal erime noktalı agaroz jel, mikroskop lamlarına yayılması işlemi yapılır. Ön kaplama yapılan lamlar kurumaları için en az bir gece bekletilir. Ertesi gün düşük erime noktalı ikinci bir agaroz jel içinde süspansiyon edilmiş hücreler ön kaplama yapılmış olan lamların üzerine yayılır. Böylece iki jel tabakası arasında gömülü hücreleri içeren sandviç benzeri bir sistem oluşur. Optimal hücre sayısı her gözlem alanında birkaç taneden fazla olmamalıdır (86).

Lizis: Agaroz jel donduktan sonra yüksek yoğunlukta tuz ve deterjan içeren lizis çözeltisinde bir saat bekletilir. Lizis sırasında kan ve doku örneklerinde bulunan eritrositlerin parçalanmasıyla açığa çıkan demire bağlı serbest radikal aracılı DNA hasarını önlemek için lizis çözeltisine % 10 oranında dimetil sülfoksit eklenir. Lizis işlemi sırasında membranlar parçalanır ve hücre içeriği çekirdekten uzaklaştırılır. DNA küçük bir miktar non-histon proteinlerle birlikte yüksek süperkoil yapısında kalır. Lamlar birkaç defa uygun bir tampon ile yıkanarak hücre artıkları, kalan deterjan ve tuzlar uzaklaştırılır (86).

Alkali Ortamda DNA Süperkoil Yapısının Açılması: Preparatlar elektroforez öncesinde çift sarmal DNA yapısının açılması için yüksek alkali özellikteki (pH>13) elektroforez tamponunda inkübe edilir. Alkali tampon içerisinde çekirdekteki çift sarmal DNA, zincir kırıklarının bulunduğu noktalardan açılmaya başlar. Araştırmacıya göre değişmekle birlikte işlem süresi genellikle 20 dakikadır (87).

Elektroforez: Alkali ortamda DNA sarmalının açılmasından sonra, jel içinde oluşan tek zincir DNA alkali koşullarda elektroforeze tabi tutularak comet oluşturulur. Elektrik akımı uygulandığı zaman, anoda doğru hareket eden DNA parçaları bir kuyruklu yıldız görüntüsü verir. Hasarsız DNA ise çekirdekten çıkamaz. Elektroforez 25 V, 300 mA akım ve 25 dakikalık süre içinde gerçekleştirilir (88).

Nötralizasyon: Alkali ortamda elektroforezden sonra, jel pH'sının nötralizasyonu için lamlar uygun bir tamponla (pH:7,5) üç defa yıkanır. Nötralizasyondan sonra lamlar boyanarak cometler sayılır (86).

DNA'nın Boyanması ve Comet'lerin Görüntülenmesi: Boyama için yaygın olarak kullanılan floresan boya etidyum bromürdür. Comet'lerin

görüntülenmesinde non-floresan boya olarak gümüş-nitrat da kullanılmaktadır. Boyama sonrasında floresan mikroskopta anoda doğru göç eden DNA parçaları kuyruklu yıldız görüntüsü verir, hasarsız DNA benek şeklinde görünür (86, 88).

Comet Sayımı ve DNA Hasarının Belirlenmesi:

a) Görsel Analiz: Farklı derecelerdeki hasarı gösteren Comet'ler gözle ayırt edilebilir. Görsel analize göre Comet'ler DNA göç uzunluğu ele alınarak 5 kategoride değerlendirilir. Sayma işlemi için her lamdan rastgele 100 Comet seçilir ve her birine içinde buldukları kategoriye göre bir değer verilir (0, 1, 2, 3 veya 4). Her bir kategorideki Comet sayısı belirlenerek özel formüller ile DNA hasarı belirlenir (86, 88).

b) Bilgisayarlı Görüntü Analizi: Mikroskop üzerine monte edilen kapalı sistem dijital kamera bağlantısı ile otomatik olarak özellikli Comet'lerin görüntüleri değerlendirilir. Programlar comet başını kuyruktan ayırt edebilecek ve baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş ve kuyruktaki floresans yüzdesi, kuyruk momenti gibi çeşitli değişkenleri belirleyebilecek şekilde yapılmıştır. Kuyruktaki % DNA floresansı, DNA zincir kırığı sıklığı ile doğru orantılıdır. Kuyruk momenti kuyruk uzunluğu ve göreceli kuyruk yoğunluğunu içeren formüllerle hesaplanan bir değişkendir (86, 88).

Comet Analizi ile Tespit Edilen DNA Hasar Seviyesini Etkileyen Faktörler

Sağlıklı ve tedavi almayan kişilerde DNA hasarını etkileyen faktörler yaş, sigara, egzersiz, diyet, cinsiyet, hava kirliliği, güneş ışığı, enfeksiyon, mevsim ve meslek olarak sayılabilir (89).

Klinik Araştırmalarda Comet Analizi

Klinik araştırmalarda Comet analizinin kullanılması bazı hastalıkların patojenik mekanizmalarının açıklanmasında önemli katkı sağlamıştır. Xeroderma pigmentosum ve trichothiodystrophy hastalıklarının prenatal tanısında (90), meme kanseri hastalarının birinci derece kadın akrabalarında risk değerlendirmesinde (91),

meme kanserinin bleomisin ile tedavisinin takibinde (92), erlich asit tümörü hücrelerinde in vivo olarak cisplatin ve inhalasyon anesteziklerinin beraber kullanımında hücrelerin apoptoza geri dönüşümsüz olarak gidişinin araştırılmasında kullanılmıştır (93). Bununla beraber Tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus (94, 95, 96), katarakt (97), romatoid artrit-sistemik lupus eritematozus (98,99), polikistik over sendromu (100) ve Alzheimer (101, 102) gibi hastalıklarda artmış DNA hasarı gösterilmiştir. Post menopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin (103) ve sigaranın DNA üzerine etkileri yine bu yöntemle araştırılmıştır (104).

Diğer taraftan Comet analizi ile ayaktan başvuran bipolar duygudurum bozukluğuna sahip hastalarda kontrollere göre daha fazla DNA hasarı olduğu gösterilmiş ve bu hasarın hastalık belirtilerinin şiddeti ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (105). Şizofreni hasta lenfositlerinde yapılan bir çalışmada şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında DNA hasarı ve onarım kapasitesi incelenmiş, her ne kadar şizofreni hastalarında daha yüksek oranda DNA hasarının olduğu ve onarım kapasitelerinin de düşük olduğu görülse de bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görülmüş; aynı çalışmada yüksek antipsikotik dozunun periferik hücrelerde DNA hasarını arttırmadığı gösterilmiştir (106). Bir diğer çalışmada prenatal dönemde sigara dumanına maruz bırakılan ratların lipid peroksidasyonunda, protein oksidasyonunda ve erişkin yaşta DNA hasarında artış olduğu gösterilmiştir (107). 2012 yılında wistar ratları ile yapılan bir çalışmada anneden ayrılmanın ve şoka maruz kalmanın her ikisinde hipokampüste comet analizi ile DNA kırıklarında artmaya neden olduğu gösterilmiştir (108).

Psikotrop İlaçlarla Yapılan Genotoksisite ve Karsinojenite Çalışmaları

Antipsikotikler ile Yapılan Çalışmalar

Atipik antipsikotiklerle yapılmış 2011 yılına ait bir çalışmada, insan lenfosit kültürlerinde test edilen olanzapin, risperidon ve ketiapinin, comet ve mikronükleus analizlerinde DNA hasarı indüksiyonu için değerlendirildiğinde, mutajenik aktiviteden yoksun olduğu gösterilmiş, ancak insan lenfosit kültürlerinde olanzapin, risperidon ve ketiapinin yüksek doz (250 mg/l ve üstü) uygulanmasında lenfosit

kültürlerinde steriliteye neden olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada doza bağlı sitotoksik etki olabileceği öne sürülmüştür (109).

Frotschl ve arkadaşlarının 2005 yılında comet yöntemi ile yaptıkları çalışmada klorpromazinin DNA hasarına neden olmadığı bildirilmiştir (110). Gasiorowski ve Brokos 2001 yılında comet yöntemini kullanarak insan lenfosit kültürleri ile yaptıkları bir çalışmada flufenazinin hidrojen peroksit hasarı sonrası DNA tamirini arttırdığını bildirmişlerdir (111). Bir diğer çalışmada, lenfosit kültürlerinin ziprasidon ile tedavisinde kardeş kromatid değişim sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve proliferasyon oranı değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.001$) olduğu saptanmıştır (112). Picada ve arkadaşlarının, yetişkin erkek CF-1 fareleri ile yaptığı bir çalışmada aripiprazolün akut ve subkronik tedavisinin mutajenik olmadığı ancak subkronik tedavinin periferik kanda belirgin DNA hasarına neden olduğu gösterilmiştir (113).

Reinke ve arkadaşlarının 2004 yılında ratlarda yaptıkları çalışmada, Klozapinde daha az olmak üzere Haloperidol ve Klozapinin sıçan beyinlerinde oksidatif strese neden olduğunu ancak Olanzapinin neden olmadığını göstermişlerdir (114). Ek olarak Parikh ve ark.'nın yine ratlarda yaptıkları çalışmada haloperidol tedavisi sonrası lipid oksidasyonunda artış gözlerken, süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinde azalma saptamışlardır. Ancak bu durum risperidon, olanzapin ve klozapinde izlenmemiştir.(115).

Duygudurum Düzenleyicilerle Yapılan Çalışmalar

Duygudurum düzenleyicileri de antipsikotikler kadar DNA hasar ve tamir mekanizmalarında hayvan ve insan çalışmalarında ele alınmıştır. Khan ve ark.'nın 2011 çalışmasında, Valproik asid (VPA) tedavisinin sperm sayısını, testisleri ve epididim ağırlığını önemli ölçüde azalttığı ve farelerin testislerinde sperm başı anormalliğini, sperm DNA hasarını, oksidatif stresi (lipid peroksidasyon ürünü tiobütirik asit ölçülerek) ve 8-okso-dG (8-okso deoksiguanozin) ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışma, VPA'nın farelerde germ hücresi toksisitesini başlattığını da göstermektedir (116).

Andreazza ve ark.'nın 2008 yılında ratlarla yaptıkları çalışmada, D-Amfetaminin periferik ve hipokampal DNA hasarını arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, DNA hasarı endeksi, lipid peroksidasyonu ile pozitif korelasyon gösterirken, lityum ve valproat oksidatif dengeyi modüle edebilmekte ve DNA'ya yeni hasar gelmesini önlemektedirler. Ancak mikronukleus oluşumunu engelleyemedikleri de görülmektedir (117).

Tokarz ve ark.'nın 2016 yılında insan retinal pigment epitelial hücrelerinde Valproik asid ve DNA metil transferans inhibitörü RG 108 (non-nükleozid DNA metiltransferaz inhibitör) ile akut ve kronik oksidatif stres durumlarında hücre içi reaktif oksijen türlerinin seviyesini ve DNA hasarını azalttığı izlenmiştir. Valproik asid ve RG' nin koruyucu etkisi antioksidan enzim gen ekspresyonunun upregülasyonu ile ilişkili bulunmuştur (118).

Diğer Tedaviler ile Yapılan Çalışmalar

Wayhs ve arkadaşlarının 2010 yılında comet analizi ile yaptığı bir çalışmada zorla yüzme testi yapılan diyabetik ratlarda insülin ve klonazepam tedavisinin farelerde DNA hasarına karşı ve oksidatif DNA hasarına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (119).

Poginsky ve arkadaşlarının 1988 yılında yaptığı bir çalışmada depresyon tedavisinde de kullanılan *H. Perforatum* ait genotoksisite ames testi ve programlanmamış DNA sentezi (UDS) deneyi ile in vitro olarak belirlenmiştir (120). Bununla beraber Okpanyi ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptığı bir çalışmada hypericum ekstresinin kromozom aberasyon testinde genotoksik etkisi gözlenmemiştir (121).

Sonuç olarak; Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçların insanlardaki genotoksisitesi hakkındaki bilgiler artmakla birlikte yeterli düzeyde değildir (122, 123, 124). Bu nedenle kullanılan ilaçların genotoksisitesini ve tedavi yanıtı ile ilişkisini değerlendirmenin gelecek için ümit verici olacağı düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

ÖRNEKLEM

Vaka Grubu

Araştırmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'da şizofreni ve / veya şizoaffektif bozukluk tanısı alan ve psikotrop ilaç kullanan araştırmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan, 18–60 yaş arası, her iki cinsiyetten 60 erişkin alınmıştır. Çalışma için özel bir ilaç ve doz seçimi planlanmamıştır.

Hastaların tanı değerlendirmeleri ve kan alma işlemleri, Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilirken, lenfositlerde comet assay yöntemiyle DNA hasarının ölçülmesi, invitro assay yöntemiyle ilaç etkisinin ölçülmesi, ELİSA ile TAS, TOS ve OSİ değerleri ölçülmesi, OGG1 ve NEIL1 gen ekspresyonlarının gerçek zamanlı PCR ile bakılması işlemleri Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Vaka Grubu İçin Dâhil Olma Kriterleri

1. DSM 5 tanı kriterlerine göre şizofreni ve/veya şizoaffektif bozukluk tanısı almış olması,
2. En az 5 yıllık hastalık öyküsünün olması,
3. Hasta yaşının 18 - 60 arasında olması,
4. Mental kapasitesi olağan olması
5. Çalışmanın amacı ve süreci anlatıldıktan sonra katılmak için katılımcı ya da birinci derece yakınının onay vermiş olması,

6. Okur-yazar olması,

Vaka Grubu İçin Dışlama Kriterleri

1. Eşlik eden nörolojik/fiziksel kronik hastalığın olması,
2. Klinik olarak mental retardasyon olması,
3. Eşlik eden psikiyatrik bozukluğun olması ve bu nedenle psikotrop kullanımı olması,
4. Organik nedene bağlı psikiyatrik bozukluğu olması,

Kontrol grubu

18–60 yaş arası mental kapasitesi olağan, okuma yazma bilen, yaş ve sigara kullanımı olarak eşlenmiş ve onam vermiş 30 sağlıklı gönüllü.

YÖNTEM

Araştırma, Haziran 2016 ve Mayıs 2017 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yürütülmüş, Comet analizleri Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışma, DSM 5'e göre tanı konmuş 30 şizofreni, 30 şizoaffektif bozukluk hastası ile yaş ve sigara kullanımı olarak eşlenmiş 30 sağlıklı gönüllü alınarak yürütülmüştür. Her bir katılımcıdan ya da birinci derecede yakınından bilgilendirilmiş onam formuyla yazılı onamları alındıktan sonra sosyodemografik verileri ve kullanmakta oldukları psikofarmakolojik tedaviler (hasta grubu için) kayıt edilmiştir.

Bu aşamada kullanılan ölçekler;

PANSS (Pozitif-negatif belirtiler ölçeği)

CGI (Klinik Global İzlem Ölçeği)

Hamilton Depresyon Ölçeği

Young Mani Ölçeği

Ölçeklerin tamamlanmasından sonra 5 ml venöz kan örnekleri çevresel faktörlerden etkilenmenin en az olması için alındıktan hemen sonra ve karanlık ortamda comet analizi ile genotoksisite açısından değerlendirilmiştir.

Araştırmaya katılan tüm gönüllüler Helsinki Deklarasyonu'na uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilip, yazılı onam alınmıştır. Araştırma öncesi Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.04.2015 tarih ve 60116787-020/23917 sayılı onam alınmış ve araştırma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

GEREÇLER

Sosyodemografik Veri Formu

Olguların sosyodemografik verilerinin toplanması amacıyla tarafımızca düzenlenmiş olan bilgi formudur. Çalışmaya alınan erişkinlerle yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır. Form aracılığıyla erişkinlere ait sosyodemografik veriler elde edilmiştir (EK 1).

PANSS (Pozitif-Negatif Belirtiler Ölçeği)

PANSS 1987 yılında Kay ve ark. tarafından şizofreni hastalarının son bir hafta içindeki belirtilerini ve işlevselliğini değerlendirmeyi amaçlayan yarı yapılandırılmış bir ölçektir(125). Toplam 30 madde ve üç alt ölçekten oluşur (pozitif belirtiler ölçeği, negatif belirtiler ölçeği ve genel psikopatoloji ölçeği). Her madde görüşmeci tarafından belirti şiddetine göre 1-7 arasında puanla değerlendirilir(1=yok, 2=çok

hafif, 3=hafif, 4=orta, 5=orta-ağır, 6=ağır, 7=çok ağır). Alt ölçeklerin toplamı 30-210 puan arasında değişir, PANSS toplam puanı olarak da kullanılır. PANSS'ın Türkçeye uyarlama çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (126) (EK 2).

CGI (Klinik Global İzlem Ölçeği)

Guy ve arkadaşları (127) tarafından geliştirilen, klinisyenin gözlemine göre 1-7 arasında puanlama esasına dayanan bir değerlendirme ölçeğidir. Ruhsal bozukluğun şiddetini ve hastalık belirtilerinin seyirini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütölen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Ölçeğin ilk boyutunda hastalığın şiddeti, ikinci boyutunda iyileşme, üçüncü boyutunda ise ilaç yan etkisinin şiddeti değerlendirilir. Ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir (1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=şiddetli derecede hasta, 7=En ağır derecede hasta) (EK 3).

Hamilton Depresyon Ölçeği

Ölçek depresif hastalarda belirtilerin şiddetini saptamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. 1961 yılında Hamilton tarafından depresif hastaların incelenmesi ve belirtilerinin faktör analizi sonucunda geliştirilmiş ve 1967'de aynı araştırmacı tarafından son şekli verilmiştir (128). Bu çalışmada 17 soruluk form kullanılmıştır. Derecelendirmede, her belirti için ayrıca belirlenmiş, 0-4 arası puanlama dizgesi kullanılmaktadır. Yapılan derecelendirmenin toplanmasıyla 0 ila 53 arasında değişen ölçek toplam puanı elde edilmektedir ve puandaki artış depresyonun şiddetindeki artışa işaret etmektedir. En yüksek 53 puan alınır. 0 - 7 puan depresyon olmadığını, 8 - 15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16 - 28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri 18 ağır derecede depresyonu göstermektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından 1996'da yapılmıştır (129) (EK 4).

Young Mani Ölçeği

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Young ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır (130). Bu maddelerin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipinde hesaplanmaktadır. Ölçekteki maddeler, hastalığın manik dönemindeki tanımlanmış çekirdek belirtileri (hafiften ağıra doğru derecelendirecek biçimde) kapsamaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 44'tür. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır fakat 12 ve üstü puan alınması halinde hipomani/mani lehine yorumlanır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (131) (EK 5).

COMET YÖNTEMİ İLE GENOTOKSİSİTE TESPİTİ

Comet yöntemi ile kontrol grubu ve hasta gruplarına ait kanlardan lenfosit izolasyonu ve DNA hasarının tespiti gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan araç gereçler, sarf malzemeler ve kimyasallar ile çözeltiler aşağıda belirtilmiştir (Tablo1,2).

Tablo 1: Yöntemde Kullanılan Gereçler ve Markaları

Gereçler	Marka
Mikrodalga fırın	Arçelik, Türkiye
Dijital Terazı	Sartorius, Almanya
Elektroforez tankı İçin Chiller	WITEG, Wise Circu Fuzzy Control System, Almanya
Falkon tüpler (15ml,50 ml)	BD Falcon, BD Biosciences, ABD
Flouresan Mikroskop	Nikon, Japonya
Manyetik karıştırıcı	Torrey PINES SCIENTIFIC, ABD
<i>Comet</i> yöntemi için elektroforez tankı	Cleaver Scientific, CLS- COM20 model, İngiltere
Soğutmalı santrifüj	SIGMA, ABD
Otomotik pipetler	Eppendorf, ABD
Lam ve Lameller	Isotherm Microscope Slider, Almanya
<i>pH metre</i>	WTW inoLab®, Almanya

Tablo 2: Yöntemde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Markaları

Madde	Marka
Agaroz (yüksek ve düşük erime noktalı)	Lonza, Sea Plaque ® Agarose, İsviçre
Histopak-1077	Sigma Aldrich ® , ABD
Metanol	Sigma Aldrich ® , ABD
Dimetil sülfoksit (DMSO)	Genaxxon biosciences, Almanya
Etilendiamintetraasetik asit (EDTA)	Fischer BioReagents ®, ABD
Phosphate buffered saline (PBS)	Gibco, Avustralya
Sodyum hidroksit (NaOH)	Sigma Aldrich ® , ABD
Triton X- 100	Fischer Chemicals ®, ABD
Sodyum hidroksit (NaOH)	Sigma ® Aldrich, ABD
Trizma base (Tris)	Fischer BioReagents ®, ABD
NaCL	Sigma Aldrich ® , ABD
Hidroklorik asit (HCl)	Sigma Aldrich ® , ABD
Etidyum bromür	Sigma Aldrich ® , ABD

Yöntemde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

5 M NaOH çözeltisi

200 g NaOH distile suyla 1000 mL'ye tamamlandı.

0.5 M EDTA çözeltisi

73.05 g EDTA distile suyla 500 mL'ye tamamlandı.

Stok 100 µg/ml Etidyum Bromür Çözeltisi

10 mg boya 50 mL distile suda çözüldü. Boyama sırasında stok 1:10 oranında seyreltilerek kullanıldı.

Stok Lizis Çözeltisi

2.5 M NaCl 146.1 g, 100 mM EDTA 37.2 g, 10 mM Tris 1.2 g, Distile su 900 mL

Çözeltinin pH'ı 10'a ayarlandı. Hazırlanan stok lizis çözeltisi buzdolabında saklandı. Kullanmadan önce her 100 mL çözelti için 1 mL Triton X ve 10 mL DMSO ilave edildi.

Elektroforez Tamponu

0.3 M NaOH 60 mL, 1 mM EDTA 2 mL, Distile su 938 ml

Nötralizasyon Tamponu

0.4 M Tris 48.5 g, Distile su 1000 mL, Çözeltinin pH'sı konsantre HCl ile pH 7.5'e ayarlandı.

Düşük kaynama dereceli agaroz (LMA) (%1)

Distile su içinde hazırlandı.

Yüksek kaynama dereceli agaroz (HMA) (%1.8)

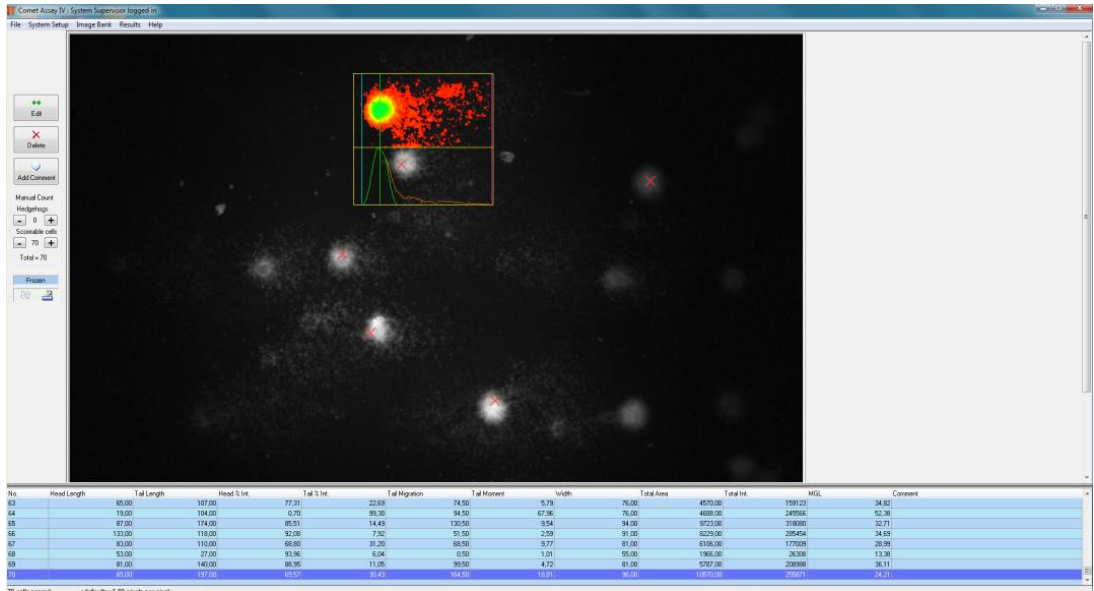
Distile su içinde hazırlandı.

Hücrelere Comet yöntemi Uygulanışı

Lenfosit hücrelerinde DNA hasarını belirlemek için alkali comet yöntemi kullanıldı. Çalışma prosedürü aşağıda belirtildiği şekildedir.

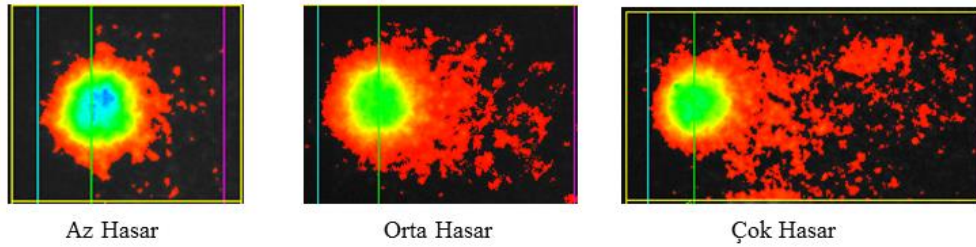
- 1- Deney yapılacağı günden bir gün önce lamlar % 1,8'lik HMA çözeltisine daldırıldı ve bir tarafı silinerek düz bir zemine yerleştirildi. İşlem süresince agarozun donmaması için kap 40oC'lik su banyosunda tutuldu.
- 2- 2. Deney günü ilk olarak %1'lik LMA çözeltisi hazırlandı ve 37.50C'lik su banyosuna konuldu. Ardından lizis ve elektroforez çözeltileri hazırlanarak soğumaları için buzdolabına bırakıldı.
- 3- 3 mL kan 3mL histopaque solüsyonu üzerine yavaşça eklendi. +4oC'de 2100 rpm'de, 30 dakika santrifüj edildi.
- 4- Lenfosit tabakası alınarak PBS ile yıkandı.
- 5- Bu süspansiyondan alınan 60 µL lenfosit ve 180 µL LMA ayrı bir ependorf tüp içerisinde karıştırıldı ve karışımdan 40 µL alınarak lamlara damlatıldı.

- 6- Lamlara yayılan hücrelerin düzgün dağılması amacıyla üzerlerine lamel kapatıldı. Agarozun katılması için lamlar 40 dakika buzdolabında bekletildi, süre sonunda lameller yavaşça çıkarıldı.
- 7- Lizis çözeltisine alınan lamlar 1 saat 15 dakika boyunca buzdolabında bekletildi.
- 8- Lizis çözeltisinden çıkarılan lamlar distile suyla yıkayıp elektroforez tankına yerleştirildi. Tanka elektroforez çözeltisi eklendikten sonra lamlar 20 dakika akım uygulamadan bekletildi. Ardından uygun akım (1V/cm, 300mA) ayarlandı ve 20 dakika, 4°C' de elektroforez aşaması gerçekleştirildi.
- 9- Elektroforez tankından alınan lamlar distile su ile yıkandı ve nötralizasyon çözeltisinde 15 dakika bekletildi. Nötralizasyonun ardından lamlar -200C'lik metanole 5 dakika daldırıldı. Metanolden çıkarılan lamlar düz bir zemine koyularak kurutuldu Görüntüleme öncesi lamlar etidyum bromür (45 µL) ile boyandı ve görüntü analizi gerçekleştirildi.
- 10- Comet yönteminde görüntü analizinde hazırlanan preparatlar, Comet Assay IV Version 4.3.2 for Basler FireWire görüntü analiz programı kullanılarak Floresan Mikroskop (Nikon) yardımıyla gerçekleştirilmiştir (Şekil-1).



ŞEKİL 1- Comet Assay IV Versiyon

Hasar değerlendirilmesinde yazılım aracılığı ile BU (Baş uzunluğu, μm) KU (Kuyruk uzunluğu, μm) BY (Baş Yoğunluğu: Baş kısmındaki DNA yüzdesi, % B-DNA olarak ifade edilir) KY (Kuyruk Yoğunluğu: Kuyruk kısmındaki DNA yüzdesi,% K-DNA olarak ifade edilir) ve KMo (Kuyruk Momenti, μm olarak ifade edilir, % K-DNA ile KU'nun çarpımının 100'e bölünmesi ile edilen bir değerdir) parametreleri kullanıldı. Buna göre DNA hasarı arttıkça Baş uzunluğu artmakta ve baş yoğunluğu da azalmaktadır. Ayrıca DNA hasarı arttıkça Kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momentini de artmaktadır (ŞEKİL 2).



ŞEKİL 2- Comet Görüntüleri: Giderek artan DNA hasarı görüntüleri

IN VITRO COMET YÖNTEMİ

In vitro comet yönteminde hasta grupları tarafından en sık kullanılan Valproik Asit, Biperiden, Olanzapin, Amisülpirid, Risperidon, Ketiapin, Paliperidon ve Klozapin ilaçlarının kana direk olarak in vitro uygulanması ile DNA hasarı oluşturma durumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu kapsamda kontrol grubu üyelerinden seçilen 3 adet sağlıklı gönüllüden her bir örnek için yaklaşık 3 ml kan alınmış ve bu kanların bir tanesi herhangi bir ilaç uygulaması olmaksızın iç kontrol olarak kullanılmıştır. Diğer kan örneklerine bu ilaçlar terapötik dozun %0,1–0,5'i olacak şekilde suda dilüe edilmiş olarak 37 °C de 30 dakika inkübe edilerek ilaçla muamele edilmiştir (15,105). İnkübasyon sonunda normal comet prosedürü uygulanarak çalışma gerçekleştirilmiştir.

TAS, TOS YÖNTEMİ

Kontrol Grubu ve Hasta gruplarından alınan biyokimya tüpündeki kan örnekleri 2500 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serum eldesi gerçekleştirilmiştir. Çalışma örneklerinin tamamlanmasına kadar elde edilen serumlar -20 °C de muhafaza edilmiştir. TAS, TOS yöntemi ile total oksidan ve total antioksidan seviyesinin belirlenmesi için gerçekleştirilen bu çalışmada örnekler Rel ASSAY Diagnostics (Türkiye) kit yardımıyla yapılmıştır. Kit protokolleri aşağıda belirtildiği gibidir.

Tos Protokolü (Total Oksidan Durumu)

Kit içeriğinde, Buffer (Reagent 1), Prochromogen (Reagent 2), Standard (Reagent 3) olmak üzere üç adet kimyasal bulunmaktadır. Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri oda sıcaklığında eritilmiş ve bu kit içindeki kimyasallarla kit protokolüne göre muamele edilmiştir. Çalışmada her bir örnek duplike çalışılmıştır. Kit Protokolü;

- 1- 96 well plakalı platerlerin her bir kuyucuğuna 200 µl olacak şekilde Reagent 1 (Buffer) eklenmiştir.
- 2- Daha sonra Reagent 1'in üzerine 30 µl olacak şekilde serum örneği eklenmiş ve diğer kuyucuğa standart (Reagent 3) eklenmiş (30 µl) ve 30 saniye sonra Eliza reader (BioTek) yardımıyla 660 nm dalga boyunda okunmuştur (Birinci okuma A1).
- 3- Okumadan sonra 10 µl Reagent 2 (Prochromogen) karışımın üzerine eklenerek karıştırılmış ve 5 dakika sonra tekrar Eliza Plaka okuyucu ile 660 nm dalga boyunda tekrar okunmuştur (ikinci okuma A2).
- 4- Daha sonra elde edilen birinci ve ikinci okuma değerleri (A1 ve A2) kullanılarak üretici firmanın belirlemiş olduğu formülasyona göre Exel programında hesaplama yapılmış ve TOS (Total oksidan değeri) bulunmuştur.
- 5- Hesaplama şu şekildedir.
 $A2-A1 = \text{standart ve örnek (serum)} \Delta \text{Abs}$

Sonuç= (Δ Abs Örnek) / (Δ Abs Standart) * Standart Konsantrasyonu
Standart Konsantrasyonu kit içeriğinde 20 μ mol/L olarak verilmiştir.

Tas Protokolü (Total Antioksidan Durumu)

Kit içeriğinde, Buffer (Reagent 1), Prochromogen (Reagent 2), Standard (Reagent 3) olmak üzere üç adet kimyasal bulunmaktadır. Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri oda sıcaklığında eritilmiş ve bu kit içindeki kimyasallarla kit protokolüne göre muamele edilmiştir. Çalışmada her bir örnek duplike çalışılmıştır. Kit Protokolü;

- 1- 96 well plakalı platerlerin her bir kuyucuğuna 200 μ l olacak şekilde Reagent 1 (Buffer) eklenmiştir.
- 2- Daha sonra Reagent 1'in üzerine 12 μ l olacak şekilde serum örneği eklenmiş ve diğer kuyucuğa standart (12 μ l) (Reagent 3) eklenmiştir. Ayrıca üç kuyucuğa moleküler biyolojik grade su (H_2O) eklenmiştir. 30 saniye sonra Eliza reader (BioTek) yardımıyla 660 nm dalga boyunda okunmuştur (Birinci okuma A1).
- 3- Okumadan sonra 30 μ l Reagent 2 (Prochromogen) karışımının üzerine eklenerek karıştırılmış ve 5 dakika sonra tekrar Eliza Plaka okuyucu ile 660 nm dalga boyunda tekrar okunmuştur (ikinci okuma A2).
- 4- Daha sonra elde edilen birinci ve ikinci okuma değerleri (A1 ve A2) kullanılarak üretici firmanın belirlemiş olduğu formülasyona göre Exel programında hesaplama yapılmış ve TAS (Total antioksidan değeri) bulunmuştur.
- 5- Hesaplama şu şekildedir.
 $A2-A1 = \text{standart ve örnek (serum) } \Delta \text{Abs}$
 $\text{Sonuç} = (\Delta \text{Abs } H_2O) - (\Delta \text{Abs Örnek}) / (\Delta \text{Abs } H_2O) - (\Delta \text{Abs standart})$

Kit içeriğine göre;

Tos için normal değerler: 4.00-6.00 μ mol/L

Tas için normal değerler: 1.50-1.20 mmol/L dir.

Elde edilen TOS ve Tas değerlerine göre oksidatif stres indeksi (OSİ) belirlenmiştir.

OSİ değeri için kullanılan formülasyon;

$OSİ = TOS / TAS * 1/10$ şeklindedir.

RNA İZOLASYONU VE REAL-TIME PCR İLE GEN EKSPRESYON DEĞİŞİMİNİN BELİRLENMESİ

Kandan RNA izolasyonu

Kan örneklerinden elde edilen çekirdekli kan elemanlarından RNA izolasyonu gerçekleştirilip cDNA sentezi yapılmış ve Real-Time PCR ile OGG1 ve NEİL genlerinin kontrol grubu ve hasta grupları (Şizofren ve Şizoaffektif) arasındaki mRNA düzeyindeki gen ekspresyon değişimi karşılaştırılmıştır. Bu kapsamda öncelikle kandan RNA izolasyon protokolü gerçekleştirilmiştir.

Elde Edilen örneklerden RNA izolasyonu için Trizol ile RNA eldesi işlemi gerçekleştirilmiştir. Gen düzeyinde ekspresyon değerlendirilmesi için çekirdekli kan hücrelerinden RNA izolasyonu Trizol Regant (Ambion) yardımıyla üretici firmanın kit protokolüne göre gerçekleştirilmiştir.

- 1- Öncelikli olarak 2ml kandan, RBC Lizis Buffer (89,9 g NH₄Cl; 10 g KHCO₃, 2 ml 0,5 M EDTA) yardımıyla 25000 rpm de 3 kez santrifüj edilerek çekirdeksiz kan hücreleri patlatılıp çekirdekli kan hücreleri olan akyuvarlar izole edilmiş ve 500µl trizol ile çözülüp aşağıdaki Trizol ile RNA izolasyonu protokolü uygulanmıştır.
- 2- Homojenat 1 ml'lik ependorf tüplere alınmış ve oda sıcaklığında 10 dk inkübasyona bırakılmış ve ardından her bir ependorf tüpe 100 µl kloroform eklenip ve iyice pipetlendikten sonra tekrar oda sıcaklığında 15 dk inkübe edilmiştir.

- 3- Daha sonra +4°C’ de 15.000 g’de 20 dk santrifüj edilmiş ve renksiz olan üst faz toplanmış, ayrı ependorf tüplere alınmıştır. Toplanan üst fazın üzerine 500 µl izopropanol eklenip, pipetlenecek ve 10 dk oda sıcaklığında beklenmiştir.
- 4- +4°C’de 15.000 g’de 30 dk santrifüj edildikten sonra süpernatant dikkatlice atılıp peletin üzerine %70’lik etanol konulmuş ve +4°C’de 12.000 g’de 10 dk santrifüj edildikten sonra tekrar süpernatant atılıp, pellet kısa bir süre hava ile kurutulmuştur.
- 5- Son olarak pellet 40 µl RNase-DNase free su ile çözülmüştür.
- 6- Takiben elde edilen RNA’ların miktar ve kalitesi nanodrop cihazı ile tespit edilmiştir. İzole edilen RNA'nın konsantrasyonu ve saflığı Nanodrop cihazı (Termo) yardımı ile gerçekleştirilmiştir. Nanodrop ile RNA örneklerinin ölçülmesi işleminde öncelikle uygun konsantrasyonlarda (cihazın ölçebileceği RNA konsantrasyon aralığı 2-3000 ng/µl'dir) sulandırılan RNA örnekleri, 1µl RNase free su ile Nanodrop cihaz kaidesi üzerine bir damla halinde pipetlenip ve bilgisayardaki program analizi ile kör alındıktan sonra, 1µl olacak şekilde pipetlenip 230, 260,280 nm'de okunmuştur.

Elde edilen örnekler RT-PCR analizi için cDNA sentezine hazır hale getirilmiştir.

cDNA Sentezi

İzole edilen RNA'lardan, cDNA sentezi Transcriptor High Fidelity cDNA sentez kiti (CatNo: 05 081 955 001) ile oligo d(T) primeri ve Revers Transkriptaz enzimi (RT) kullanılarak üretici firmanın protokolü doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. cDNA sentez karışım prosedürü Tablo 3’de verilmiştir. Karışım hazırlandıktan sonra cDNA sentezi için 50°C’ de 1 saat inkübe edilmiş ve süre sonunda, enzimi inhibe etmek için 85°C’de 5 dakika bekletilmiştir. Sentezlenen

cDNA'lar, RT-PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yapmak üzere -20°C'de muhafaza edilmiştir.

Tablo 3: cDNA sentez karışımı

	Hacim	Son konsantrasyon
Total RNA	Değişken	2µg
Oligo(dT) Primer	1µl	2,5 µM
dNTP karışımı (10 mM)	1 µl	500 µM
5X RT tamponu	4 µl	1X
DTT	1 µl	5mM
Protector RNase	0,5 µl	20 U
Inhibitör		
Easyscript plus RTase (200U/µL)	1 µl	200 ünite
RNAaz içermeyen su	Değişken	-
Son hacim	20 µl	-

Gerçek Zamanlı (Real-Time) PCR Yöntemi

Gerçek zamanlı PZR, gen ekspresyon ürününün kantitasyonu amacıyla kullanılan hassas moleküler bir metoddür. Bu yöntem sayesinde, RNA örnekleri kalitatif ve kantitatif olarak kısa sürede analiz edilebilmekte, çok sayıda örnek son derece düşük kontaminasyon riskiyle güvenle çalışılabilmektedir. Gerçek zamanlı PZR/RT-PZR'da ürünlerin analizi reaksiyon esnasında yapılmaktadır. Bu nedenle, agaroz jel elektroforezi, PZR ürününün mor ötesi ışık altında görüntülenmesi gibi işlemlerin uygulanmasına gerek kalmamaktadır. Bu çalışmada da 96 kuyucuklu mikropłaka okuyabilen Gerçek Zamanlı PZR sistemi kullanılmıştır.

Step One Plus Real-time PCR System, gerçek zamanlı bir PCR cihaz olup, amplifikasyon ürünlerinin artışı eş zamanlı olarak takip edilebilmektedir. Oldukça

hızlı ısıtma ve soğutma kapasitesi sayesinde, tek bir grup için aynı anda 96 gen ekspresyonuna 30–45 PCR döngüsü, yaklaşık olarak bir buçuk saat içinde yapılabilmektedir. Sistemde, SYBR Green metodu kullanılmıştır. SYBR Green boyası çift sarmal DNA'nın küçük girintisine bağlanan ve oldukça uzun süre dayanıklılığını kaybetmeyen bir boyadır (30 amplifikasyon döngüsü sonrası aktivitesinin yalnızca %6'sını kaybeder). Ancak bu çalışmada kullandığımız modifiye edilmiş SYBR Green boyası DNA'nın hem büyük hem de küçük girintisine bağlanmaktadır. Uyarılma ve ışık saçma dalga boyları light cycler'ın optik filtre setine uymaktadır. Amplifikasyon öncesi reaksiyon karışımı denatüre edilmiş DNA'yı, primerleri ve boyayı içerir. Bağlanmamış olan boya az miktarda florasan yayarak, daha sonraki bilgisayar analizlerinden çıkartılan, minimum arka fon florasan sinyalinin oluşturur. Primerlerin bağlanması ile az sayıdaki boya molekülü çift sarmal DNA'ya bağlanır. DNA'ya bağlanması, SYBR Green moleküllerinin uyarılma sonucu ışık saçmalarını etkili şekilde artmasına neden olur. Uzama aşaması esnasında çift sarmal DNA oluştuğunda, daha fazla sayıda boya molekülleri bağlanır. Reaksiyon devamlı denetlenerek, florandaki artış eş zamanlı olarak bilgisayar ekranından izlenir. Diğer döngünün ısıtma basamağında DNA denatüre edildiğinde boya molekülleri serbest kalır ve florasan sinyali düşmektedir.

Gerçek-zamanlı PCR işleminde, “*OGGI* ve *NEIL 1*” genlerinin mRNA düzeyindeki gen ekspresyonu değişimi araştırılmıştır. Bu genlere ait forward ve reverse dizileri tablo 4'de özetlenmiştir. Bunun için housekeeping gen olan *Beta-aktin* geni çalışmamızda kullanılmıştır. Reaksiyon aşamasında, her bir kuyucuk başına “5 µl SYBR Green” (Applied Biosystem, USA), “6.5 µl moleküler biyolojik saflıkta su”, “1.5 µl cDNA”, “1 µl Forward Primer” ve “1 µl Reverse Primer” kullanılarak reaksiyon karışımı hazırlanmıştır. Hazırlanan reaksiyon karışımları 96-kuyucuklu plakaya aktarılmış ve plakanın yüzeyi şeffaf yapışkan etiketle kapatılmıştır. StepOne Plus gerçek-zamanlı PCR cihazına yüklenen plaka, 95°C'de 10 dk, 40 döngü olacak şekilde 95°C'de 15 sn ve 60°C'de 10 dk olacak şekilde amplifiye edilmiştir.

Tablo 4: Çalışmada kullanılan 3 adet genin forward ve reverse primer dizileri

	GEN İSMİ	PRİMER DİZİ
1	<i>Beta-aktin</i>	F:TCCTCCTGAGCGCAAGTACTC R:CTGCTTGCTGATCCACATCTG
2	<i>OGGI</i>	F:CTGATGGCCCTAGACAAGCC R: ACTGAACAGCACCGCTTGG
3	<i>NEİL1</i>	F:GCAGTGGGAAGTCAGGTTCT R:GGCCTCATTCACAAACTGG

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Veriler SPSS 17.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca değer ve çeyrekler arası farkla gösterilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. DNA hasarını etkileyen bağımsız faktörleri saptamak amacıyla lineer regresyon analizi (Backward) yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD’da DSM V’e göre tanı konmuş 18-60 yaş arası psikotrop ilaç kullanan araştırmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 30 şizofreni hastası ile 30 şizoaffektif bozukluklu hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

Sosyodemografik Veriler

Çalışmamızda, katılımcıların sosyodemografik değişkenlerinden yaş, cinsiyet, medeni durum, vücut kitle indeksi, göç durumu, yaşadığı bölge, eğitim düzeyi, meslek, çalışma durumu, çalışmıyor ise nedeni, gelirin gideri karşılayıp karşılamaması, alkol ve sigara kullanımı, kullanıyorsa miktarı, ailede hastalık öyküsü, hastalığının süresi, yatış miktarı, daha önce EKT tedavisi alıp almadığı, klinik değerlendirme ölçekleri ve kullandığı ilaçlar araştırılmıştır.

Tablo 5: Grupların Yaş ve Cinsiyet Bulguları

	Şizofreni n (%)	Şizoaffektif n(%)	Kontrol n(%)	p
Yaş	39,43 ±7,81	35,56 ±9,78	36,66 ±6,80	0,178*
Ortalama(ss)				
Cinsiyet				
Kadın	9 (30,0)	16 (53,3)	17 (56,7)	0,079**
Erkek	21 (70,0)	14 (46,7)	13 (43,3)	

* One Way ANOVA testi kullanılmıştır.

** Ki kare testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan grupların yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması Tablo 5 de özetlenmiştir. Buna göre şizofreni hastalarının yaş ortalaması 39,43 ±7,81 yıl;

şizoaffektif bozukluklu hastaların yaş ortalaması $35,56 \pm 9,78$ yıl; kontrol grubunun yaş ortalaması $36,66 \pm 6,80$ yıl olarak bulunmuştur.

Çalışmaya katılan tüm katılımcıların %46,7' sinin (n=42) kadın olduğu ve %53,3' ünün (n=48) erkek olduğu bulgulandı. Şizofreni hastalarının %30' u kadın (n=9) % 70 i (n=21) erkektir. Şizoaffektif Bozukluğu olan hastaların %53,3 (n=16) kadın, % 46,7' si (n=14) erkektir. Kontrol grubunda % 56,7 (n=17) kadın, % 43,3 (n=13) erkek gönüllü bulunmaktadır.

Gruplar arasında yaş (p=0,178) ve cinsiyet (p=0,079) dağılımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Tablo 6: Grupların Medeni Durum Bilgileri

	Şizofreni n (%)	Şizoaffektif n(%)	Kontrol n(%)	p
Medeni Durum				
Evli	13 (43,3)	6 (20)	22 (73,3)	0,001*
Bekâr	14 (46,7)	21 (70)	8 (26,7)	
Boşanmış	3 (10)	3 (10)	0 (0)	

* Ki kare testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların medeni durumlarına bakıldığında Şizofreni hastalarının %43,3' ü evli (n=13) % 46,7' si (n=14) bekâr olup %10' u (n=3) daha önce evlenip boşanmıştır. Şizoaffektif Bozukluğu olan hastaların %20' si (n=6) evli, % 70' i (n=21) bekâr olup %10' u (n=3) daha önce evlenip boşanmıştır. Kontrol grubunda % 73,3 (n=22) evli, % 26,7 (n=8) bekâr gönüllü bulunmakta evlenip de boşanan kişi bulunmamaktadır (Tablo 6).

Tablo 7: Grupların Yaşadığı Bölge ve Göç Durumları

	Şizofreni n (%)	Şizoaffektif n(%)	Kontrol n(%)	p
Yaşadığı Bölge				
Kırsal	11 (36,7)	3 (10,0)	2 (6,7)	0,004*
Kentsel	19 (63,3)	27 (90,0)	28 (93,3)	
Göç Durumu				
İç Göç	4 (13,3)	5 (16,7)	13 (43,3)	0,038*
Dış Göç	2 (6,7)	1 (3,3)	0 (0,0)	
Göç Yok	24 (80,0)	24 (80,0)	17 (56,7)	

* Ki kare testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların yaşadığı bölge ve göç durumlarına bakıldığında Şizofreni hastalarının %36,7' sinin (n=11) kırsal kesimde yaşadığı, % 63,3' ünün (n=19) ise kentsel bölgede yaşadığı belirlenmiştir. Şizoaffektif Bozukluğu olan hastaların %10' unun (n=3) kırsal kesimde yaşadığı, % 90' ının (n=27) ise kentsel bölgede yaşadığı belirlenmiştir. Kontrol grubunda katılımcıların % 6,7' sinin (n=2) kırsal kesimde yaşadığı, % 93,3' ünün (n=28) ise kentsel bölgede yaşadığı belirlenmiştir. Ayrıca Şizofreni hastalarının %13,3' ünün (n=4) iç göç yaşadığı, %6,7' sinin (n=2) dış göç yaşadığı, %80' inin ise (n=24) hayatı boyunca herhangi bir göç yaşamadığı belirlendi. Şizoaffektif bozukluğu olan hastaların %16,7' sinin (n=5) iç göç yaşadığı, % 3,3' ünün (n=1) dış göç yaşadığı, %80' inin ise (n=24) hayatı boyunca herhangi bir göç yaşamadığı belirlendi. Kontrol grubunda ise %43,3' ünün (n=13) iç göç yaşadığı, %56,7' sinin ise (n=17) hayatı boyunca herhangi bir göç yaşamadığı belirlendi (Tablo 7).

Tablo 8: Grupların meslek ve eğitim düzeyleri

	Şizofreni n (%)	Şizoaffektif n(%)	Kontrol n(%)	p
Meslek				
Ev Hanımı	8 (26,7)	7 (23,3)	0 (0,0)	0,000*
Memur	2 (6,7)	5 (16,7)	17 (56,7)	
İşçi	8 (26,7)	6 (20,0)	13 (43,3)	
Emekli	1 (3,3)	2 (6,7)	0 (0,0)	
SerbestMeslek	9 (30,0)	7 (23,3)	0 (0,0)	
Çiftçi	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Öğrenci	1 (3,3)	3 (10,0)	0 (0,0)	
Eğitim Düzeyi				
İlkokul	20 (66,7)	10 (33,3)	5 (16,7)	0,000*
Lise	7 (23,3)	14 (46,7)	7 (23,3)	
Üniversite	3 (10,0)	6 (20,0)	18 (60,0)	

* Ki kare testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların mesleki bilgilerine bakıldığında; şizofreni hastalarının %26,7' sinin (n=8) ev hanımı, % 6,7' sinin (n=2) memur, %26,7' sinin (n=8) işçi, %3,3' ünün (n=1) emekli, % 30' unun (n=9) serbest meslek, , %3,3' ünün (n=1) çiftçi, , %3,3' ünün (n=1) ise öğrenci olduğu belirlenmiştir. Şizoaffektif bozukluklu hastaların %23,3' ünün (n=7) ev hanımı, % 16,7' sinin (n=5) memur, %20,0' sinin (n=6) işçi, %6,7' sinin (n=2) emekli, % 23,3' ünün (n=7) serbest meslek, % 10' unun (n=3) ise öğrenci olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunun ise % 56,7' sinin (n=17) memur, %43,3' ünün (n=13) işçi olduğu belirlenmiştir (Tablo 8).

Şizofreni hastalarının %66,7' sinin (n=20) ilkokul düzeyinde eğitim aldığı, %23,3' ünün (n=7) lise mezunu olduğu, %10' unun (n=3) ise üniversite mezunu olduğu belirlendi. Şizoaffektif bozukluklu hastaların %33,3' ünün (n=10) ilkokul düzeyinde eğitim aldığı, % 46,7' sinin (n=14) lise mezunu olduğu, %20' sinin (n=6) ise üniversite mezunu olduğu belirlendi. Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin ise % 16,7' sinin (n=5) ilkokul düzeyinde eğitim aldığı, % 23,3' ünün (n=7) lise mezunu olduğu, % 60' ının (n=18) ise üniversite mezunu olduğu belirlendi (Tablo 8).

Tablo 9: Grupların Çalışma Ve Maddi Durum Bilgileri

	Şizofreni n (%)	Şizoaffektif n(%)	Kontrol n(%)	p
Çalışma				
Çalışıyor	7 (23,3)	8 (26,7)	28 (93,3)	0,000*
Çalışmıyor	23 (76,7)	22 (73,3)	2 (6,7)	
ÇalışmamaNedeni				
Emekli	1 (4,3)	1 (4,5)	0 (0,0)	0,001*
Malul	3 (13,0)	2 (9,1)	0 (0,0)	
İşsiz	18 (78,3)	18 (81,8)	0 (0,0)	
Öğrenci	1 (4,3)	1 (4,5)	2 (100)	
Gelir-Gider				
Karşılıyor	10 (33,3)	8 (26,7)	19 (63,3)	0,009*
Karşılmıyor	20 (66,7)	22 (73,3)	11 (36,7)	

* Ki kare testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların çalışma ve maddi durum bilgilerine bakıldığında: Şizofreni hastalarının %23,3' ünün (n=7) çalıştığı, % 76,7' sinin (n=23) ise çalışmadığı; şizoaffektif Bozukluklu hastaların %26,7' sinin (n=8) çalıştığı, % 73,3' ünün (n=22) ise çalışmadığı; sağlıklı kontrollerden %93,3' ünün (n=28) çalıştığı, % 6,7' sinin (n=2) ise çalışmadığı belirlenmiştir (Tablo 9).

Çalışmama nedenleri irdelendiğinde ise Şizofreni hastalarının %4,3' ünün (n=1) emeklilik nedeniyle çalışmadığı, % 13' ünün (n=3) maluliyet nedeniyle çalışmadığı, %78,3' ünün (n=18) işsiz olduğu, %4,3' ünün (n=1) ise öğrenci olduğu belirlendi. Şizoaffektif Bozukluklu hastaların %4,5' inin (n=1) emeklilik nedeniyle çalışmadığı, % 9,1' inin (n=2) maluliyet nedeniyle çalışmadığı, %81,8' inin (n=18) işsiz olduğu, %4,5' ünün (n=1) ise öğrenci olduğu belirlendi. Kontrol grubunda yalnızca 2 kişinin çalışmadığı, çalışmayan 2 kişinin öğrenci olmaları nedeniyle çalışmadığı belirlendi (% 100, N=2) (Tablo 9).

Aylık gelirin gideri karşılayıp karşılamaması durumuna bakıldığında Şizofreni hastalarının %33,3' ünün (n=10) aylık gelirlerinin giderlerini karşıladığı, %66,7' sinin (n=20) aylık gelirlerinin giderlerini karşılamadığı; şizoaffektif bozukluklu

hastaların %26,7' sinin (n=8) aylık gelirlerinin giderlerini karşıladığı, %73,3' ünün (n=22) aylık gelirlerinin giderlerini karşılamadığı; sağlıklı kontrollerin %63,3' ünün (n=19) aylık gelirlerinin giderlerini karşıladığı, %36,7' sinin (n=11) aylık gelirlerinin giderlerini karşılamadığı öğrenildi (Tablo 9).

Tablo 10: Grupların Alkol Madde Kullanımı Bilgileri

	Şizofreni n (%)	Şizoaffektif n(%)	Kontrol n(%)	P
Alkol				
Hiç	28 (93,3)	26 (86,7)	21 (70,0)	0,060*
Nadiren	2 (6,7)	4 (13,3)	6 (20,0)	
Haftada1-2	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (10,0)	
Sigara				
Var	16 (53,3)	17 (56,7)	14 (46,7)	0,745*
Yok	13 (43,3)	12 (40,0)	13 (43,3)	
Kullanıp Bırakmış	1 (3,3)	1 (3,3)	3 (10,0)	
Sigara miktar				
<1 Paket	7 (43,8)	11 (64,7)	12 (85,7)	0,058*
≥ 1Paket	9 (56,3)	6 (35,3)	2 (14,3)	
Uyuşturucu				
Var	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Yok	30 (100)	30 (100)	30 (100)	

* Ki kare testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların alkol ve madde kullanım bilgilerine bakıldığında; şizofreni hastalarının %93,3' ünün (n=28) hiç alkol kullanmadığı, % 6,7' sinin (n=2) ise nadiren kullandığı; şizoaffektif bozukluklu hastaların %86,7 sinin (n=26) hiç alkol kullanmadığı, % 13,3' ünün (n=4) ise nadiren kullandığı; sağlıklı kontrol grubunda ise %70' inin (n=21) hiç alkol kullanmadığı, % 20' sinin (n=6) nadiren kullandığı, %10' unun (n=3) ise haftada 1-2 kez kullandığı belirlenmiştir. Tüm gruplarda haftada 1-2 kereden daha fazla alkol kullanımına rastlanmamıştır.

Gruplar arasında alkol kullanım dağılımı açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,060$) (Tablo 10).

Sigara kullanım durumlarına bakıldığında: Şizofreni hastalarının % 53,3' ünün ($n=16$) sigara kullandığı, % 43,3' ünün ($n=13$) sigara kullanmadığı, % 3,3' ünün ($n=1$) ise kullanıp bıraktığı; şizoaffektif bozukluklu hastaların % 56,7' sinin ($n=17$) sigara kullandığı, % 40' ının ($n=12$) sigara kullanmadığı, % 3,3' ünün ($n=1$) ise kullanıp bıraktığı; sağlıklı kontrollerden % 46,7' sinin ($n=14$) sigara kullandığı, % 43,3' ünün ($n=13$) sigara kullanmadığı, %10' unun ($n=3$) ise kullanıp bıraktığı belirlenmiştir. Gruplar arasında sigara kullanım dağılımı açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,745$). Sigara kullananlardan miktarına bakıldığında ise Şizofreni hastalarının % 43,8' inin ($n=7$) bir paketten az sigara kullandığı, % 56,3' ünün ($n=9$) bir paketten fazla sigara kullandığı, Şizoaffektif bozukluklu hastaların %64,7' sinin ($n=11$) bir paketten az sigara kullandığı, % 35,3' ünün ($n=6$) bir paketten fazla sigara kullandığı, sağlıklı kontrollü grupta ise % 85,7' sinin ($n=12$) bir paketten az sigara kullandığı, % 14,3' ünün ($n=2$) bir paketten fazla sigara kullandığı belirlenmiştir. Gruplar arasında sigara kullanım miktarı açısından anlamlı fark yoktur ($p=0,058$) (Tablo 10).

Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan uyuşturucu madde kullanan yoktur (Tablo 10).

Tablo 11: Grupların ailede psikiyatrik hastalık varlığı açısından karşılaştırılması.

	Şizofreni n (%)	Şizoaffektif n(%)	Kontrol n(%)	p
AiledePsikiyatrik Hastalık				
Var	15 (50,0)	9 (30,0)	4 (13,3)	0,009*
Yok	15 (50,0)	21 (70,0)	26 (86,7)	

* Ki kare testi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan katılımcıların aile öyküsüne bakıldığında; şizofreni hastalarının % 50' sinin (n=15) ailesinde psikiyatrik hastalık mevcutken % 50' sinin (n=15) ailesinde psikiyatrik hastalık olmadığı belirlendi. Şizoaffektif bozukluklu hastaların ise % 30' unun (n=9) ailesinde psikiyatrik hastalık mevcutken % 70' inin (n=21) ailesinde psikiyatrik hastalık olmadığı belirlendi. Sağlıklı kontrol grubunda ise % 13,3' ünün (n=4) ailesinde psikiyatrik hastalık mevcutken % 86,7' sinin (n=26) ailesinde psikiyatrik hastalık olmadığı belirlendi (Tablo 11).

Tablo 12: Grupların hastalık süreleri.

	Şizofreni n (%)	Şizoaffektif n(%)	p
Hastalık Süresi			
5- 10 Yıl	12 (40,0)	22 (73,3)	0,029*
10- 20 Yıl	14 (46,7)	7 (23,3)	
20 Yıl Üzeri	4 (13,3)	1 (3,3)	

* Ki kare testi kullanılmıştır.

Grupların hastalık sürelerine bakıldığında: Şizofreni hastalarının % 40' ının (n=12) hastalık sürelerinin 5-10 yıl arasında olduğu, % 46,7' sinin (n=14) hastalık sürelerinin 10-20 yıl arasında olduğu, % 13,3' ünün (n=4) hastalık sürelerinin 20 yıl ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Şizoaffektif bozukluklu hastaların ise % 73,3' ünün (n=22) hastalık sürelerinin 5-10 yıl arasında olduğu, % 23,3' ünün (n=7) hastalık sürelerinin 10-20 yıl arasında olduğu, % 3,3' ünün (n=1) hastalık süresinin 20 yıl ve üzerinde olduğu saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 13: Grupların yatış bilgileri.

	Şizofreni n (%)	Şizoaffektif n(%)	p
Yatış			
Var	25 (83,3)	29 (96,7)	0,085*
Yok	5 (16,7)	1 (3,3)	
Yatış Miktarı			
1 Kere	6 (24,0)	1 (3,4)	0,077*
1-5 Kere	16 (64,0)	19 (65,5)	
5-10 Kere	3 (12,0)	8 (27,6)	
11 ve Üzeri	0 (0,0)	1 (3,4)	

* Ki kare testi kullanılmıştır.

Grupların yatış bilgilerine bakıldığında: Şizofreni hastalarının % 83,3' ünün (n= 25) daha önce hastaneye yatış öyküsünün olduğu, % 16,7' sinin (n=5) daha önce hastaneye yatış öyküsünün olmadığı; şizoaffektif bozukluklu hastaların % 96,7' sinin (n= 29) daha önce hastaneye yatış öyküsünün olduğu, % 3,3' ünün (n=1) daha önce hastaneye yatış öyküsünün olmadığı belirlenmiş olup hastaneye yatan hastaların yatış sürelerine bakıldığında, şizofreni hastalarında hastaneye yatanların % 24' ünün (n=6) yalnızca 1 kere yatışının olduğu, % 64' ünün (n=16) 1 ila 5 kez arasında yatışının olduğu, % 12' sinin (n=3) 5 ila 10 kez arasında yatışının olduğu belirlenmiştir. Şizoaffektif Bozukluklu hastalarda hastaneye yatanların % 3,4' ünün (n=1) yalnızca 1 kere yatışının olduğu, % 65,5' inin (n=19) 1 ila 5 kez arasında yatışının olduğu, % 27,6' sinin (n=8) 5 ila 10 kez arasında yatışının olduğu, % 3,4' ünün (n=1) ise 11 kez ve üzeri sayıda hastaneye yatışının olduğu belirlenmiştir. Hastaneye yatış oranlarına (p= 0,08) ve yatış sayılarına göre (p= 0,77) gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 14: Grupların EKT bilgileri.

	Şizofreni n (%)	Şizoaffektif n(%)	p
EKT			
Var	9 (30,0)	12 (41,4)	0,361*
Yok	21 (70,0)	17 (58,6)	
EKT Kür Sayısı			
1 Kür	3 (33,3)	1 (8,3)	0,149*
1 Kürden Çok	6 (66,7)	11 (91,7)	

* Ki kare testi kullanılmıştır.

Grupların EKT Bilgilerine bakıldığında: Şizofreni hastalarının % 70' inin (n=21) EKT tedavisi almadığı belirlendi. % 30' unun (n=9) ise daha önce EKT tedavisi aldığı, bunlardan % 33, 3' ünün (n=3) yalnızca bir kür aldığı, % 66,7' sinin ise (n=6) bir kürden çok EKT tedavisi aldığı görüldü. Şizoaffektif bozukluklu hastaların ise % 58,6' sının (n=17) EKT tedavisi almadığı belirlendi. % 41,4' ünün (n=12) ise daha önce EKT tedavisi aldığı, bunlardan % 8, 3' ünün (n=1) yalnızca bir kür aldığı, % 91,7' sinin ise (n=11) bir kürden çok EKT tedavisi aldığı görüldü. Gruplar arasında EKT alma oranları ve aldıkları EKT miktarı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

(Sırasıyla p= 0,361 ve p= 0,149) (Tablo 14).

Grupların Comet Analizleri

Tablo 15: Grupların Comet Değerlerinin Karşılaştırılması.

	Şizofreni n (%)	Şizoaffektif n(%)	Kontrol n(%)	p*
Baş Uzunluğu	84,12 ± 12,73	68,71 ±17,73	72,16 ± 11,91	< 0,001
KuyrukUzunluğu	86,90 ± 32,58	67,51 ± 35,39	73,59 ± 22,73	0,008
Baş Yoğunluğu	77,13 ± 13,60	77,64 ± 12,12	78,13 ± 14,72	0,819
KuyrukYoğunluğu	22,86 ±13,60	22,30 ± 12,11	21,77 ± 14,68	0,807
Kuyruk Momenti	11,57 ± 10,65	9,90 ±13,24	11,10 ± 9,28	0,407

* Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. (Baş uzunluğu ve kuyruk uzunluğu açısından oluşan fark şizofreni grubundan kaynaklanmaktadır.)

Yapılan comet analizi neticesinde elde edilen sonuçlar baş uzunluğu (BU), kuyruk uzunluğu (KU), baş yoğunluğu (BY), kuyruk yoğunluğu (KY) ve kuyruk momenti (KM) parametrelerine göre değerlendirilerek her üç grup da karşılaştırılmış, bulgular Tablo 10 da özetlenmiştir. Buna göre şizofreni hastalarının baş uzunlukları ve kuyruk uzunlukları şizoaffektif ve kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (BU $p < 0,001$; KU $p = 0,008$). Bu durum şizofreni hastalarında şizoaffektif ve kontrol grubuna oranla daha fazla DNA hasarı olduğunu göstermektedir (Tablo 15).

Şizoaffektif ve kontrol grubu arasında ise DNA hasarı açısından tüm parametrelerde anlamlı fark saptanmamıştır (BU $p = 0,853$; KU $p = 0,090$; BY $P = 0,589$; KY $p = 0,600$; KM $p = 0,482$) (Tablo 15).

Katılımcılarda Değişkenlerin Baş Uzunluğu Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 16: Sosyodemografik değişkenler ile Comet (Baş Uzunluğu) arasındaki ilişki.

	Baş Uzunluğu Ortanca (Çeyrekler Arası Fark)	p değeri
Cinsiyet		
Erkek	75,47 (22,06)	0,777*
Kadın	74,46 (15,63)	
Sigara		
İçiyor	76,29 (20,18)	0,242**
İçmiyor	73,91 (21,27)	
Kullanıp Bırakmış	71,16 (12,70)	
Sigara Miktar		
<1 Paket	73,65 (19,41)	0,044*
≥1 Paket	80,94(11,52)	
Alkol		
Hiç	75,83 (19,40)	0,393**
Nadiren	70,99 (21,42)	
Haftada 1-2	70,18 (-)	
Hastalık Süresi		
5- 10 Yıl	76,92 (17,70)	0,436**
10- 20 Yıl	76,90 (21,72)	
≥ 20 Yıl	70,96 (29,18)	

*Mann Whitney Test **Kruskal Wallis Test

Cinsiyetler arasında baş uzunluğu açısından anlamlı fark yoktur (Erkek için ortanca değer 75,47 ve çeyrekler arası fark 22,06 iken kadınlar için ortanca değer 74,46 ve çeyrekler arası fark 15,63; p değeri =0,777) (Tablo 16).

Sigara kullanımı ile baş uzunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (İçenler için ortanca değer 76,29 çeyrekler arası fark (20,18) iken, içmeyenler için ortanca değer 73,91 çeyrekler arası fark 21,27 ve kullanıp bırakanlar için ortanca değer 71,16 çeyrekler arası fark 12,70; p değeri=0,242) (Tablo 16).

Sigara kullanım miktarı ile baş uzunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır, sigara kullanım miktarı arttıkça baş uzunluğu artmaktadır. (1 Paketten az içenler için ortanca değer 73,65 ve çeyrekler arası fark (19,41) iken 1 paket ya da daha fazla içenler için ortanca değer 80,94 ve çeyrekler arası fark 11,52; p değeri=0,044) (Tablo 16).

Alkol kullanımı ile baş uzunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (Hiç kullanmayanlar için ortanca değer 75,83 çeyrekler arası fark (19,40) iken nadiren kullananlar için ortanca değer 70,99 çeyrekler arası fark 21,42 ve haftada bir iki kez kullananlar için ortanca değer 70,18; p değeri= 0,393) (Tablo 16).

Hastalık süresi ile baş uzunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (Hastalık süresi 5-10 yıl arası olanlar için, ortanca değer 76,92 çeyrekler arası fark (17,70) iken, 10-20 yıl arası olanlar için ortanca değer 76,90 çeyrekler arası fark 21,72 ve 20 yıl ve üzeri olanlar için ortanca değer 70,96 çeyrekler arası fark 29,18; p değeri=0,436) (Tablo 16).

En çok kullanılan ilaçlardan olan ketiapin, olanzapin, risperidon, klozapin, paliperidon, amisulpirid, valproik asit ve biperiden ile baş uzunluğu değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ketiapin, olanzapin, risperidon, amisulpirid ve biperiden ile baş uzunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (ketiapin $p= 0,563$; olanzapin $p= 0,876$; risperidon $p=0,393$; amisulpirid $p=0,263$; ve biperiden $p= 0,412$). Paliperidon kullanan hastalarda ($p=0,037$), klozapin kullanan hastalarda ($p= 0,017$) ve valproik asit kullanan hastalarda ($p=0,021$) baş uzunluğu anlamlı düşük çıkmıştır.

Baş uzunluğu ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi $r=0,143$ $p=0,179$).

Baş uzunluğu ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi $r=0,181$ $p=0,087$).

Baş uzunluğu ile kullanılan ölçekler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi PANNS için $r= 0,169$ $p=0,196$; Hamilton için $r= 0,059$ $p=0,654$; Young mani için $r= 0,089$ $p=0,504$; CGI için $r= 0,178$ $p=0,174$).

Katılımcılarda Değişkenlerin Kuyruk Uzunluğu Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 17: Sosyodemografik değişkenler ile Comet (Kuyruk Uzunluğu) arasındaki ilişki.

	Kuyruk Uzunluğu Ortanca (Çeyrekler Arası Fark)	p değeri
Cinsiyet		
Erkek	83,37 (35,25)	0,004*
Kadın	67,58 (24,98)	
Sigara		
İçiyor	78,52 (21,38)	0,274**
İçmiyor	71,64 (28,74)	
Kullanıp Bırakmış	85,42 (29,69)	
Sigara Miktar		
<1 Paket	79,04 (35,76)	0,580*
≥1 Paket	77,61(17,92)	
Alkol		
Hiç	75,78 (25,47)	0,296**
Nadiren	73,93 (30,58)	
Haftada 1-2	89,88 (-)	
Hastalık Süresi		
5- 10 Yıl	76,10 (18,38)	0,568**
10- 20 Yıl	78,61 (50,18)	
≥ 20 Yıl	78,84 (63,64)	

*Mann Whitney Test **Kruskal Wallis Test

Cinsiyetler arasında kuyruk uzunluğu açısından anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre erkeklerde kuyruk uzunluğu anlamlı derece yüksek çıkmıştır. (Erkek için

ortanca değer 83,37 ve çeyrekler arası fark 35,25 iken, kadınlar için ortanca değer 67,58 ve çeyrekler arası fark 24,98; p değeri =0,004) (Tablo 17).

Sigara kullanımı ile kuyruk uzunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (İçenler için ortanca değer 78,52 çeyrekler arası fark (21,38) iken, içmeyenler için ortanca değer 71,64 çeyrekler arası fark 28,74 ve kullanıp bırakanlar için ortanca değer 85,42 çeyrekler arası fark 29,69; p değeri= 0,274) (Tablo 17).

Sigara kullanım miktarı ile kuyruk uzunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur (1 paketten az içenler için ortanca değer 79,04 ve çeyrekler arası fark (35,76) iken, 1 paket ya da daha fazla içenler için ortanca değer 77,61ve çeyrekler arası fark 17,92; p değeri=0,580).

Alkol kullanımı ile kuyruk uzunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (Hiç kullanmayanlar için ortanca değer 75,78 çeyrekler arası fark (25,47) iken, nadiren kullananlar için ortanca değer 73,93 çeyrekler arası fark 30,58ve haftada bir iki kez kullananlar için ortanca değer 89,88; p değeri= 0,296) (Tablo 17).

Hastalık süresi ile kuyruk uzunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (Hastalık süresi 5-10 yıl arası olanlar için ortanca değer 76,10 çeyrekler arası fark (18,38) iken, 10-20 yıl arası olanlar için ortanca değer 78,61 çeyrekler arası fark 50,18 ve 20 yıl ve üzeri olanlar için ortanca değer 78,84 çeyrekler arası fark 63,64; p değeri= 0,568) (Tablo 17).

En çok kullanılan ilaçlardan olan ketiapin, olanzapin, risperidon, klozapin, paliperidon, amisulpirid, valproik asit ve biperiden ile kuyruk uzunluğu değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ketiapin, olanzapin, risperidon, klozapin, paliperidon, amisulpirid ve biperiden ile kuyruk uzunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (ketiapin p= 0,293; olanzapin p= 0,614; risperidon p=0,302; klozapin p= 0,115; paliperidon p= 0,105; amisulpirid p= 0,939; ve biperiden p= 0,915). Valproik asit kullanan hastalarda kuyruk uzunluğu anlamlı düşük çıkmıştır (p=0,046).

Kuyruk uzunluğu ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi r=0,076 p=0,478).

Kuyruk uzunluğu ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi r= 0,133 p= 0,210).

Kuyruk uzunluğu ile kullanılan ölçekler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi PANNS için $r= 0,042$ $p=0,750$; Hamilton için $r= 0,105$ $p=0,429$; Young mani için $r= 0,053$ $p=0,688$; CGI için $r= 0,122$ $p=0,353$).

Katılımcılarda Değişkenlerin Baş Yoğunluğu Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 18: Sosyodemografik değişkenler ile Comet (Baş Yoğunluğu) arasındaki ilişki.

	Baş Yoğunluğu	p değeri
	Ortanca (Çeyrekler	
	Arası Fark)	
Cinsiyet		
Erkek	75,82 (17,16)	0,054*
Kadın	79,71 (18,81)	
Sigara		
İçiyor	76,90 (17,62)	0,422**
İçmiyor	79,08 (19,11)	
Kullanıp Bırakmış	73,46 (14,81)	
Sigara Miktar		
<1 Paket	75,76 (15,97)	0,723*
≥1 Paket	78,93 (17,83)	
Alkol		
Hiç	78,13 (18,50)	0,204**
Nadiren	76,64 (16,35)	
Haftada 1-2	69,11 (-)	
Hastalık Süresi		
5- 10 Yıl	78,76 (15,27)	0,315**
10- 20 Yıl	75,28 (16,50)	
≥ 20 Yıl	76,85 (16,46)	

*Mann Whitney Test **Kruskal Wallis Test

Cinsiyetler arasında baş yoğunluğu açısından anlamlı fark yoktur (Erkek için ortanca değer 75,82 ve çeyrekler arası fark 17,16 iken, kadınlar için ortanca değer 79,71 ve çeyrekler arası fark 18,81; p değeri =0,054) (Tablo 18).

Sigara kullanımı ile baş yoğunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (İçenler için ortanca değer 76,90 çeyrekler arası fark 17,62 iken, içmeyenler için ortanca değer 79,08 çeyrekler arası fark 19,11 ve kullanıp bırakanlar için ortanca değer 73,46 çeyrekler arası fark 14,81; p değeri=0,422) (Tablo 18).

Sigara kullanım miktarı ile baş yoğunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (1 Paketten az içenler için ortanca değer 75,76 ve çeyrekler arası fark 15,97 iken, 1 paket ya da daha fazla içenler için ortanca değer 78,93 ve çeyrekler arası fark 17,83; p değeri= 0,723) (Tablo 18).

Alkol kullanımı ile baş yoğunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (Hiç kullanmayanlar için ortanca değer 78,13 çeyrekler arası fark 18,50 iken, nadiren kullananlar için ortanca değer 76,64 çeyrekler arası fark 16,35ve haftada bir iki kez kullananlar için ortanca değer 69,11; p değeri= 0,204) (Tablo 18).

Hastalık süresi ile baş yoğunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (Hastalık süresi 5-10 yıl arası olanlar için ortanca değer 78,76 çeyrekler arası fark 15,27 iken, 10-20 yıl arası olanlar için ortanca değer 75,28 çeyrekler arası fark 16,50 ve 20 yıl ve üzeri olanlar için ortanca değer 76,85 çeyrekler arası fark 16,46; p değeri= 0,315) (Tablo 18).

En çok kullanılan ilaçlardan olan ketiapin, olanzapin, risperidon, klozapin, paliperidon, amisulpirid, valproik asit ve biperiden ile baş yoğunluğu değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Kullanılan ilaçlarla baş yoğunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (ketiapin p= 0,563; olanzapin p= 0,106; risperidon p=0,366; klozapin p= 0,425; paliperidon p= 0,721; amisulpirid p= 0,534; valproik asit p= 0,796 ve biperiden p= 0,825).

Baş yoğunluğu ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi r=0,196 p=0,065).

Baş yoğunluğu ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır
(Pearson korelasyon analizi r=0,022 p=0,841).

Baş yoğunluğu ile kullanılan ölçekler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi PANNS için $r= 0,055$ $p=0,675$; Hamilton için $r= 0,012$ $p=0,928$; Young mani için $r= 0,007$ $p=0,956$; CGI için $r= 0,171$ $p=0,191$).

Katılımcılarda Değişkenlerin Kuyruk Yoğunluğu Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 19: Sosyodemografik değişkenler ile Comet (Kuyruk Yoğunluğu) arasındaki ilişki.

	Kuyruk Yoğunluğu Ortanca (Çeyrekler Arası Fark)	p değeri
Cinsiyet		
Erkek	24,10 (17,03)	0,054*
Kadın	20,27 (18,81)	
Sigara		
İçiyor	23,01 (17,62)	0,419**
İçmiyor	20,89 (19,11)	
Kullanıp Bırakmış	26,53 (14,81)	
Sigara Miktar		
<1 Paket	24,11 (17,76)	0,790*
≥1 Paket	21,06 (17,84)	
Alkol		
Hiç	21,83 (18,50)	0,235**
Nadiren	23,29 (16,35)	
Haftada 1-2	30,25 (-)	
Hastalık Süresi		
5- 10 Yıl	21,18 (15,27)	0,315**
10- 20 Yıl	24,71 (16,50)	
≥ 20 Yıl	23,14 (16,47)	

*Mann Whitney Test **Kruskal Wallis Test

Cinsiyetler arasında kuyruk yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (Erkek için ortanca değer 24,10 ve çeyrekler arası fark 17,03 iken, kadınlar için ortanca değer 20,27 ve çeyrekler arası fark 18,81; p değeri =0,054) (Tablo 19).

Sigara kullanımı ile kuyruk yoğunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (İçenler için ortanca değer 23,01 çeyrekler arası fark 17,62 iken, içmeyenler için ortanca değer 20,89 çeyrekler arası fark 19,11 ve kullanıp bırakanlar için ortanca değer 26,53 çeyrekler arası fark 14,81; p değeri= 0,419) (Tablo 19).

Sigara kullanım miktarı ile kuyruk yoğunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (1 Paketten az içenler için ortanca değer 24,11 ve çeyrekler arası fark 17,76 iken, 1 paket ya da daha fazla içenler için ortanca değer 21,06 ve çeyrekler arası fark 17,84; p değeri=0,790) (Tablo 19).

Alkol kullanımı ile kuyruk yoğunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (Hiç kullanmayanlar için ortanca değer 21,83 çeyrekler arası fark 18,50 iken, nadiren kullananlar için ortanca değer 23,29 çeyrekler arası fark 16,35 ve haftada bir iki kez kullananlar için ortanca değer 30,25; p değeri= 0,235) (Tablo 19).

Hastalık süresi ile kuyruk yoğunluğu arasında anlamlı ilişki yoktur. (Hastalık süresi 5-10 yıl arası olanlar için ortanca değer 21,18 çeyrekler arası fark 15,27 iken, 10-20 yıl arası olanlar için ortanca değer 24,71 çeyrekler arası fark 16,50 ve 20 yıl ve üzeri olanlar için ortanca değer 23,14 çeyrekler arası fark 16,47; p değeri= 0,315) (Tablo 19).

En çok kullanılan ilaçlardan olan ketiapin, olanzapin, risperidon, klozapin, paliperidon, amisulpirid, valproik asit ve biperiden ile kuyruk yoğunluğu değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu ilaçların kullanımı ile kuyruk yoğunluğu arasında ilişki saptanmamıştır (ketiapin p= 0,584; olanzapin p= 0,113; risperidon p=0,375; klozapin p= 0,425; paliperidon p= 0,732; amisulpirid p= 0,545; valproik asit p= 0,808 ve biperiden p= 0,825).

Kuyruk yoğunluğu ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi r=0,197 p=0,062).

Kuyruk yoğunluğu ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi r= 0,019 p= 0,858).

Kuyruk yoğunluğu ile kullanılan ölçekler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi PANNS için $r= 0,053$ $p=0,690$; Hamilton için $r= 0,012$ $p=0,931$; Young mani için $r= 0,008$ $p=0,955$; CGI için $r= 0,170$ $p=0,194$).

Katılımcılarda Değişkenlerin Kuyruk Momenti Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 20: Sosyodemografik değişkenler ile Comet (Kuyruk Momenti) arasındaki ilişki.

	Kuyruk Momenti Ortanca (Çeyrekler Arası Fark)	p değeri
Cinsiyet		
Erkek	12,73 (11,79)	0,006*
Kadın	8,72 (7,15)	
Sigara		
İçiyor	10,82 (6,26)	0,407**
İçmiyor	10,66 (8,75)	
Kullanıp Bırakmış	12,71 (10,34)	
Sigara Miktar		
<1 Paket	11,91 (10,79)	0,877*
≥1 Paket	8,91 (6,17)	
Alkol		
Hiç	10,78 (7,13)	0,252**
Nadiren	10,06 (9,26)	
Haftada 1-2	15,96 (-)	
Hastalık Süresi		
5- 10 Yıl	10,62 (5,63)	0,579**
10- 20 Yıl	11,22 (7,95)	
≥ 20 Yıl	9,48 (10,67)	

*Mann Whitney Test **Kruskal Wallis Test

Cinsiyetler arasında kuyruk momenti açısından anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre Erkeklerde kuyruk momenti anlamlı derece yüksek çıkmıştır. (Erkek için ortanca değer 12,73 ve çeyrekler arası fark 11,79 iken kadınlar için ortanca değer 8,72 ve çeyrekler arası fark 7,15; p değeri =0,006) (Tablo 20).

Sigara kullanımı ile kuyruk momenti arasında anlamlı ilişki yoktur. (İçenler için ortanca değer 10,82 çeyrekler arası fark 6,26 iken, içmeyenler için ortanca değer 10,66 çeyrekler arası fark 8,75 ve kullanıp bırakanlar için ortanca değer 12,71 çeyrekler arası fark 10,34; p değeri= 0,407) (Tablo 20).

Sigara kullanım miktarı ile kuyruk momenti arasında anlamlı ilişki yoktur. (1 Paketten az içenler için ortanca değer 11,91 ve çeyrekler arası fark 10,79 iken, 1 paket ya da daha fazla içenler için ortanca değer 8,91 ve çeyrekler arası fark 6,17; p değeri=0,877) (Tablo 20).

Alkol kullanımı ile kuyruk momenti arasında anlamlı ilişki yoktur. (Hiç kullanmayanlar için ortanca değer 10,78 çeyrekler arası fark 7,13 iken, nadiren kullananlar için ortanca değer 10,06 çeyrekler arası fark 9,26 ve haftada bir iki kez kullananlar için ortanca değer 15,96; p değeri= 0,252) (Tablo 20).

Hastalık süresi ile kuyruk momenti arasında anlamlı ilişki yoktur. (Hastalık süresi 5-10 yıl arası olanlar için ortanca değer 10,62 çeyrekler arası fark 5,63 iken, 10-20 yıl arası olanlar için ortanca değer 11,22 çeyrekler arası fark 7,95 ve 20 yıl ve üzeri olanlar için ortanca değer 9,48 çeyrekler arası fark 10,67; p değeri= 0,579) (Tablo 20).

En çok kullanılan ilaçlardan olan ketiapin, olanzapin, risperidon, klozapin, paliperidon, amisulpirid, valproik asit ve biperiden ile kuyruk momenti değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu ilaçların kullanımı ile kuyruk momenti arasında ilişki saptanmamıştır (ketiapin p= 0,486; olanzapin p= 0,260; risperidon p=0,946; klozapin p= 0,812; paliperidon p= 0,425; amisulpirid p= 0,939; valproik asit p= 0,452 ve biperiden p= 0,317).

Kuyruk momenti ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi r=0,189 p=0,075).

Kuyruk momenti ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi r= 0,040 p= 0,711).

Kuyruk momenti ile kullanılan ölçekler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson korelasyon analizi PANNS için $r= 0,109$ $p=0,407$; Hamilton için $r= 0,106$ $p=0,423$; Young mani için $r= 0,156$ $p=0,237$; CGI için $r= 0,152$ $p=0,247$)

Invitro İlaç Analizleri

Tablo 21: Invitro ilaç maruziyeti öncesinde ve sonrasında ölçülen Comet değerleri

	Akineton	Olanzapin	Amisulpirid	Risperidon
İÖBU	67,77(±3,52)	67,77(±3,52)	67,77(±3,52)	67,77(±3,52)
İSBU	70,51(±4,47)	68,26(±2,22)	65,36(±2,11)	60,38(±3,68)
p*	0,109	1,00	0,285	0,109
İÖKU	53,28(±9,60)	53,28(±9,60)	53,28(±9,60)	53,28(±9,60)
İSKU	59,75(±4,15)	60,57(±5,99)	51,87(±17,26)	56,95(±16,08)
p*	0,285	0,285	1,00	0,593
İÖBY	85,84(±1,56)	85,84(±1,56)	85,84(±1,56)	85,84(±1,56)
İSBY	83,33	84,26(±5,59)	83,90(±8,63)	83,27(±8,53)
p*	0,285	0,593	0,593	1,00
İÖKY	14,15(±1,56)	14,15(±1,56)	14,15(±1,56)	14,15(±1,56)
İSKY	16,66(±4,47)	15,73(±5,59)	16,09(±8,63)	16,72(±8,53)
p*	0,285	0,593	0,593	1,00
İÖKM	5,50(±1,43)	5,50(±1,43)	5,50(±1,43)	5,50(±1,43)
İSKM	6,96(±1,81)	9,75(±6,00)	9,17(±8,03)	8,83(±7,28)
p*	0,109	0,285	0,593	0,593
	ValproikAsit	Ketiapin	Paliperidon	Klozapin
İÖBU	67,77(±3,52)	67,77(±3,52)	67,77(±3,52)	67,77(±3,52)
İSBU	66,67(±3,39)	70,6(±3,80)	71,80(±3,87)	74,78(±2,60)
p*	0,109	0,109	0,109	0,109
İÖKU	53,28(±9,60)	53,28(±9,60)	53,28(±9,60)	53,28(±9,60)
İSKU	63,84(±12,68)	65,33(±16,6)	65,34(±0,46)	73,34(±4,60)
p*	0,109	0,285	0,109	0,109
İÖBY	85,84(±1,56)	85,84(±1,56)	85,84(±1,56)	85,84(±1,56)
İSBY	80,43(±1,79)	81,36(±4,63)	82,89(±3,10)	83,90(±3,17)
p*	0,109	0,109	0,109	0,593
İÖKY	14,15(±1,56)	14,15(±1,56)	14,15(±1,56)	14,15(±1,56)
İSKY	19,56(±1,79)	18,63(±4,63)	17,11(±3,10)	15,23(±4,04)
p*	0,109	0,109	0,109	1,00
İÖKM	5,50(±1,43)	5,50(±1,43)	5,50(±1,43)	5,50(±1,43)
İSKM	7,58(±0,98)	9,35(±3,58)	9,49(±5,02)	6,83(±2,09)
p*	0,109	0,109	0,109	1,00

* Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi

Invitro ilaç maruziyeti öncesinde ve sonrasında ölçülen Comet değerleri Tablo 21 de özetlenmiştir.

Buna göre; yapılan invitro analiz sonucunda kanlarda ilaç maruziyetinden önce ve sonra yapılan COMET ölçümlerinde; ilaç öncesi ve ilaç sonrası baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Grupların Oksidatif Metabolizma Analizleri

Grupların oksidatif süreç analizlerinde TOS, TAS, OSİ değerleri Tablo 22’de gösterilmiştir. Buna göre şizoaffektif grupta TOS= 2,96±3,22, OSİ= 0,26±0,32 olarak ölçülmüş; şizofren grubunda TOS= 6,95±5,34 ve OSİ= 0,48±0,49 olarak ölçülmüş; kontrol grubunda ise TOS= 9,73±1,94 ve OSİ= 0,95±0,44 olarak ölçülmüştür (Tablo 22).

Tablo 22: Grupların oksidatif metabolizma değerleri

	Şizofreni	Şizoaffektif	Kontrol	p
TOS	6,95 ± 5,34	2,96± 3,22	9,73± 1,94	< 0,001
TAS	1,74 ± 0,47	1,59± 0,42	1,15± 0,33	< 0,001
OSİ	0,48± 0,49	0,26± 0,32	0,95±0,44	< 0,001

*Kruskal Wallis Test

Şizoaffektif grupta TOS(Total Oksidan Seviyesi) ve OSİ(Oksidatif stress indeksi) değerleri şizofren ve kontrollere göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır (TOS için p değeri= 0,001, OSİ için p değeri = 0,016) (Tablo 17). TAS düzeylerinde şizoaffektif bozukluklu hastalar ile şizofeni grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p= 0.222) (Tablo 23).

Tablo 23: Şizofreni ve Şizoaffektif Bozukluklu hastaların oksidatif metabolizma değerlerinin karşılaştırılması

	Şizofreni	Şizoaffektif	P*
TOS	6,95 ± 5,34	2,96± 3,22	0,001
TAS	1,74 ± 0,47	1,59± 0,42	0,222
OSİ	0,48± 0,49	0,26± 0,32	0,016

*Mann Whitney Test

Ayrıca tespit edilen DNA hasarı ile Oksidatif süreçler arasındaki ilişki incelenmiş; TAS TOS ve OSİ değerleri ile Comet değerleri arasında yapılan korelasyon analizi neticesinde:

TAS değerleri ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Pearson korelasyon analizi BU için $r= 0,009$ $p=0,930$; KU için $r= 0,015$ $p=0,889$; BY için $r= 0,119$ $p=0,266$; KY için $r= 0,121$ $p=0,258$; KM için $r= 0,059$ $p=0,580$).

TOS değerleri ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Pearson korelasyon analizi BU için $r= 0,059$ $p=0,580$; KU için $r= 0,093$ $p=0,383$; BY için $r= 0,135$ $p=0,204$; KY için $r= 0,134$ $p=0,209$; KM için $r= 0,118$ $p=0,268$).

OSİ değerleri ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Pearson korelasyon analizi BU için $r= 0,047$ $p=0,662$; KU için $r= 0,082$ $p=0,444$; BY için $r= 0,114$ $p=0,283$; KY için $r= 0,113$ $p=0,288$; KM için $r= 0,092$ $p=0,391$).

Grupların *OGG-1* *NEIL 1* Analizleri

DNA onarım mekanizmaları açısından *OGG1* ve *NEIL 1* gen ekspresyon düzeylerine bakılmıştır. *OGG1* şizofren grubunda 27,02 (\pm 3,70), şizoaffektif bozukluklu grupta 31,53 (\pm 2,56), kontrol grubunda ise 27,20 (\pm 2,90) olarak ölçülmüştür. *NEIL1* şizofren grubunda 33,60 (\pm 4,01), şizoaffektif bozukluklu grupta 34,77 (\pm 2,17), kontrol grubunda ise 34,35 (\pm 2,26) olarak ölçülmüştür.

OGG1 gen ekspresyon düzeyi şizoaffektif grupta şizofreni ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 24).

Tablo 24: Grupların *OGG-1* ve *NEIL-1* gen ekspresyon düzeyleri

	Şizofreni	Şizoaffektif	Kontrol	P*
<i>OGG1</i> (Ortalama \pm SS)	27,02 \pm 3,70	31,53 \pm 2,56	27,20 \pm 2,90	< 0,001
<i>NEIL1</i> (SS) (Ortalama \pm SS)	33,60 \pm 4,01	34,77 \pm 2,17	34,35 \pm 2,26	0,860

*Kruskal Wallis Test

Ayrıca tespit edilen DNA hasarı ile DNA onarım mekanizmalarının belirteçlerinden olan *OGG1* ve *NEIL 1* gen ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş; *OGG1* ve *NEIL1* gen ekspresyon düzeyleri ile Comet değerleri arasında yapılan korelasyon analizi neticesinde:

OGG1 değerleri ile baş uzunluğu arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur ($r = -0,264$ $p = 0,012$). Aynı zamanda *OGG1* değerleri ile kuyruk uzunluğu arasında da negatif yönde bir ilişki bulunmuştur ($r = -0,258$ $p = 0,014$). Baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti ile *OGG1* değerleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Pearson korelasyon analizi BY için $r = 0,027$ $p = 0,798$; KY için $r = 0,027$ $p = 0,799$; KM için $r = 0,124$ $p = 0,244$).

NEIL1 değerleri ile baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, baş yoğunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

.(Pearson korelasyon analizi BU için $r= 0,031$ $p=0,770$; KU için $r= 0,052$ $p=0,627$; BY için $r= 0,054$ $p=0,614$; KY için $r= 0,056$ $p=0,601$; KM için $r= 0,065$ $p=0,543$).

Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Klozapin kullanımı baş uzunluğunu etkileyen bağımsız faktör olarak saptanmıştır. (Tablo 25).

Tablo 25: Baş uzunluğunu etkileyen faktörlerle ilgili regresyon modeli

	B	Standart hata	Beta	P*
OGG1	-1,42	0,074	-0,299	0,065
Valproik Asit	10,20	5,59	0,291	0,078
Klozapin	24,97	10,15	0,344	0,020

*Modele yaş, cinsiyet, kullanılan sigara miktarı, beden kitle indeksi, OGG1 düzeyi, paliperidon, valproik asit ve klozapin kullanımı koyularak lineer regresyon analizi (Backward) yapılmıştır.

OGG1 gen ekspresyon düzeyi kuyruk uzunluğunu etkileyen bağımsız faktör olarak saptanmıştır. (Tablo 26).

Tablo 26: Kuyruk uzunluğunu etkileyen faktörlerle ilgili regresyon modeli

	B	Standart hata	Beta	P*
OGG1	-3,79	1,81	-0,352	0,044

*Modele yaş, cinsiyet, kullanılan sigara miktarı, beden kitle indeksi, OGG1 düzeyi, paliperidon, valproik asit ve klozapin kullanımı koyularak lineer regresyon analizi (Backward) yapılmıştır.

Baş yoğunluğunu, kuyruk yoğunluğunu ve kuyruk momentini etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla yapılan lineer regresyon analizinde ise anlamlı sonuç saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Günümüzde psikotik bozuklukların ana grubunu oluşturan şizofreni ve şizoaffektif bozukluğun oluş mekanizması, semptomatolojileri ve tedavilerindeki farklılıklar araştırmacıların ilgi odağı haline gelmiştir. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk çoğu zaman psikotik bozukluklar adı altında değerlendirilse de bu iki bozukluğun patofizyolojileri, semptomatolojileri ve tedavileri birtakım farklılıklar arz etmektedir. Çalışmamızın da amacı bu hastalıkların patofizyolojisinde DNA hasarını, bu hasara neden olabilecek oksidatif metabolizma durumlarını ve kullanılan ilaçların DNA hasarına katkılarını araştırmak; aynı zamanda DNA onarım mekanizmalarının bu süreçteki rolünü ortaya koymaktır. Şizoaffektif hastalarda daha önce oksidatif metabolizma ile ilgili çalışmalar yapılmıştır ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde şizoaffektif hastalarda tespit edilen DNA hasarı ile ilgili çalışma yoktur (132). Araştırmalarımıza göre çalışmamız şizofreni ve şizoaffektif hasta gruplarında comet yöntemiyle ölçülen DNA hasarı ve aynı zamanda bu hasarı etkileyebilecek oksidatif süreçlerin ve ilaç etkilerinin yanı sıra DNA tamir mekanizmalarının da birlikte değerlendirildiği tek çalışmadır.

Tanı grupları sosyodemografik veriler açısından incelendiğinde hem Şizofren hastaların hem de şizoaffektif bozukluğu olan hastaların bekar olma oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun literatürle uyumlu olarak hastalığın doğası gereği yalnızlaşma ve ilişki kurmadaki güçlüklerin yanısıra işlevselliğin bozulması ile de yakın ilişkili olduğu düşünülmüştür (133). Aynı zamanda şizofreni hastalarının şizoaffektif hastalardan farklı olarak çoğunlukla kırsal alanda yaşadıkları ve eğitim seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda şizofrenlerin ve şizoaffektif bozukluklu bireylerin büyük kısmının bir işte çalışmadıkları, gelir gider dengelerinin de karşılanmadığı görülmüştür (1, 3, 37). Bu durum da olasılıkla işlevsellikteki kayıpların iş bulma olasılığını azaltmasının bir sonucu şeklinde yorumlanabilir. Diğer taraftan şizofren hastalarda maluliyet oranlarının görece yüksekliği ise işlev kaybının Şizoaffektiflerden farklı olduğunun bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Tanı grupları klinik veriler açısından karşılaştırıldığında ise literatürle uyumlu olarak şizofrenlerde ve şizoaffektif Bozukluğu olan hastalarda ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün fazla olduğu görülmüştür (1, 44, 45). Diğer taraftan şizofren hasta grubunda şizoaffektiflerden farklı olarak on yıldan daha uzun süredir hasta olanların sayısının daha çok olduğu tespit edilmiştir, bu durum şizofreni hastalığının kronik doğası ile yakından ilişkilidir.

DNA hasarı, işlevinde bir değişikliğe neden olan veya kodlama özelliklerini değiştiren DNA daki herhangi bir değişiklik olarak tanımlanabilir. DNA hasarı çeşitli çalışmalarda hayvanlarda ve in vitro modellerde gösterilmiştir (133). İnsanlarda da lenfosit hücrelerinde Tek hücre jel elektroforezi (Comet assay) majör DNA hasarını göstermede kullanılan sensitif bir yöntem olarak görülmektedir (79). Bizim çalışmamızda da Comet Assay yöntemi kullanılmış, şizofrenlerde DNA hasarı şizoaffektif ve kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Pek çok çalışmada şizofrenlerde DNA hasarı gösterilmiştir (106,133). Bu noktada bizim çalışmamızı önemli kılan, araştırmalarımıza göre literatürde şizoaffektif bozukluk ile ilgili bugüne kadar Comet Assay yöntemi ile yapılmış herhangi bir çalışmanın bulunmayışıdır.

Periferik kan hücrelerinde değerlendirilen comet parametrelerinin bipolar bozuklukta arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (105,117). Aynı zamanda kronik hastalıklar (94, 95, 96, 98, 99, 101, 102), yaş, hava kirliliği, sigara, egzersiz, diyet, cinsiyet, güneş ışığı, enfeksiyon, mevsim ve meslek gibi durumların da comet ile değerlendirilen DNA hasarını etkilediği bilinmektedir (89). Bu nedenle çalışmamızda karıştırıcı faktörler olarak yer almaması için 60 yaşın üzerindeki bireyler ile fiziksel ya da nörolojik ek hastalığı olan bireyler araştırmaya alınmamıştır. Alınan kan örnekleri çevresel faktörlerden etkilenmenin en az olması için alındıktan hemen sonra ve karanlık ortamda çalışılmıştır.

Egzersizle ilgili olarak istemli koşan kemirgenlerde yapılan bir çalışmada, egzersizin lenfosit DNA hasarına neden olmadığı gösterilmiştir (134). İnsanlarda yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkili olmakla birlikte yapılan bir derlemede akut ve yoğun olarak yapılan egzersizin oksidatif DNA hasarını arttırdığı ve bu hasar artışının egzersizden birkaç gün sonra tekrar eski haline döndüğü gözlenmiştir (135).

Veriler; egzersizden hemen sonra DNA’da oksidatif hasarın arttığını, tekrarlanan düzenli egzersizden kaynaklanan adaptasyona bağlı olarak bu hasarların tamir edildiğini ve yeniden eski değerlere ulaşıldığını düşündürmektedir. Bu nedenle egzersizi takiben 24 saatten daha az bir süre içerisinde DNA hasarını ölçmek, bir hasarın varlığını kanıtlamak için geçerli olmayabilir. Egzersiz sırasında oksijen tüketimindeki artışın vücutta serbest radikal üretimini arttırdığı, özellikle akut ve yoğun egzersizin vücutta oksidatif hasarı tetiklediği düşünülmektedir. Diğer taraftan, fiziksel inaktivite de fizyolojik işlevlerde bozulmalara ve oksidatif strese karşı vücut direncinde düşümlere yol açmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda düzenli egzersizin kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, Alzheimer, Parkinson ve bazı kanserler gibi oksidatif stresle ilişkili hastalıkların insidansını azalttığı belirtilmiş, egzersizin bu yararlı etkisi de düzenli egzersizle oluşan oksidatif strese karşı vücudun geliştirdiği adaptasyonla ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (135). Tüm bu bilgiler ışığında egzersiz ve dışlanamayan diğer etmenlerin DNA hasarına etkisini göz ardı edemeyiz, çalışmamızda katılımcıların egzersiz oranı göz önünde bulundurulmamıştır. Gelecek çalışmalar bu konuyu aydınlatmada yardımcı olacaktır.

Genotoksisiteyi etkileyen faktörler arasında cinsiyet farkının olduğunu bildiren çelişkili çalışmalar bulunmaktadır (89, 133). Çalışmamızda erkeklerde kadınlara göre daha fazla DNA hasarı saptanmıştır. Bu durum erkeklerin genotoksisiteye daha yatkın olduklarını düşündürmektedir.

Yaşlanma ile DNA hasarı arasındaki ilişki olduğu bilinmektedir (136). Ancak bu konuda çelişkili çalışmalar da mevcuttur. DNA hasarını etkileyen faktörler arasında yaş farkının önemli olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (89, 137). Bizim çalışmamızda da yaşın DNA hasarı ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır.

Türkiye’yi temsil eden bir çalışmanın sonucuna göre sigara içme sıklığı % 43,6 olarak saptanmıştır (138). Dünyada ve Türkiye’de 15 yaşın üzerindeki nüfusun %45’inin sigara bağımlısı olduğu düşünülmektedir (139,140). Çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu olarak katılımcıların yaklaşık yarısı sigara kullanmaktaydı. Sigaranın comet parametreleri üzerine etkileri birçok çalışmada rapor edilmiştir (89). Çalışmalarda sigaranın içerdiği serbest radikallerin DNA hasarında artmayı tetiklediği

gösterilmiştir (141). Bizim çalışmamızda da sigara kullanan katılımcılarda genotoksik etki belirgin olmakla birlikte kuvvetle muhtemel örneklem sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Ancak sigara miktarı ile DNA hasarı arasında anlamlı ilişki saptanmış, bir paketten fazla içen katılımcılarda daha yüksek oranda DNA hasarı tespit edilmiştir.

Alkol tüketimi etanol metabolizması sırasında hidroksiasetil serbest radikalleri gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi yoluyla oksidatif DNA baz modifikasyonlarına ve tek telli kopmalara neden olabilir (142). Oluşan bu DNA hasarının aynı zamanda alkol içme sıklığı ile de ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (143). Bununla birlikte alkolün sperm kalitesini etkilediği, üreme ile ilgili önemli bozukluklara yol açtığı bilinmektedir (144). Diğer taraftan Horak ve ark. ile Gaspari ve ark. ise alkol tüketimi ile DNA hasarı arasında bir ilişkinin olmadığını ileri sürmektedir (145, 146). Bizim çalışmamızda da alkol kullanımı ile oluşan DNA hasarı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastalık süresi ve şiddeti ile oluşan DNA hasarı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde de hastalık süresi ile genotoksitite arasında ilişki olmadığına dair benzer sonuçlar olduğu görülmüştür. (89, 105, 133).

Dick ve ark. 'nın 2014 yılında yapmış oldukları artan vücut ağırlığının zararlı etkilerini ortaya koyan çalışmalarında artmış vücut kitle indeksinin hem yağ hem de kan hücrelerinde DNA metilasyonunu artırdığını göstermişlerdir (147). Diğer taraftan Mizoue ve ark. 'nın uzunlamasına bir gözlem çalışmalarında DNA hasarının biyolojik belirteçlerinden olan idrar 8-OHdG düzeylerinin VKİ ile ters orantılı olduğunu bulmuşlardır. Oksidatif DNA hasarının karsinogeneze potansiyel olarak önemli katkıları düşünüldüğünde, bu veriler düşük VKİ ile ilişkili kanser riskinde artışa epidemiyolojik olarak destek vermektedir (148). Tüm bu sonuçlar düşük ya da yüksek VKİ nin DNA hasarı ile ilişkili olabileceğini gösterirken bizim çalışmamızda VKİ ile DNA hasarı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Aslında çalışma grubumuzu oluşturan şizofreni ve şizoaffektif bozukluklu hastaların hem hastalık özellikleri hem de kullandıkları ilaçlara bağlı olarak yeme problemleri ve uzun dönemde VKİ ile

ilgili değişiklikleri kaçınılmazdır. Bu yüzden bu hasta gruplarında da yapılacak uzunlamasına çalışmaların daha aydınlatıcı olabileceği düşünölmüştür.

Muraleedharan ve ark.'nın şizofrenlerde antipsikotik tedavinin başlamasından önce de DNA hasarının varlığını göstermeleri önemlidir. Aynı çalışmada ortaya çıkan iki önemli sonuçtan birisi antipsikotik tedavinin tamir mekanizmalarında rol aldığı ve tedavisiz kalınan süre uzadıkça tamir kapasitesinin de azaldığının gösterilmiş olması, diğeri ise aile öyküsü müspet olanlarda benzer şekilde DNA tamir etkinliğinin azaldığının gösterilmesidir (133). Ancak uzun yıllardır antipsikotiklerle yapılan çalışmalarda antipsikotiklerin DNA hasarına yol açtığını gösteren pek çok çalışma sözkonusudur. Örneğin Picada ve ark. 'nın yetişkin erkek farelerle yaptıkları çalışmada Aripiprazol' ün subkronik tedavisinin periferik kanda belirgin DNA hasarına neden olduğu gösterilmiştir (113). Reinke ve ark.'nın ratlarla yaptıkları çalışmada oksidatif hasarı gösteren lipid peroksidasyon ürünü thiobarbiturik asit ve protein karbonillerini ölçölmüş, thiobarbiturik asit düzeylerinde Haloperidol ile artış izlenirken bu artış Klozapin' de gözlenmemiştir. Bununla birlikte protein karbonillerinin hem Haloperidol ile hem de Klozapin ile arttığını tespit etmişlerdir. Olanzapinde ise her iki oksidatif parametrede herhangi bir artış izlememişlerdir (114). Bir diğer çalışmada Parikh ve ark. Haloperidol'ün kronik uygulanmasının, antioksidan enzim düzeylerinde kalıcı değişikliklerle oksidatif stres oluşturduğunu ve membran lipid peroksidasyonuna neden olduğunu tespit etmiş, fakat Olanzapin, Risperidon ve Klozapin' in neden olmadığını gözlemlemişlerdir (115). Türkez ve Toğar atipik bir antipsikotik olan Olanzapin ile lenfosit kültürlerinde yaptıkları invitro çalışmada Olanzapin'in ancak yüksek dozlarda oksidatif strese bağlı olarak hasar yaratabileceğini göstermişlerdir (149). Psimadas ve ark.'nın insan lenfositlerinde Allopriidin, Nozinan ve Risperdal ile yaptıkları çalışmalarında ne DNA hasarı ne de tamir ile ilişki gösterilmemiştir (106) Tsai ve ark. dört haftalık Paliperidon tedavisi sonucunda antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz aktivitesinde artış göstermişlerdir (150). Tüm bu çalışmalarda ortaya çıkan ortak sonuç, atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere göre daha az oksidatif hasara neden olduğudur. Bizim çalışmamızda da kullanılan antipsikotiklerden Ketiapin, Olanzapin, Risperidon, Amisülpirid, Paliperidon ve Klozapin kullanımı ile DNA hasarının artmadığı, bunun yanısıra literatürle uyumlu olarak Klozapin ve

Paliperidon kullanan hastalarda anlamlı derecede DNA hasarının az olduğu tespit edilmiştir.

Duygudurum düzenleyicileri de en az antipsikotikler kadar DNA hasar ve tamir mekanizmalarında hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda ele alınmıştır (151). Duygudurum düzenleyicilerinin antioksidan ve nöroprotektif özellikleri hayvan deneylerinde ve hücre örneklerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Amfetaminle mani oluşturulan hayvanlarda Lityum ve Valproat hipokampus ve prefrontal kortekste lipid peroksidasyonunu önlemiştir (152). Benzer olarak Andrezza ve ark. 'nın 2008 yılında ratlarla yaptıkları çalışmada D-Amfetaminin periferik ve hipokampal DNA hasarını artırdığı, bununla birlikte Lityum ve Valproatın oksidatif dengeyi modüle ederek DNA' ya yeni hasar gelmesini önledikleri gösterilmiştir, ancak mikronükleus oluşumunu engelleyemedikleri de görülmüştür (117). Tokarz ve ark. 'nın 2016 yılında yaptıkları çalışmada Valproik asitin kronik oksidatif stres durumlarında hücre içi reaktif oksijen türlerinin seviyesini ve DNA hasarını azalttığı izlenmiştir (118). Ancak bazı çalışmalarda da duygudurum düzenleyiciler oksidatif stresin etkisini önlemede yetersiz kalmıştır (153, 154). Marchion ve ark. 'nın tümör taşıyan fareleri Valproik asite maruz bıraktıkları çalışmalarında toksisiteyi arttırmadan topoizomeraz 2 inhibitörlerinin antitümör etkilerini güçlendirdiğini ortaya koymuşlardır (151). Bizim çalışmamızda da Valproik asit kullanan hastalarda DNA hasarı anlamlı olarak düşük çıkmıştır.

Tüm bu sonuçların ardından çalışmamızda ilaçların DNA hasarına olan etkileri in-vitro assay yöntemiyle de kontrol edilmiş, ilaç inkübasyonu öncesinde ve sonrasında ölçülen comet değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular kana geçen ilaçların lenfosit hücrelerinde DNA hasarı yapmadığının bir diğer kanıtıdır. Literatürde bulgularımızla uyumlu olarak Andrezza ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada da ilaçların in vitro olarak yapılan analizlerinde DNA hasarına yol açmadıkları görülmüştür (105).

Oksidanlar hücreler için sıklıkla mitokondri çekirdek ve membranlar üzerinde hasarlayıcı etkiye sahiptir. Özellikle DNA'yı etkileyen serbest radikaller organizmada geri dönüşsüz hasara neden olmaktadır (155). Antioksidan sistem özellikle reaktif oksijen türlerinin oluşumunun etkisinin minimize edilmesini ve

nötrlenmesini sağlar. Psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stres hipotezi uzun yıllardır üzerinde çalışmalar yapılan önemli bir konudur. Merkezi sinir sistemi fizyolojik, biyokimyasal, anatomik ve diğer birçok sebeple oksijen metabolizması nedeniyle ortaya çıkan toksik ürünlerin hasarına vücudun diğer dokularından daha yatkındır. Bu yüzden Şizofreni’de oksidatif stres hipotezi, son yıllarda üzerinde çalışılan önemli bir konu haline gelmiştir. Şizofreni hastalarının eritrositlerinde ve postmortem beyin homojenatlarında hücre membranlarına ait fosfolipidler ve çoklu doymamış yağ asit miktarının azaldığı tespit edilerek lipid peroksidasyonu artışı ile bu azalma arasında bire bir ilişki kurulmuştur. Böylece Şizofreni’de oksidatif strese ikincil olarak “hücre membran anormallikleri” hipotezi ortaya atılmıştır. Şizofreni hastalarında fazla radikal oluşumu gösterilmiştir (155). Oksidatif stresin Şizofreni’nin patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir fakat bununla ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir (156, 157).

Son zamanlarda oksidatif stresin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rolü olduğuna dair bulgular artış göstermektedir (158). Oksidatif stres ve etkilerinin özellikle mizacı, emosyonları, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde hasara neden olduğu, böylece bipolar bozuklukta görülen belirtilerin mizacı düzenleyen mekanizmalarda bozulma ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak hastalığın farklı dönemlerinde oksidatif stres ile ilişkili veriler de farklılık gösterebilmektedir (159).

Oksidatif stresle Şizoafektif bozukluk ilişkisine bakıldığında literatürde bunula ilgili bilgiler sınırlıdır (160). Türkiye’den Bülbül ve ark.’nın yayınladığı bir çalışmada Şizoafektif bozuklukta Bipolar bozukluk Şizofreni ve kontrol grubuna göre TOS düzeyinde anlamlı artma saptanırken, TAS düzeyinde artma saptanmamıştır. Şizoaffektif bozuklukta oksidatif metabolizma total oksidanlar lehine bozulmuştur. Bu durum da Şizoaffektif bozukluğun oksidatif parametreler açısından da iki hastalık grubundan farklı olduğunu göstermektedir (132).

Bizim çalışmamızda Bülbül ve ark.’nın çalışmasından farklı olarak Şizoaffektif grupta TOS ve OSİ değerleri şizofrenlere göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Oksidatif stres düzeyleri hastalığın başlangıç zamanı, ne kadar zamandır devam ettiği, yaş, cinsiyet, sigara, kişinin beslenme alışkanlıkları, hayat tarzı, egzersiz,

obezite, vücut kitle indeksi gibi birçok parametreden etkilenmektedir (161, 162, 163). Bu nedenle çelişkili sonuçların çıktığı düşünülmektedir. Bununla beraber bizim çalışmamızda ayrıca tespit edilen DNA hasarı ile Oksidatif süreçler arasındaki ilişki incelenmiş; TAS TOS ve OSİ değerleri ile Comet değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum da sonuçların birbirinden bağımsız olduğunu, DNA hasarının oluşumunda oksidatif süreçlerin tek başına değerlendirilmesinin yeterli olmayacağını göstermiş, DNA hasarının ölçülmesinde Comet Assay gibi daha sensitif metodların gerekliliğini ortaya koymuştur. Nitekim Jorgensen’de metabolizma kafeslerinde deneysel olarak indüklenen kronik strese ilişkin bir hayvan çalışmasında, oksidatif olarak üretilen nükleik asit hasarında oksidatif metabolizma ürünü olan üriner 8-Okso Guo düzeylerinde bir artış olmaksızın, DNA onarımında rol alan genlerin artma eğilimini göstermiştir (164).

Eksojen ve endojen kaynaklar tarafından meydana gelen reaktif oksijen türleri oksidatif DNA hasarlarına neden olmakta ve bu durum mutajenez ve karsinogenez ile ilişkilendirilmektedir (165). Oksidatif DNA hasarlarının biyogöstergesi olan ve oksidatif hasar lezyonları arasında en önemli mutajenik lezyonlardan biri olan 8-OHG DNA glikozilaz/AP liyaz OGG1 enzimi ile onarılmaktadır (166). DNA onarımında görev alan PARP1, OGG1, NEIL1, APE1, XRCC1, XRCC2, XRCC3, NEIL1 vb. genlerdeki polimorfizmler, protein işlevini, aktivitesini ve bireylerin hasarlı DNA’yı onarma kapasitesini değiştirebilmektedir. Eksik onarım kapasitesi de genetik kararsızlığın önemli nedenidir (167).

Szebeni ve ark. ’nın 2017 yılında ratlarla yaptığı çalışmada, psikolojik stresle indüklenmiş majör depresif davranışları olan rat beyinlerinde Amygdala ve Broadman 10 nolu bölgede beyaz cevherde OGG1 gen ekspresyon düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (168).

Wakade ve ark. ’nın 2002 yılı çalışmasında, tipik ve atipik antipsikotiklerle tedavi edilen sıçanlarda atipik antipsikotiklerin yeni bölünmüş hücreleri tanımlamak için kullanılan bromo-deoksi üridin’in anterior supraventriküler bölgede arttırdığını göstermişlerdir. Bu durum nöronal replasmanı ve onarımı işaret etmektedir, fakat aynı artışı tipik antipsikotiklerde izlememişlerdir (169).

Diğer taraftan Bartzokis tamir mekanizmasının bir göstergesi olarak miyelizasyonun psikotropik tedavilerin ortak bir etki mekanizması olduğunu, özellikle de Lityum ve Valproik asit gibi duygudurum düzenleyicileri ile serotonin geri alım inhibitörleri ve antipsikotiklerin bu mekanizmada önemli rol oynadığını ifade etmektedir (170).

Çalışmamızda DNA onarım mekanizmaları açısından OGG1 ve NEIL 1 gen ekspresyon düzeylerine bakılmıştır. NEIL 1 ekspresyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak OGG1 gen ekspresyon düzeyi şizoaffektif grupta şizofreni ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca tespit edilen DNA hasarı ile OGG1 ve NEIL 1 gen ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş; OGG1 düzeyi arttıkça DNA hasarının azaldığı tespit edilmiştir. DNA hasarını etkileyen bağımsız faktörleri saptamak amacıyla yapılan lineer regresyon analizi (Backward) neticesinde de OGG1 gen ekspresyon düzeyi ve Klozapin kullanımını DNA hasarını etkileyen bağımsız faktörler olarak saptanmıştır.

Bu çalışmanın bir başka özelliği de bugüne kadar zaman zaman şizofreni spektrumu içerisinde değerlendirilen şizoaffektif bozukluğun tekrar irdelenmesini sağlamış olmasıdır. Kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada şizoaffektif bozukluklu hastalar, şizofreni ve bipolar bozukluklu hasta grubu ile karşılaştırılmış, şizoaffektif bozukluğu olan hasta grubunun nörogörüntüleme açısından bipolar hasta grubu ile benzerlik gösterdiği, bilişsel fonksiyonlar açısından ise şizofreni grubu ile benzerlik gösterdiği görülmüştür (171). Görüldüğü üzere şizofreni ve şizoaffektif bozukluk patofizyolojik, klinik, görüntüleme, bilişsel fonksiyonlar ve tedavileri açısından farklı özellikler sergileyen hastalıklardır. Bizim çalışmamızda da şizofreni hastalarında DNA hasarı şizoaffektif bozukluklu hastalara göre belirgin olarak yüksek çıkmıştır. Bu çalışmanın sonuçları da şizoaffektif bozukluğun farklı bir tanı kategorisi olarak değerlendirilmesinin uygun olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluklu hastaların hastalığı süresince çoklu ilaç kullanımının olduğu bilinmektedir. Çalışmamızın dizaynı gereği az sayıda kullanılan farklı sınıftan ilaçlar değerlendirme dışında kalmıştır.

Ayrıca kullanılan ilaçların DNA hasarına etkisinin tespitinde en son kullanılan ilaçların seçiminin tedavi süresinin 4 hafta olarak sınırlandırılması ve ilaç uyumunu değerlendiren ölçeğin olmaması da araştırmamızın kısıtlılıklarındandır.

Kişinin beslenme alışkanlıkları, hayat tarzı, egzersiz ve dışlanamayan diğer etmenlerin DNA hasarına etkisini göz ardı edemeyiz, genotoksik değişkenlere yönelik bir formun düzenlenmemiş olması bu çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. Gelecek çalışmalar bu konuyu aydınlatmada yardımcı olacaktır.

Gelecekte yapılacak araştırmalar ile DNA hasarına etki eden endojen ve ekzojen etkenlerin de dikkate alındığı daha büyük örnekleme sahip şizofreni ve şizoaffektif bozukluklu hasta gruplarında farklılıklarının değerlendirileceği çalışmalarla bulgularımızın doğrulanması gerekli görünmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada şizofreni ve şizoaffektif bozukluğun patofizyolojisinde DNA hasarının; bu hasara etki edebilecek oksidatif süreçlerin, DNA onarım mekanizmalarının ve kullanılan ilaçların rolünün ortaya koyulması amaçlanmıştır. Bu çalışmada;

- ❖ Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı;
- ❖ Tanı grupları sosyodemografik veriler açısından incelendiğinde hem şizofren hastaların hem de şizoaffektif bozukluğu olan hastaların bekâr olma oranlarının yüksek olduğu;
- ❖ Şizofreni hastalarının şizoaffektif hastalara göre çoğunlukla kırsal alanda yaşadıkları;
- ❖ Şizofreni ve şizoaffektif hastaların sağlıklı kontrollere göre göç oranlarının düşük olduğu;
- ❖ Şizofreni ve şizoaffektif hastaların sağlıklı kontrollere göre çalışma oranlarının düşük olduğu ve gelir gider dengelerinin karşılanmadığı;
- ❖ Şizofreni ve şizoaffektif hastaların sağlıklı kontrollere göre işsizlik ve maluliyet oranlarının yüksek olduğu;
- ❖ Şizofren hastaların şizoaffektif hastalara göre eğitim düzeylerinin düşük olduğu;
- ❖ Şizofrenlerde ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün fazla olduğu;
- ❖ Şizofren hasta grubunda şizoaffektiflerden farklı olarak on yıldan daha uzun süredir hasta olanların sayısının daha çok olduğu;
- ❖ Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında sigara kullanımı, sigara kullanım miktarı ve alkol kullanımı dağılımı açısından fark olmadığı;
- ❖ Şizofren ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalar arasında hastaneye yatış oranları ve yatış sayıları açısından anlamlı fark olmadığı;
- ❖ Şizofren ve şizoaffektif bozukluğu olan hastalar arasında EKT tedavisi alma oranları ve aldıkları kür miktarı açısından anlamlı fark olmadığı;

- ❖ Şizofreni hastalarında DNA hasarının şizoaffektif ve kontrol grubuna oranla yüksek olduğu;
- ❖ Erkeklerde kadınlara göre daha fazla DNA hasarı olduğu;
- ❖ Yaşın DNA hasarında anlamlı derecede etkili olmadığı;
- ❖ Sigara kullanan katılımcılarda DNA hasarı belirgin olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı, ancak sigara kullanım miktarı ile DNA hasarı arasında anlamlı ilişki olduğu ve bir paketten fazla içen katılımcıların DNA hasarının daha yüksek olduğu;
- ❖ Alkol kullanımının oluşan DNA hasarında anlamlı derecede etkili olmadığı;
- ❖ Hastalık süresi ve şiddeti ile oluşan DNA hasarı arasında herhangi bir ilişki olmadığı;
- ❖ Vücut kitle indeksi ile DNA hasarı arasında bir ilişki olmadığı;
- ❖ Antipsikotiklerden Ketiapin, Olanzapin, Risperidon, Amisülpirid, Paliperidon ve Klozapin kullanımı ile DNA hasarının artmadığı, tam tersine Klozapin ve Paliperidon kullanan hastalarda daha az DNA hasarının olduğu;
- ❖ Valproik asit kullanan hastalarda DNA hasarının daha düşük olduğu;
- ❖ Ketiapin, Olanzapin, Risperidon, Amisülpirid, Paliperidon, Klozapin, Biperiden ve Valproik asitin in vitro deneylerde lenfosit hücrelerinde DNA hasarı yapmadığı;
- ❖ Şizoaffektif hastalarda TOS ve OSİ değerlerinin şizofrenlere göre anlamlı derecede düşük olduğu;
- ❖ Oluşan DNA hasarı ile Oksidatif süreçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı;
- ❖ DNA onarım belirteçlerinden NEIL 1 gen ekspresyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı;
- ❖ DNA onarım belirteçlerinden OGG1 gen ekspresyon düzeyinin şizoaffektif bozukluklu hastalarda şizofreni ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu;
- ❖ Lineer regresyon analizi neticesinde OGG1 gen ekspresyon düzeyi ve Klozapin kullanımının DNA hasarını etkileyen bağımsız faktörler olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi 2007; 6: 1-13.
- 2- Kaplan HI, Sadock BJ. Schizophrenia and other psychotic disorders. In: Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 2004:1329-1345.
- 3- Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 1. Cilt Yenilenmiş 11. Baskı- Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri 2008: 242-247.
- 4- Jablensky A. The Epidemiology of Schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry, 1993;6: 43-52 World Health Organization (1979) Schizophrenia. An international follow-up study. New York: John Wiley
- 5- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Metaanalysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am J Psychiatry 2000;157: 16-25.
- 6- Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1974;50: 425-462.
- 7- Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootoong S et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. Nature 1995;378:176-179.
- 8- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1987;44: 660-669.
- 9- Bertolino A, Knable MB, Saunders RC, Callicott JH, Kolachana B, Mattay VS, et al. The relationship between dorsolateral prefrontal Nacetylaspartate measures and striatal dopamine activity in schizophrenia. Biol Psychiatry 1999;45(6):660-7.
- 10- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. Am J Psychiatry 1991;148:1474-1486.

11- Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 1999; 46 (7): 908-20.

12- Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Koroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013; 43-63.

13- Dünya Sağlık Örgütü: ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. Öztürk MO, Uluğ B Çev. Ed. 1. Baskı, Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını 1993: 96-99.

14- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 3-57.

15- Üçok A, Soygür H. (editörler) Şizofreni Tedavi Kılavuzu. Güncellenmiş İkinci Baskı Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi No:12, 2010; Sayfa 5-13.

16- Cheniaux E, Fernandez LJ, Telles LL, Lessa JLM, Dias A, Duncan T, et al. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord* 2008; 106: 209-217.

17- Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 4-14.

18- Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no effective disorders. *Psychiatry Res* 2006; 143 (2-3): 255-287.

19- Tsuang MT. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizoaffective disorders. *Br J Psychiatry* 1991;158:165-170.

20- Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 1933; 13: 97-126.

21- Forrester A, Owens DG, Johnstone EC. Diagnostic stability in subjects with multiple admissions for psychotic illness. *Psychol Med* 2001; 31: 151-158.

- 22- Maj M, Perris C. Patterns of course in patients with a crosssectional diagnosis of schizoaffective disorder. *J Affect Disord* 1990; 20: 71-77.
- 23- Bertelsen A, Gottesman II. Schizoaffective psychoses: genetical clues to classification. *Am J Med Genet* 1995; 60: 7-11.
- 24- Özcan S, Abay E. Bipolar bozukluğun genetiği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004; 5: 163-178.
- 25- Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Tuchfarber MJ, Strakowski SM. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord* 2004; 6: 540-544.
- 26- Levitt JJ, Tsuang MT. The heterogeneity of schizoaffective disorder: implications for treatment. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 926-936.
- 27- Tsuang D, Coryell W. An 8-year follow-up of patients with DSM-III-R psychotic depression, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1182-1188.
- 28- Crow TJ. Nature of the genetic contribution to psychotic illness - a continuum viewpoint. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 401-408.
- 29- Potash JB. Carving chaos: genetics and the classification of mood and psychotic syndromes. *Harv Rev Psychiatry* 2006; 14 (2): 47-63.
- 30- Padhy S, Hedge A. Şizoaftif bozukluk: Kavramın ortaya çıkışı ve güncel durumu. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2015; 26(2): 131-137.
- 31- Peralta V, Cuesta M. Exploring the borders of the schizoaffective spectrum: a categorical and dimensional approach. *J Affect Disord* 2008 May; 108 (1-2): 71-86.
- 32- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders (DSM I)*. Washington DC: APA Press,1952.
- 33- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders (DSM II)*. Washington DC: APA Press, 1968
- 34- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders (DSM-III)*. Washington DC: APA Press, 1980.
- 35- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)*. Washington DC: APA Press, 1987.

- 36- McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D. Examining the validity of DSM-III-R schizoaffective disorder and its putative subtypes in the Roscommon Family Study. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 755-764.
- 37- Danacı AE. Şizoaftif bozukluk. Editör: Köroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: HYB Basım Yayın, 2007: 205-10.
- 38- Marneós A. The schizoaffective phenomenon: the state of art. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108 (suppl.418): 29-33.
- 39- Gewirtz G, Squires-Wheeler E, Sharif Z, Honer WG. Results of computerised tomography during first admission for psychosis. *Br J Psychiatry* 1994; 164(6): 789-95.
- 40- Corotto LV, Hafner JL, Curnutt RH. The use of a modified administrative procedure (MAP) for the Bender-Gestalt Test with schizophrenic patients and normals. *J Clin Psychol* 1981; 37 (4): 824-7.
- 41- Maj M. Clinical course and outcome of schizoaffective disorders. A three-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*. 1985; 72 (6): 542-50.
- 42- Marneros A, Deister A, Rohde A. Syndrome shift in the long-term course of schizoaffective disorders. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1988; 238 (2): 97-104.
- 43- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Spellman M, O'Hare A, Walsh D. The Roscommon Family Study. II. The risk of nonschizophrenic nonaffective psychoses in relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50 (8): 645-52.
- 44- Semiz ÜB. Şizoaftif bozukluk. Editör: Ceylan E, Çetin M. *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri – Şizofreni: Tedavi*. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005: 1299-312.
- 45- Malhi GS, Green M, Fagiolini A, Peselow ED, Kumari V. Schizoaffective disorder: diagnostic issues and future recommendations. *Bipolar Disord*. 2008; 10 (1-2): 215-30.
- 46- Kantrowitz JT, Citrome L. Schizoaffective disorder: a review of current research themes and pharmacological management. *CNS Drugs*. 2011; 25 (4): 317-31.
- 47- Kent C. Mutagens, Teratogens and Carcinogens. In: *Basics of Toxicology*, Canada: John Wiley&Sons, Inc.1998.

48- Klaassen CD, Amdur MO, Doull J. Casarett And Doull's Toxicology: The Basic Science For Poisons, Fifth Edition. Mcgrawhill Newyork: 1996.

49- Lu FC, Kacew S. Lu's Basic Toxicology. Fourth Edition, Taylor & Francis. London: 2002.

50- Brusick D. Principles Of Genetic Toxicology, Second Edition, Plenum Pres, New York, London: 1987.

51- Jacobson-Kram D, Albertini RJ, Branda RF, Falta MT, Iype PT, Kolodner K, et al. Measurement of Chromosomal Aberrations, Sister Chromatid Exchange, Hprt Mutations, and Dna Adducts in Peripheral Lymphocytes of Human Populations at Increased Risk for Cancer. Environ Health Perspect. 1993; 101(3):121-5.

52- Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kanser. Türk Biyokimya Dergisi. 2007;32;104-11.

53- Jackson AL, Loeb LA. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. Mutat. Res. 2001; 477: 7-21.

54- De Bont R, Van Larebeke N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data. Mutagenesis. 2004; 19: 169–185.

55- Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. Nature. 1993; 362: 709-15.

56- Rideout WM, Coetzee GA, Olumi AF, Jones PA. 5-Methylcytosine as an endogenous mutagen in the human LDL receptor and p53 genes. Science 1990; 249: 1288- 1290.

57- Friedberg EC. How nucleotide excision repair protects against cancer. Nat Rev Cancer 2001; 1: 22-33.

58- Dizdaroğlu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. Mutat Res. 1992; 275: 331-42.

59- Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metalions in human disease: an overview. Methods Enzymol. 1990; 186: 1-85.

60- Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*. 2002; 30: 620-650.

61- Balajee AS, Bohr VA. Genomic heterogeneity of nucleotide excision repair. *Gene* 2000; 250: 15-30.

62- Modrich P. Mismatch repair, genetic stability, and cancer. *Science* 1994; 266: 1959-60.

63- Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA Damage and Repair Mechanisms *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2009; 7: 61-70.

64- Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J. Natl Cancer Inst.* 1981; 66: 1191–1308.

65- Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol.* 2004; 14: 473-486.

66- Ames BN, Profet M, Gold LS. Nature's chemicals and synthetic chemicals: comparative toxicology. *Proc. Natl Acad. Sci. US.* 1990; 87: 7782–7786.

67- Sutherland BM, Bennett PV, Sidorkina O, Laval J. Clustered damages and total lesions induced in DNA by ionizing radiation: oxidized bases and strand breaks. *Biochemistry* 2000; 39: 8026-8031.

68- Friedberg EC. *DNA Repair*. New York: Freeman WH and Company 1984: 1-2.

69- Zhang Y, Rohde LH, Wu H. Involvement of Nucleotide Excision and Mismatch Repair Mechanisms *Current Genomics.* 2009; 10: 250-258

70- Bohr VA. DNA repair fine structure and its relations to genomic instability. *Carcinogenesis.* 1995; 16: 2885-92.

71- Norbury CJ, Hickson ID. Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001; 41: 367-401.

72- Kramer PJ. Genetic Toxicology. *J Pharm. Pharmacol.* 1998; 50: 395-405.

73- Douglas GR, Blakey DH, Clayson DB. International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens. ICPEMC working paper No 5. Genotoxicity tests as predictors of carcinogens: an analysis. *Mutat Res* 1988; 196: 83-93.

74- Jena GB, Kaul CL, Ramaro P. Genotoxicity testing a regulatory requirement for drug discover and development: impact of ich guidelines. *Indian Journal of Pharmacology* 2002; 34: 86-89.

75- Kurtulmuş S, Aydın AK. Dental Döküm Alaşımlarının Genotoksisite, Mutajenisite ve Karsinojenisitesi. *Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2007; 16: 73-78.

76- Gichner T, Znidar I, Wagner ED, Plewa MJ. The use of higher plants in the comet assay. In: *The Comet Assay in Toxicology* Edited by Alok Dhawan and Diana Anderson. Royal Society of Chemistry 2009; 98-119.

77- The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to the classification 1988-1989. World Health Organisation, Geneva.

78- Ecobichon DJ. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen CD(ed.) Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons. McGraw-Hill, New York: 2001; 763-810.

79- Tice RR, Agurell E, Anderson D, Burlinson B, Hartmann A, Kobayashi H. The single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environmental Molecular Mutagenesis* 2000; 35: 206-21.

80- Dinçer Y, Kankaya S. DNA Hasarının Belirlenmesinde Comet Assay. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010; 30 (4): 1365-73.

81- Kocyyigit A, Keles H, Selek S, Guzel S, Celik H, Erel O. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with Cutaneous leishmaniasis. *Mutation Research* 2005; 585: 71-78.

82- Lin A, Zhang X, Chen M, Cao Q. Oxidative stress and DNA damages induced by cadmium accumulation. *Journal of Environmental Science* 2007; 19: 596-602.

83- Gichner T, Znidar I. ve Szakova J. Evaluation of DNA damage and mutagenicity induced by lead in tobacco plants. *Mutation Research* 2008; 652: 186-190.

84- Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Experimental Cell Dikilitaş M Research* 1988; 175: 184-91.

85- Koçyiğit A. Canlilarda “tek hücre jel elektroforez” yöntemi ile DNA hasar analizi (teknik not): comet analiz yöntemi. *HR. Ü.Z.F. Dergisi* 2010; 14: 77-89.

86- Green MH, Lowe JE, Delaney CA, Green IC. Comet assay to detect nitric oxide-dependent DNA damage in mammalian cells. *Methods Enzymol* 1996; 269: 243-66.

87- Collins AR. The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. *Mol Biotechnol* 2004; 26: 249-61.

88- McKelvey-Martin VJ, Green MH, Schmezer P, Pool- Zobel BL, De Méo MP, Collins A. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a European review. *Mutat Res* 1993; 288: 47-63.

89- Moller P, Knudsen LE, Loft S, Wallin H. The comet assay as a rapid test in biomonitoring occupational exposure to DNA-damaging agents and effect of confounding factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1005-15.

90- Alapetite C, Benoit A, Moustacchi E, Sarasin A. The comet assay as a repair test for prenatal diagnosis of Xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 154-9.

91- Rajeswari N, Ahuja YR, Malini U, Chandrashekar S, Balakrishna N, Rao KV, et al. Risk assessment in first degree female relatives of breast cancer patients using the alkaline Comet assay. *Carcinogenesis* 2000; 21: 557-61.

92- Jaloszynski P, Kujawski M, Czub-Swierczek M, Markowska J, Szyfter K. Bleomycin-induced DNA damage and its removal in lymphocytes of breast cancer patients studied by comet assay. *Mutat Res* 1997; 385: 223-33.

93- Brozovic G, Orsolich N, Knezevic F, Horvat Knezevic A, Benkovic V, Sakic K, et al. Genotoxicity and cytotoxicity of cisplatin treatment combined with anaesthetics on EAT cells in vivo. *Onkologie* 2009; 32: 337-43.

94- Dinçer Y, Akçay T, Alademir Z, Ilkova H. Assessment of DNA base oxidation and glutathione level in patients with type 2 diabetes. *Mutat Res*. 2002; 505: 75-81.

95- Collins AR, Raslová K, Somorovská M, Petrovská H, Ondrusová A, Vohnout B, et al. DNA damage in diabetes: correlation with a clinical marker. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 373-7.

96- Dinçer Y, Akçay T, Ilkova H, Alademir Z, Ozbay G. DNA damage and antioxidant defense in peripheral leukocytes of patients with Type I diabetes mellitus. *Mutat Res* 2003; 527: 49-55.

97- Kleiman NJ, Spector A. DNA single strand breaks in human lens epithelial cells from patients with cataract. *Curr Eye Res* 1993; 12 :423-31.

98- McCurdy D, Tai LQ, Frias S, Wang Z. Delayed repair of DNA damage by ionizing radiation in cells from patients with juvenile systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Radiat Res* 1997; 147: 48-54.

99- Altindag O, Karakoc M, Kocyigit A, Celik H, Soran N. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*. 2007; 40: 167-71.

100- Dinger Y, Akcay T, Erdem T, Ilker Saygili E, Gundogdu S. DNA damage, DNA susceptibility to oxidation and glutathione level in women with polycystic ovary syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 721-8.

101- Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, Pedersen WA, Cutler RG, Kruman Y, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal

neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2002; 22: 1752-62.

102- Migliore L, Fontana I, Trippi F, Colognato R, Coppedè F, Tognoni G, et al. Oxidative DNA damage in peripheral leukocytes of mild cognitive impairment and AD patients. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 567-73.

103- Ozcagli E, Sardas S, Biri A. Assessment of DNA damage in postmenopausal women under hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005; 51: 280-5.

104- Betti C, Davini T, Giannessi L, Loprieno N, Barale R. Microgel electrophoresis assay (comet test) and SCE analysis in human lymphocytes from 100 normal subjects. *Mutat Res* 1994; 307: 323-33.

105- Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Goncalves CA, Kapczinski F. DNA damage in bipolar disorder, *Psychiatry Res* 2007; 153: 27-32.

106- Psimadas D, Messini-Nikolaki N, Zafiropoulou M, Fortos A, Tsilimigaki S, Piperakis SM. DNA damage and repair efficiency in lymphocytes from schizophrenic patients. *Cancer Letters* 2004; 204: 33-40.

107- Fraga DB, Deroza PF, Ghedim FV, Steckert AV, De Luca RD, Silverio A, et al. Prenatal exposure to cigarette smoke causes persistent changes in the oxidative balance and in DNA structural integrity in rats submitted to the animal model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2011; 45: 1497-503.

108- Diehl LA, Alvares LO, Noschang C, Engelke D, Andreazza AC, Goncalves CAS, et al. Long-Lasting Effects of Maternal Separation on an Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder: Effects on Memory and Hippocampal Oxidative Stress *Neurochem Res* 2012; 37: 700-707.

109- Togar B, Turkez H, Tatar A, Kirkpınar I, Hacimuftuoglu A, Geyikoglu F, et al. The genotoxic potentials of some atypical antipsychotic drugs on human lymphocytes. *Toxicol Ind Health* 2012; 28: 327-33.

110- Frötschl R, Weickardt S, Staszewski S, Kaufmann G, Kasper P. Effects of chlorpromazine with and without UV irradiation on gene expression of HepG2 cells. *Mutat Res* 2005; 575: 47-60.

111- Gasiorowski K, Brokos B. DNA repair of hydrogen peroxide induced damage in human lymphocytes in the presence of four antimutagens. A study with alkaline single cell gel electrophoresis (comet assay). *Cellular & Molecular Biology Letters* 2001; 6: 897-911.

112- Karapidaki I, Ekonomopoulou MT, Akritopoulou K, Anestakis D, Iakovidou K, Kritsi Z. Cytogenetic effects of valproic acid and ziprasidone in human lymphocyte cultures. *Neuropsychobiology* 2011; 64: 219-23.

113- Picada JN, Dos Santos Bde J, Celso F, Monteiro JD, Da Rosa KM, Camacho LR, et al. Neurobehavioral and genotoxic parameters of antipsychotic agent aripiprazole in mice. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32 (10): 1225-32.

114- Reinke A, Martins M.R, Lima MS, Moreira JC, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Haloperidol and clozapine, but not olanzapine, induces oxidative stress in rat brain. *Neuroscience Letters* 2004; 372: 157-160.

115- Parikh V, Khan MM, Mahadik SP. Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *Journal of Psychiatric Research* 2003; 37: 43-51.

116- Khan S, Ahmad T, Parekh CV, Trivedi PP, Kushwaha S, Jena G. Investigation on sodium valproate induced germ cell damage, oxidative stress and genotoxicity in male Swiss mice. *Reprod Toxicol* 2011; 32 (4): 385-94.

117- Andreatza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Stertz L, Zanotto C, Ribeiro L, et al. Effects of mood stabilizers on DNA damage in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33 (6): 516-24.

118- Tokarz P, Kaarniranta K, Blasiak J. Inhibition of DNA methyltransferase or histone deacetylase protects retinal pigment epithelial cells from DNA damage induced by oxidative stress by the stimulation of antioxidant enzymes. *Eur J Pharmacol* 2016; 776: 167-75.

119- Wayhs CA, Manfredini V, Sitta A, Deon M, Ribas GS, Vanzin CS, et al. Effects of insulin and clonazepam on DNA damage in diabetic rats submitted to the forced swimming test. *Mutat Res* 2010; 703: 187-90.

120- Poginsky B, Westendorf J, Prosenc N, Kuppe M, Marquardt H. St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). Genotoxicity induced by quercetin content. *Deut. Apotheker. Zeitung* 1988; 128: 13464 -13466.

121- Okpanyi SN, Lidzba H, Scholl BC, Miltenburger HG. The genotoxicity of a standardized *Hypericum* extract. *Arzneim. Forsch* 1990; 40: 851-855.

122- El-Zein RA, Abdel-Rahman SZ, Hay MJ, Lopez MS, Bondy ML, Morris DL, et al. Cytogenetic effects in children treated with methylphenidate. *Cancer Lett* 2005; 230: 284-91.

123- Bozkurt G, Abay E, Ates I, Karabogaz G, Ture M, Savran FO, et al. Clastogenicity of selective serotonin-reuptake inhibitors. *Mutat Res* 2004; 558: 137-44.

124- Gajski G, Geric M, Garaj-Vrhovac V. Evaluation of the in vitro cytogenotoxicity profile of antipsychotic drug haloperidol using human peripheral blood lymphocytes. *Environ Toxicol Pharmacol* 2014; 38(1):316-24.

125- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 399-404.

126- Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999; 14: 23-32.

127- Guy W. Clinical Global Impression (CGI). Rush AJ editör. *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington DC: American Psychiatric Association 2000: 100-102.

128- Hamilton M. Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness. *British Journal of Clinical Psychology* 1967; 6 (4): 278-296.

129- Akdemir A, Örsel SD, Dağ İ. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliği-güvenirligi ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyatri Psikoloji Dergisi* 1996; 4: 251-259.

130- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scala for mania: reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.

131- Karadag F, Oral ET, Aran Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye' de geçerlik ve güvenirligi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13: 107-114.

132- Bülbül F, Virit O, Savaş H, Altındağ A, Bulut M. Şizoaffektif Bozukluk Hastalarının Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Hastalarıyla Oksidatif Metabolizma Açısından Karşılaştırılması. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2009; 19 (1): 267-269.

133- Muraleedharan A, Menon V, Rajkumar R P, Chand P. Assessment of DNA damage and repair efficiency in drug naïve schizophrenia using comet assay. *Journal of Psychiatric Research* 2015; 68: 47-53.

134- Selman C, McLaren JS, Collins AR, Duthie GG, Speakman JR. Antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation, and DNA oxidative damage: the effects of short-term voluntary wheel running. *Arch Biochem Biophys* 2002; 401: 255-61.

135- Hamurcu Z. Derleme: Egzersizin dna üzerine etkileri. *Spor Hekimliği Dergisi* 2009; 44: 51-59.

136- Soares JP, Cortinhas A, Bento T, Leitao JC, Collins AR, Gaiva I, et al. Aging and DNA damage in humans: a meta-analysis study. *Aging* 2014; 6 (6): 432-439.

137- Jorgensen A, Broedbaek K, Fink- Jensen A, Knorr U, Soendergaard MG, Henriksen T, et all. Increased systemic oxidatively generated DNA and RNA damage in Schizophrenia. *Psychiatry Research* 2013; 209: 417-423.

138- Herkese Sağlık. Türkiye'nin Hedef ve Stratejileri. TC Sağlık Bakanlığı. Ankara, 2001.

139- İlhan F, Aksakal N, İlhan M N, Aygün R. Gazi Üniversitesi Öğrencilerinde Sigara İçme Durumu. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2005; 4: 188-198.

140- Yorgancıoğlu A, Esen A. Sigara Bağımlılığı ve Hekimler, Toraks Dergisi. 2000; 1: 90-95.

141- Pryor WA, Stone K, Zang LY, Bermúdez E. Fractionation of aqueous cigarettetar extracts: fractions that contain the tar radical cause DNA damage. Chem Res Toxicol 1998; 11: 441-8.

142- Clot P, Tabone M, Arico S, Albano E. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different Daily alcohol intake. Gut 1994; 35 (11): 1637-1643.

143- Weng H, Weng Z, Lu Y, Nakayama K, Morimoto K. Effects of alcohol-drinking behaviour and ADH1B and ALDH2 polymorphisms on basal DNA damage in human mononuclear cells as determined by the comet assay. Mutation Res 2010; 701: 132-136.

144- Hu J, Many Y, Ugnat AM. Paternal cigarette smoking, hard liquor consumption and risk of childhood brain tumors: A case – control study in northeast China. Acta Oncol 2000; 39: 979-984.

145- Horak S, Polanska J, Widlak P. Bulky DNA adducts in human sperm: relationship with fertility, semen quality, smoking, and environmental factors. Mutat Res Gen Tox En 2003; 537: 53-65.

146- Gaspari L, Chang SS, Santella RM et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in human sperm as marker of DNA damage and infertility. Mutat Res Gen Tox En 2003; 535: 155-160.

147- Dick K J, Nelson C P, Tsaprouni L, Sandling J K, Aïssi D, Wahl S, et al. DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. Lancet 2014; 383: 1990–98.

- 148- Mizoue T, Tokunaga S, Kasai H, Kawai K, Sato M, Kubo T. Body mass index and oxidative DNA damage: A longitudinal study. *Cancer Sci* 2007;98 (8): 1254-1258.
- 149- Turkez H, Toğar B. The genotoxic and oxidative damage potential of olanzapine in vitro. *Toxicology and Industrial Health* 2010; 26 (9): 583-588.
- 150- Tsai MC, Liou CW, Lin TK, Lin IM, Huang TL. Changes in oxidative stress markers in patients with schizophrenia: the effect of antipsychotic drugs. *Psychiatry Res* 2013; 209 (3): 284-90.
- 151- Marchion DC, Bicaku E, Daud AI, Sullivan DM, Munster PN. In vivo synergy between topoisomerase II and histone deacetylase inhibitors: predictive correlates. *Mol Cancer Ther* 2005; 4 (12): 1993-2000.
- 152- Frey BN, Valvassori SS, Reus GZ, Martins MR, Petronilho FC, Bardini K, et al. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J PsychiatryNeurosci* 2006; 31: 326-32.
- 153- Can M, Güven B, Atik L, Konuk N. Lipid Peroxidation and Serum Antioxidant Enzymes Activity in Patients with Bipolar and Major Depressive Disorders. *Journal of Mood Disorders* 2011; 1: 14-8.
- 154- Ghribi O, Herman MM, Savory J. Lithium inhibits Abeta-induced stress in endoplasmic reticulum of rabbit hippocampus but does not prevent oxidative damage and tau phosphorylation. *J Neurosci Res* 2003; 71: 853-62.
- 155- Melamed Y, Sirota P, Dicker DR, Fishman P. Superoxide anion production by neutrophils derived from peripheral blood of schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1998; 77: 29-34.
- 156- Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharm P. Evaluation of antioxidant. Deficit in schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2008; 50 (1): 16-20.
- 157- Wood SJ, Yucel M, Pantelis C, Berk M. Neurobiology of schizophrenia spectrum disorders: the role of oxidative stress. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38 (5): 396-6.

158- Raza MU, Tufan T, Wang Y, Hill C, Zhu MY. DNA Damage in Major Psychiatric Diseases. *Neurotox Res* 2016; 30 (2): 251-67.

159- Erdem M, Akarsu S, Pan E, Kurt YG. İki Uçlu Bozukluk ve Oksidatif Stres. *Journal of Mood Disorders* 2014; 4 (2): 70-9.

160- Bülbül F. Şizoaffektif bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi (Tıpta uzmanlık tezi). Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi; 2008.

161- Ustundag B, Atmaca M, Kirtas O, Selek S, Metin K, Tezcan E. Total antioxidant response in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60 (4): 458-64.

162- Boskovic M -, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Current neuropharmacology* 2011; 9 (2): 301-12.

163- Tuncel OK, Sarisoy G, Bilgici B, Pazvantoglu O, Cetin E, Unverdi E, et al. Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry research* 2015; 228 (3): 688-94.

164- Jorgensen A. Oxidatively generated DNA/RNA damage in psychological stress states. *Dan Med J* 2013; 60 (7): B4685.

165- Dizdaroğlu M. Mechanisms of oksidative DNA damage; lesions and their measurement. In: Dizdaroğlu M, Karakaya AE. *Advances in DNA Damage and Repair: Oxygen Radical Effects, Cellular Protection, and Biological Consequences*. 1st ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999: 67-87.

166- Boiteux S, Radicella JP. Excision repair of 8-oxoguanine in eukaryotes. In: Dizdaroğlu M, Karakaya AE. *Advances in DNA Damage and Repair: Oxygen Radical Effects, Cellular Protection, and Biological Consequences*. 1st ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999: 35-45.

167- Ekmekçi A, Konaç E, Önen Hİ. Gen polimorfizmi ve kansere yatkınlık. *Marmara Medical Journal* 2008; 21 (3): 282-295.

168- Szebeni A, Szebeni K, DiPeri TP, Johnson LA, Stockmeier CA, Crawford JD, et al. Elevated DNA Oxidation and DNA Repair Enzyme Expression in Brain White Matter in Major Depressive Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2017; 20 (5): 363–373.

169- Wakade CG, Mahadik SP, Waller JL, Chiu FC. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res* 2002; 69 (1): 72-9.

170-Bartzokis G. Neuroglialpharmacology: myelination as a shared mechanism of action of psychotropic treatments. *Neuropharmacology* 2012; 62 (7): 2137-53.

171- Kalaycı D. Manyetik Rezonans Spektroskopisi ve bilişsel işlevler açısından şizoaffektif bozukluğun şizofreni ve bipolar bozuklukla ilişkisi (Tıpta uzmanlık tezi). Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2009.

EK-1 SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1. Adı , Soyadı: _____ Tel: _____

2. Yaşınız?

3. Cinsiyetiniz? **a) Erkek b) Kadın**

4. Medeni Durumunuz? **a) Evli b) Bekar c) Boşanmış**

5. Göç Durumunuz? **a) İç göç b) Dış göç c) Göç yok**

6. Yaşadığınız Bölge? **a) Kırsal b) Kentsel**

7. Eğitim düzeyiniz? **a) Hiç okula gitmemiş b) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Yüksek okul veya üniversite**

8. Mesleğiniz? **a) Ev hanımı b) Memur c) İşçi d) Emekli e) Serbest f) Çiftçi g) Öğrenci h) Diğer.....**

10. Çalışma Durumunuz? **a) Çalışıyorum (Cevabınız çalışıyorum ise 12. Soruya geçiniz) b) Çalışmıyorum**

11. Çalışmıyor iseniz nedeni ? **a) Emekli b) Malul c) İşsiz d) Öğrenci e) Diğer**

12. Aylık gelir gideri karşılıyor mu? **a) Aylık gelir gideri karşılıyor b) Aylık gelir gideri karşılamıyor**

13. Alkol Kullanımı? **a) Hiç b) Nadiren c) Haftada 1-2 kez d) Her Akşam**

14. Sigara Kullanımı? **a) Var b) Yok c) Daha önce kullanıp bırakmış.**

15. Uyuşturucu Madde Kullanımı? **a) Var b) Yok**

16. Başka bir kronik fiziksel hastalığınız var mı? **a) Evet (Cevabınız evet ise tanıyı belirtiniz.....) b) Hayır**

17. Ailede Ruhsal hastalık öyküsü var mı ? **a) Var (Cevabınız var ise tanıyı belirtiniz.....) b) Yok**

18. Ruhsal hastalığınızın tanısı?

19. Hastalık süresi? **a) 5-10 yıl arası b) 10-20 yıl arası c) 20 yıl ve üzeri**

20. Şu anda hangi ilaçları kullanıyorsunuz?

21. Ruhsal hastalığınız nedeni ile hastane yatışınız oldu mu? **a) Evet b) Hayır (Yanıt hayır ise 23. Soruya geçiniz)**

22. Kaç kez hastane yatışınız oldu? **a) 1 kez b) 1-5 kez c) 5-10 kez d) 11 kez ve üzeri**

23. EKT tedavisi aldınız mı? **a) Evet b) Hayır**

24. EKT aldıysanız kaç kür EKT tedavisi aldınız? **a) 1 Kür b) 1 Kürden fazla**

Boy:

Kilo:

TEŞEKKÜRLER..

EK-2 POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS):

POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS):

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (P):

P1. SANRILAR:

Temeli olmayan, gerçekdışı, alışılmamış ve garip inançlardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede hastanın kendisinin ifade ettiği düşüncelerin içeriği ve bu düşüncelerin tedavi ekibi veya ailenin aktardığı üzere, sosyal ilişkiler ve davranış üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili bir özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Billurlaşmamış, müphem ve kuvvetle bağlanılmamış bir veya iki sanrı vardır. Sanrılar düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranışı etkilemez.

4 ORTA: Zayıf yapılanmış, sabit olmayan, çok sayıda ve biçim değiştiren sanrılar vardır **veya** birkaç tane tam oluşmuş ve düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranışı arasına etkileyen sanrılar vardır.

5 ORTA/AĞIR: Kuvvetle bağlanılmış, çok sayıda sanrı vardır ve arasına düşünmeyi, sosyal ilişkileri veya davranışı etkilemektedir.

6 AĞIR: Billurlaşmış, muhtemelen iyi düzenlenmiş, kuvvetle inanılmış ve düşünmeyi, sosyal ilişkileri ve davranışı açıkça etkileyen sanrılar kümesi vardır.

7 ÇOK AĞIR: Çok iyi düzenlenmiş **veya** çok sayıda olan ve hastanın yaşamını önemli derecede etkileyen sanrılar kümesi vardır. Bu durum, hasta veya yakınlarının güvenliğini de etkileyebilecek düzeyde, sorumsuz ve uygunsuz davranışlara sıklıkla neden olabilmektedir.

P2. DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI:

Hedefe yönelik işleyişin bozulduğu dağınık düşünce süreci ile karakterizedir; ör: çevresellik, teğetsellik, çağrışımlarda kopukluk, sonuca bağlanamama, belirgin anlamsızlık veya düşünce blokları. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Düşünce çevresel, teğetsel veya mantık dışıdır. Düşünceleri hedefe yönlendirmede bir miktar güçlük vardır ve baskı altında çağrışımlarda kopukluk gözlenebilir.

4 ORTA: Konuşmalar kısa ve iyi yapılanmış olduğunda düşünceler toparlanabilmektedir, ancak daha karmaşık konuşmalar olduğunda veya hafif baskı altında çağrışımlarda gevşeme, konudan uzaklaşma olabilmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Baskı altında olunmadığında bile sıklıkla konu dışı konuşma, konular arasındaki ilişkileri kuramama veya çağrışımlarda kopukluk ile kendini gösteren biçimde düşünce toparlamada güçlük vardır.

6 AĞIR: Düşünmede, sürekli olarak belirgin derecede konu dışına çıkma ve düşünce sürecinde bozulmaya yol açacak şekilde, ciddi ölçüde sapma ve tutarsızlık vardır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünceler hastanın anlaşılmaz olmasına yol açacak düzeyde bozulmuştur. Çağrışımlardaki belirgin kopukluk hiçbir şekilde iletişim kurulamamasına neden olmaktadır (ör: kelime salatası veya mutizm).

P3. VARSANILAR:

Dış uyaranlarla oluşturulmayan algıların varlığının sözel olarak bildirilmesi veya davranışlarla ortaya konmasıdır. Bu algılar işitme, görme, koku varsanıları veya bedensel varsanılar olabilir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibinin veya ailenin bildirdiği davranışların yanısıra görüşme sırasında hastanın bu algıları sözel olarak ifade etmesi ve bu algılara göre davrandığının gözlenmesidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Bir veya iki tane açık ancak sık olmayan varsanı vardır **veya** düşünce veya davranışta bozulmaya neden olmayan birkaç tane müphem, anormal algı sözkonusudur.

4 ORTA: Varsanılar sürekli olmamakla beraber sıklıkla vardır, ancak hastanın düşünme ve davranışları çok hafif düzeyde etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Varsanılar siktir ve değişik varsanılar (işitme, görme, koku vb.) birarada olabilir. Bu varsanılar düşünceyi bozmakta ve/veya davranışı etkilemektedir. Hasta bu yaşantıları sanrılarla yorumlayabilir, bunlara duygusal ve bazen de sözel olarak yanıt verebilir.

6 AĞIR: Varsanılar hemen hemen sürekli, düşünce ve davranışta belirgin bozulma yapacak düzeydedir. Hasta bunları gerçek algılar olarak değerlendirmektedir ve bu algılara verdiği duygusal ve sözel yanıtların sık olması hastanın işlevselliğini bozmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın zihni tamamen düşünce ve davranışlara hakim olan varsanılarla meşguldür. Varsanılara değiştirilemeyen sanrılı yorumlar eşlik etmekte ve varsanılara boyun eğerek uyuma şeklinde sözel ve davranışsal tepkiler görülebilmektedir.

P4. TAŞKINLIK:

Hareketler ve davranışlarda hızlanma, çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artma (aşırı uyarılmışlık) ve duygudurumda hızlı değişimler (oyunaklık) ile kendini gösteren aşırı hareketlilik durumudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Görüşme boyunca hafif ajitasyon, artmış uyanıklılık veya hafif düzeyde çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artış göstermeye meyillidir, ancak belirgin taşkınlık nöbetleri veya duygudurum oynaklığı yoktur. Konuşma hafif basınçlı olabilir.

4 ORTA: Görüşme boyunca ajitasyon veya aşırı uyarılmışlık belirgindir ve konuşmayı, genel hareket halini etkilemektedir **veya** seyrek olarak ani taşkınlık patlamaları oluşmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Hastada heran birkaç dakikadan fazla yerinde oturmasına engel olacak düzeyde belirgin aşırı hareketlilik **veya** sıkça olan hareketlilik patlamaları vardır.

6 AĞIR: Görüşmede dikkati bozan ve yeme, uyuma gibi kişisel işlevleri belli bir derecede etkileyen belirgin düzeyde taşkınlık gözlenmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin düzeyde taşkınlık, yeme ve uyumayı ciddi ölçüde etkilemekte ve kişiler arası ilişki kurmayı imkansız hale getirmektedir. Konuşmada ve beden hareketlerindeki hızlanma hastanın anlaşılabilir olmasına ve bitkin hale düşmesine neden olmaktadır.

P5. BÜYÜKLÜK DUYGULARI:

Olağanüstü yeteneklere, servete, bilgiye, üne, güce ve ahlaki değerlere sahip olma gibi abartılmış şekilde kendini algılama ve gerçek dışı üstünlük duygusudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında ifade edilen düşünceler ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Belirgin büyüklük sanrıları olmamakla birlikte hafif kabarma veya kendini övme vardır.

4 ORTA: Gerçek dışı ve kesin bir biçimde kendini diğer insanlardan üstün hissetmektedir. Özel bir konuma veya özel yeteneklere sahip olma biçiminde tam oluşmamış sanrılar olsa da bunlar doğrultusunda davranılmamaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Özel yeteneklere, konuma veya güce sahip olmayla ilgili belirgin sanrılar belirtilmekte ve tutumu etkilemektedir, ancak davranışı etkilememektedir.

6 AĞIR: Bir özellikten daha fazlasını kapsayan (servet, bilgi, ün vb.) alanlarla ilgili belirgin üstünlük sanrıları belirtilmekte ve ilişkileri etkilemekte, bunlar doğrultusunda davranılabilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Acayip özellikler gösterebilen, üstün yetenek, bilgi, ün, güç ve/veya ahlaki değerlerle ilgili çok sayıda sanrılar düşünmeye, ilişkilere ve davranışa hâkim durumdadır.

P6. ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME:

Savunuculuk, güvensiz tutum, kuşkular nedeniyle tetikte olma veya birilerinin kendisine zarar vermeye çalıştığına dair bariz sanrılardan anlaşıldığı üzere gerçek dışı veya abartılmış kötülük görme düşünceleri vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede ifade edilen düşünce içeriği ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Savunucu veya açıkça güvensiz bir tutum içindedir, ancak düşünceleri, ilişkileri ve davranışları çok az etkilenmektedir.

4 ORTA: Güvensizlik belirgindir ve görüşmeyi ve/veya davranışı etkilemektedir, ancak kötülük görme sanrıları yoktur **veya** tam oluşmamış kötülük görme sanrıları bulunabilir, ancak bunlar hastanın tavrını veya kişilerarası ilişkilerini etkilememektedir.

5 ORTA /AĞIR: Hasta kişilerarası ilişkilerini ciddi ölçüde bozacak düzeyde belirgin güvensizlik göstermektedir **veya** kişilerarası ilişkiler ve davranışı sınırlı ölçüde etkileyen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

6 AĞIR: İyi düzenlenmiş sayılabilen ve kişilerarası ilişkileri ciddi düzeyde etkileyebilen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

7 ÇOK AĞIR: Bir seri iyi düzenlenmiş kötülük görme sanrıları örgüsü hastanın düşünmesine, sosyal ilişkilerine ve davranışına hâkimdir.

P7. DÜŞMANCA TUTUM:

İğneleyici konuşma, pasif agresif davranış, sözel saldırı veya saldırganlık gibi sözel veya sözel olmayan öfke ve küskünlük ifadeleridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlarıdır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: İğneleyici konuşma, saygısızlık gösterme, düşmanca ifadeler ve arasıra olan sinirlilik gibi öfke ifadeleri doğrudan değildir **veya** sınırlıdır.

4 ORTA: Sık sinirlenme ve doğrudan öfke veya küskünlük ifadeleri gösteren, açık bir düşmanca tutum içindedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta oldukça kolay kızar ve zaman zaman tehdit edici veya küfürlü konuşmaları olmaktadır.

6 AĞIR: İşbirliği kuramaması ve küfürlü konuşması **veya** sözel tehditleri görüşmeyi ve toplum ilişkilerini ciddi ölçüde etkilemektedir. Hasta hırçın veya tahrip edici olabilir ancak diğer insanlara karşı fiziksel güç kullanmaz.

7 ÇOK AĞIR: Şiddetli öfke nedeniyle işbirliği kuramamakta ve dolayısıyla ilişkileri engellenmekte **veya** diğer insanlara fiziksel güç kullanarak saldırması söz konusu olmaktadır.

NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ (N):

N1. DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME:

Duygusal yanıtta azalma yüz ifadesinde, duyguların ayarlanmasında ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinde azalma ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında duygulanım ve duygusal yanıtın fiziksel ifade biçimlerinin gözlemidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Yüz ifadesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerindeki değişiklikler tutuktur, zorlamalıdır, yapmadır veya iyi ayarlanamaz.

4 ORTA: Yüz ifadesindeki ve az sayıdaki el kol hareketindeki azalma donuk bir görünüme neden olmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Nadiren yüz ifadesinin değişmesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinin azalması ile duygulanım genelde "künttür".

6 AĞIR: Çoğu zaman belirgin küntlük ve duygularda azalma görülmektedir. Taşkınlık, öfke ve uygunsuz, kontrol edilemeyen gülme şeklinde ayarsız, aşırı duygulanım ifadeleri olabilir.

7 ÇOK AĞIR: Yüz ifadesinde değişim ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketleri hiç yoktur. Hasta sürekli boş veya "heykel gibi" bir ifade içindedir.

N2. DUYGUSAL İÇEÇEKİLME:

Gündelik olaylara karşı ilgi eksikliğinin olması ve duygusal katılmanın olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin hastanın işlevselliğiyle ilgili görüşleri ve hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Genelde bir işe kalkışmaya hevesi yoktur ve arasıra çevredeki olaylara karşı ilgi azlığı gösterebilir.

4 ORTA: Hasta genelde çevresinden ve bu çevrenin getirdiği güçlüklerden duygusal olarak uzaklaşmıştır, ancak yüreklendirilirse ilişki kurar.

5 ORTA/AĞIR: Hasta katılımını sağlamak için harcanan tüm çabalara rağmen çevresindeki kişiler ve olaylardan duygusal olarak uzaklaşmıştır. Hasta mesafeli, uysal ve amaçsız gözükmemektedir, ancak kısa süre için de olsa iletişim kurabilmekte ve bazen yardım gerekse de kişisel ihtiyaçlarını karşılayabilmektedir.

6 AĞIR: Belirgin ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama hastanın diğer insanlarla konuşmasını sınırlamaktadır ve aynı zamanda ancak gözetim altında yapabildiği kişisel işlevlerini sıkça ihmal etmesine neden olmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Ağır ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama nedeniyle hasta hemen hemen tamamıyla içe kapanmıştır, ilişki kuramamaktadır ve kişisel ihtiyaçlarını ihmal etmektedir.

N3. İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK:

Hastanın başkalarına empati yapamaması, görüşme sırasında açık olamaması, görüşmeciyile yakınlık kuramaması ve bu kişiye ilgisiz kalmasıdır. Bu durum hastanın mesafeli durması, sözel ve sözel olmayan iletişiminin az olması şeklinde gözlenebilir. Değerlendirmede temel alınacak veri hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşma tutuk, zorlamalı ve yapay bir tondadır. Duygusal derinliği olmayabilir veya kişisel olmayan, entelektüel bir tarzda sürmeye meyilli olabilir.

4 ORTA: Hasta tipik olarak kişiler arası ilişkilerde belirgin mesafelidir. Sorulara mekanik olarak cevap verip sıkılmış gibi veya ilgisiz davranabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hastanın ilgisizliği belirgindir ve bu durum görüşmenin verimliliğini açıkça bozmaktadır. Hasta göz göze gelmekten kaçınabilir.

6 AĞIR: Hastanın kayıtsız, mesafeli tavrı oldukça belirgindir. Yanıtları baştan savmadır ve ilgisine dair sözel olmayan göstergeler çok azdır. Göz göze gelmekten sıklıkla kaçınır.

7 ÇOK AĞIR: Hasta görüşmeciye karşı tamamen ilgisizdir. Tamamen kayıtsızdır ve görüşme boyunca sözel ve sözel olmayan etkileşimlerden sürekli kaçınır.

N4. PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME:

Pasiflik ve kayıtsızlık, enerji azalması ve irade kullanamama nedeniyle toplumsal etkileşimlerde ilgi ve girişimlerin azalmasıdır. Bu durum kişiler arası ilişkilerde azalmaya ve günlük aktivitelerde ihmale neden olmaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sosyal aktivitelere arasına ilgi göstermekle beraber girişimi azdır. Genellikle ilk adımı başkaları attığında ilişki kurmaktadır.

4 ORTA: Çoğu sosyal aktiviteye pasif olarak katılmaktadır, ancak ilgisiz ve mekanik bir tavır sözkonusudur. Arka planda kalmaya meyillidir.

5 ORTA/AĞIR: Hiçbir ilgi ve girişim göstermeden aktivitelerin çok azına pasif olarak katılmaktadır.

6 AĞIR: Sosyal aktivitelere nadiren katılır, arasına kişisel ihtiyaçlarını ihmal eder, kayıtsız olmaya ve kendibaşına kalmaya meyillidir. Kendiliğinden gelişen sosyal ilişkileri çok azdır.

7 ÇOK AĞIR: Tamamen kayıtsızdır, yalnızdır ve kendini ihmal etmektedir.

N5. SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ:

Soyut ve simgesel düşünmedeki bozulmadır; sınıflandırma, genellemeler yapma ve ve problem çözmeye yönelik işlerde benmerkezcil ve somut düşüncenin ötesine geçebilmede güçlüktür. Değerlendirmede temel alınacak veriler, benzerlikler ve atasözleriyle ilgili sorulara verilen yanıtlar ve görüşme boyunca somuta karşı soyut düşüncenin kullanımının değerlendirilmesidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Daha zor atasözlerine harfiharfine veya kişisel açıklamalar getirmeye meyillidir ve açıkça soyut veya birbirleriyle uzaktan ilişkili kavramları anlamakta güçlük çekmektedir.

4 ORTA: Genellikle somut düşünce tarzını kullanmaktadır. Çoğu atasözleri ve bazı kategorileri anlamada güçlüğü vardır. Düşünce bahsi geçen nesnelere işlevsel yönlerine ve en göze çarpan özelliklerine kaymaya meyillidir.

5 ORTA/AĞIR: Çoğu atasözlerinde ve kategorilerde zorlanmasına yol açacak şekilde somut tarzda düşünmektedir.

6 AĞIR: Hiçbir atasözünün veya mecazi ifadenin soyut anlamını kavrayamamaktadır ve bahsi geçen nesnelere en basit benzerliklere göre sınıflandırmaktadır. Düşünce ya anlamsızdır ya da bahsi geçen nesnelere işlevsel yönlerine, en göze çarpan özelliklerine ve bunlarla ilgili alışılmamış yorumlamalara takılıp kalmıştır.

7 ÇOK AĞIR: Sadece somut tarzda düşünebilmektedir. Hiçbir atasözünü, mecaz veya teşbihi ve basit kategorileri kavrayamamaktadır. En göze çarpan ve işlevsel özellikleri bile sınıflandıramamaktadır. Bu derecelendirme belirgin bilişsel bozukluk nedeniyle muayene yapan kişiyle hiçbir ilişkiye giremeyen hastalar için de yapılabilir.

N6. KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI:

Kayıtsızlık, irade kullanamama, savunuculuk veya bilişsel yetilerdeki bozukluktan dolayı konuşmanın akışındaki yavaşlamadır. Sözel etkileşim sürecinde akıcılıkta ve üretkenlikteki azalmayla seyrederek değerlendirilmede temel alınacak veri görüşme sırasında izlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşmaya çok az isteği vardır. Hastanın yanıtları doğrudan ve soruya yanıt tarzında, kısa ve sade olmaya meyillidir.

4 ORTA: Konuşmada serbest akış yoktur ve konuşma düzgün değildir veya duraksamalıdır. Yeterli yanıtların alınabilmesi ve konuşmanın devam edebilmesi için sıkça yönlendirici sorular gerekmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Görüşmecinin sorularına bir veya iki kısa cümle ile yanıt verir. Kendiliğinden ve açık bir biçimde konuşmada belirgin eksiklik vardır.

6 AĞIR: Konuşmayı kısaltmak veya konuşmaktan kaçınmak isteğiyle hastanın yanıtları birkaç kelime veya cümle ile sınırlanmaktadır (ör: “bilmiyorum”, “söylemeye izinli değilim”). Bu nedenle karşılıklı konuşma ciddi biçimde bozulmaktadır ve görüşme ilerlemez.

7 ÇOK AĞIR: Sözel iletişim tektük kelimelerle sınırlıdır ve karşılıklı konuşma imkansızlaşmaktadır.

N7. STEREOTİPİK DÜŞÜNME:

Düşünmenin akıcılığı, kendiliğinden oluşu ve esnekliği azalmıştır ve değişmez, tekrarlayıcı veya sığ düşünce içeriği ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Tavırlar veya inançlarda bir miktar değişmezlik gözlenir. Hasta diğer durumları gözönüne almayı reddedebilir veya bir düşünceden diğerine geçmede zorlanabilir.

4 ORTA: Konuşma, yeni bir konuya geçişi güçleştirecek biçimde tekrarlayan bir konu etrafında dönmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Görüşmecinin çabalarına rağmen, düşünme o kadar değişmez ve tekrarlayıcıdır ki konuşma iki veya üç konuyla sınırlı kalmaktadır.

6 AĞIR: Taleplerin, ifadelerin, düşüncelerin veya soruların kontrol edilemeyen tekrarları konuşmayı ciddi ölçüde bozmaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünme, davranış ve konuşmaya, sabit, tekrarlayan düşünceler veya sınırlı cümleler hakimdir. Bu durum konuşmada uygunsuzluğa, değişmezliğe ve sınırlılığa neden olur.

GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ (G):

G1. BEDENSEL KAYGI:

Bedensel yakınmalar veya bedensel bir hastalık veya işlev bozukluğu olduğuna dair inançlar vardır. Bu durum, müphem bir hastalık algısından ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrılara kadar değişen belirtileri kapsamaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hasta olmadığına ilişkin teminat verilmesi isteğiyle sorduğu sorulardan anlaşıldığı üzere, sağlık veya bedenle ilgili konularda belirgin kaygısı vardır.

4 ORTA: Sağlığın kötüleşmesi veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili yakınmalar vardır, ancak bunlar sanrı düzeyinde değildir ve teminat ile aşırı kaygı yatıştırılabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hastanın fiziksel bir hastalık veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili olarak sık ve çok sayıda yakınması vardır **veya** hasta bu konularda zihnini sürekli meşgul etmeyen bir veya iki açık sanrı sergilemektedir.

6 AĞIR: Hastanın zihni bedensel bir hastalık veya organlarda işlev bozukluğuyla ilgili belirgin bir veya birkaç sanrıyla meşguldür, ancak duygulanımı tamamen bu konulara gömülmemiştir ve biraz çabayla görüşmeci hastanın düşüncelerini farklı yöne yönlendirebilir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın duygulanımına ve düşüncelerine tamamen hâkim olan çok sayıda ve sık somatik sanrılar **veya** birkaç tane ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrı vardır.

G2. ANKSİYETE:

Şimdiki durum veya gelecekle ilgili aşırı kaygıdan panik duygusuna kadar değişen derecelerde sinirlilik, endişe, kaygıyla bekleme veya huzursuzluk gibi öznel bir yaşantıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında bu duyguların sözel olarak ifade edilmesi ve bunlarla ilgili olarak gözlenen fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Bir miktar endişe, aşırı kaygı veya öznel huzursuzluk ifade edebilir, ancak bu duruma bağlı beden ve davranış değişiklikleri bildirilmez veya görülmez.

4 ORTA: Hasta, ellerde ince tremor ve aşırı terleme gibi hafif bedensel belirtilerin eşlik ettiği belirgin sinirlilik belirtileri bildirmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta, belirgin gerginlik, konsantrasyon bozukluğu, çarpıntı veya uyku bozukluğu gibi önemli fiziksel ve davranışsal belirtilere yol açan ciddi anksiyete belirtileri bildirmektedir.

6 AĞIR: Fobiler, belirgin huzursuzluk veya çok sayıda bedensel belirtilerle ilişkili olan, hemen hemen süregen ve öznel bir korku hissi vardır.

7 ÇOK AĞIR: Bazen panik düzeyine ulaşan ve hemen hemen sürekli olan **veya** gerçek panik atakları şeklinde görülen anksiyete durumu hastanın hayatını ciddi şekilde etkilemektedir.

G3. SUÇLULUK DUYGULARI:

Geçmişteki gerçek veya hayali hatalardan dolayı vicdan azabı veya kendini suçlama hissidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede suçluluk duygusunun ifade edilmesi ve bunun tavırlar ve düşünceler üzerindeki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sorgulama ile önemsiz bir olayla ilgili müphem bir suçluluk veya kendini suçlama hissi ortaya çıkmaktadır, ancak hasta açık olarak fazla endişeli değildir.

4 ORTA: Hasta, hayatındaki gerçek bir olaydan dolayı kendisini sorumlu tuttuğunu ifade etmektedir, ancak zihni sürekli bununla meşgul değildir ve tavır ve davranışları bundan etkilenmemektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta, kendini küçük görme veya cezalandırılmayı haketme düşüncelerinin eşlik ettiği güçlü bir suçluluk duygusu ifade etmektedir. Suçluluk duyguları sanrı niteliğinde olabilir, nedeni olmaksızın ortaya çıkabilir, zihin meşguliyeti ve/veya çökkün duygudurumun kaynağı olabilir ve görüşmeci tarafından yatıştırılamaz.

6 AĞIR: Güçlü suçluluk düşünceleri sanrı özelliğine bürünür ve ümitsizlik veya değersizlik hislerine yol açar. Hasta yaptığı hatalar için sert bir şekilde cezalandırılması gerektiğine inanmaktadır ve hatta o anda içinde bulunduğu şartları bir ceza olarak görebilir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın yaşamı değişmesi mümkün olmayan suçluluk sanrılarının etkisi altındadır ve bu nedenle hasta hapse atılma, işkence veya ölüm gibi ağır cezalar hakettiğini düşünmektedir. Ek olarak intihar düşünceleri veya başkalarının sorunlarını kendisinin geçmiş hatalarına bağladığı görülebilir.

G4. GERGİNLİK:

Vücudun sertleşmesi, tremor, belirgin terleme ve huzursuzlukla kendini gösteren korku, anksiyete ve ajitasyonun açık fiziksel belirtileridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede anksiyetenin sözel olarak ifadesi ve görüşme sırasında gerginliğe bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Kaygıyla bekleyişin göstergeleri olarak hafif rijidite, arasıra olan yerinde duramama hali, pozisyon değiştirme veya ellerde ince tremor gibi vücut duruşu ve hareketleri görülmektedir.

4 ORTA: Kıpır kıpır olma, ellerde belirgin titreme, aşırı terleme veya heyecanlı tavırlar gibi çeşitli belirtilerle sinirli bir görünüm ortaya çıkmaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Heyecan nedeniyle titreme, belirgin terleme ve huzursuzluk gibi çok sayıda belirtiler belirgin gerginliğe işaret etmektedir, ancak görüşmedeki davranışlar önemli ölçüde etkilenmemiştir.

6 AĞIR: Kişiler arası ilişkileri bozacak düzeyde belirgin gerginlik vardır. Hasta uzun süre bir yerde oturamayacak derecede huzursuz olabilir veya hızla soluk alıp verebilir.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin gerginliğin göstergesi olarak hızla ve huzursuzca ileri geri yürüme ve bir dakikadan fazla yerinde oturamama gibi panik belirtileri veya hareketlerde hızlanma gözlenir ve bu nedenle konuşma sürdürülemez.

G5. MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU:

Garip, tutuk, uyumsuz veya acayip görünümlü doğal olmayan hareketler veya vücut duruşudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme boyunca gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği fiziksel belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hareketlerde hafif derecede bir gariplik **veya** vücut duruşunda hafif bir rijidite vardır.

4 ORTA: Hareketler belirgin olarak gariptir veya düzensizdir **veya** kısa süreli doğal olmayan bir vücut duruşu vardır.

5 ORTA/AĞIR: Arasıra acayip törensel hareketler veya çarpık bir vücut duruşu gözlenmektedir **veya** uzunca bir süre korunan anormal bir vücut duruşu vardır.

6 AĞIR: Acayip törensel hareketlerin, manyerizmin veya stereotipik hareketlerin sıkça tekrarı **veya** uzunca bir süre korunan çarpık bir vücut duruşu vardır.

7 ÇOK AĞIR: Sürekli olan törensel, manyeristik veya stereotipik hareketler **veya** doğal olmayan sabit bir postürün uzun süre korunması nedeniyle işlevsellik ciddi ölçüde bozulmaktadır.

G6. DEPRESYON:

Üzüntü, kendine güvenememe, çaresizlik ve kötümserlik duygularıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında çökkün duygudurumun gözlenmesi ve bunun tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere tavır ve davranışlardaki etkisidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Sadece sorulduğunda bir miktar çaresizlik ve üzüntü dile getirir, ancak genel tavrında veya davranışlarında depresyonla ilgili özellikler yoktur.

4 ORTA: Açığa vurulabilen belirgin üzüntü veya çaresizlik duyguları vardır, ancak çökkün duygudurumun davranış ve sosyal işlevler üzerine etkisi yoktur. Hasta genelde neşelendirilebilir.

5 ORTA/AĞIR: Belirgin üzüntü, kötümserlik, sosyal ilgi kaybı, psikomotor yavaşlama ve bir miktar uyku ve iştah sorunlarıyla giden bariz çökkün duygudurum vardır. Hasta kolaylıkla neşelendirilemez.

6. AĞIR: Sürekli ağır elem, arasıra ağlama, çaresizlik ve değersizlik duyguları ile giden belirgin çökkün duygudurum vardır. Ek olarak, önemli düzeyde iştah ve/veya uyku bozukluğu, kendine bakmamaya ilgili belirtilerin de görülebileceği motor ve sosyal davranışlarda bozukluk vardır.

7. ÇOK AĞIR: Çökkün duygudurum birçok önemli işlevi ciddi ölçüde etkilemektedir. Sık ağlama, belirgin bedensel belirtiler, dikkat bozukluğu, psikomotor yavaşlama, sosyal ilgisizlik, kendine bakmama, muhtemel depresif veya nihilistik sanrılar ve/veya muhtemel intihar düşünceleri veya girişimi gibi belirtiler vardır.

G7. MOTOR YAVAŞLAMA:

Hareketlerin ve konuşmanın yavaşlaması ve azalması, uyaranlara verilen yanıtta azalma ve beden kuvvetindeki azalmadan anlaşılabilmesi üzere motor aktivitede azalma vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi ve ailenin bildirdiği belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hareketlerin ve konuşmanın hızında hafif ancak gözlenebilir bir azalma vardır. Hastanın konuşması ve iletişimde kullandığı el kol hareketlerinde bir miktar azalma olabilir.

4 ORTA: Hastanın hareketleri açıkça yavaşlamıştır ve sorulara uzun sürede yanıt verilmesi, konuşmada uzamış duraklamalar olması veya konuşmanın hızının yavaşlaması ile konuşmanın verimliliği azalmıştır.

5 ORTA/AĞIR: Motor aktivitedeki belirgin azalma iletişimi verimsiz kılmaktadır **veya** toplumsal ve mesleki işlevselliği sınırlamaktadır. Hasta genellikle ya yatar ya oturur durumda bulunmaktadır.

6 AĞIR: Hareketlerdeki aşırı yavaşlama aktivite ve konuşmanın en aza indirgenmesine neden olmaktadır. Genel olarak hasta gününü yatarak veya uzanarak geçirmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Hasta tamamen hareketsizdir ve dış uyaranlara yanıt vermemektedir.

G8. İŞBİRLİĞİ KURAMAMA:

Görüşmeci, hastane çalışanları veya hastanın ailesinin de dâhil olduğu önemli kişilerle güvensizlik, savunuculuk, inatçılık, karşı gelme eğilimliliği, otoriteyi reddetme, düşmanca tutum veya kavgacılık gibi nedenlerden ötürü uyum sağlamayı aktif olarak reddetmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Gücenen, tahammülsüz veya iğneleyici bir tutumla cevap verir. Görüşmedeki hassas sorgulamaya alınganlık göstermeden itiraz edebilir.

4 ORTA: Kendi yatağını yapma, önceden planlanan programlara katılma gibi normal sosyal gerekliliklere arasıra ani olarak karşı koyar. Düşmanca, savunucu veya karşı gelme eğilimi olan bir tutum gösterebilir, ancak bu tutumu genellikle ele alınabilir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta sıklıkla çevresinin taleplerine uyum göstermez ve başkaları tarafından “toplum dışı” veya “ciddi bir davranış sorunu olan kimse” şeklinde tanımlanır. Görüşmeciye karşı belirgin savunuculuk ve alınganlık göstermesi ve muhtemelen birçok soruyu yanıtlamak istememesi işbirliği kurulamadığının göstergeleridir.

6 AĞIR: Hasta işbirliği kurmayan, karşı gelme eğilimli ve kavgacı bir tutum içindedir. Sosyal gerekliliklerin çoğuna uymayı reddeder. Görüşmeye başlamayı veya görüşmeyi sonuna kadar sürdürmeyi reddedebilir.

7 ÇOK AĞIR: Tüm önemli işlev alanlarını ciddi ölçüde etkileyecek düzeyde aktif bir karşı koyma tutumu vardır. Hasta herhangi bir sosyal aktiviteye katılmayı, kişisel temizliğiyle ilgilenmeyi, ailesi veya sağlık personeliyle konuşmayı ve görüşmeye kısa süre için bile olsa katılmayı reddeder.

G9. OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ:

Yabancı veya alışılmadık olan düşüncelerden çarpıtılmış, mantıkdışı ve saçma düşüncelere kadar değişen bir dağılım gösteren, garip, hayali veya acayip düşüncelerin olmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Düşünce içeriği bir miktar garip veya alışılmamıştır **veya** herkesin aklından geçebilecek düşünceler garip bir bağlam içinde düşünülmektedir.

4 ORTA: Düşünceler sıklıkla çarpıtılabilir ve zaman zaman oldukça acayıptır.

5 ORTA /AĞIR: Hasta birçok garip ve hayali (ör: bir kralın daha sonra evlat edinilen oğlu olduğu, ölüm listesinde olup daha sonra kurtulduğu) **veya** tamamen anlamsız bazı (ör:

yüzlerce çocuğa sahip olduğu, dış dolgusu aracılığıyla uzaydan radyo mesajları aldığı) düşünceler aktarır.

6 AĞIR: Hasta birçok mantıksız veya anlamsız düşünceler **veya** belirgin acayip niteliği olan bazı düşünceler (ör: üç tane kafası olduğu, başka bir gezegenden gelen bir ziyaretçi olduğu) aktarır.

7 ÇOK AĞIR: Düşünce içeriği tamamen saçma ve acayip düşüncelerden oluşmaktadır.

G 10. YÖNELİM BOZUKLUĞU:

Kişinin kişi, zaman ve yer yöneliminin bozulması, çevresiyle olan ilişkisinin konfüzyon veya bir kesilme durumuna bağlı olarak farkında olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında yönelimle ilgili sorulara verilen yanıtlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Genel olarak yönelim korunmuştur, ancak bazı ayrıntılarla ilgili zorluk yaşanmaktadır. Örneğin, hasta bulunduğu yeri bilse de sokak adresini bilmemektedir; hastane personelinin isimlerini bilse de görevlerini bilmemektedir; hangi ayda olduğunu bilse de günü bir sonraki günle karıştırmaktadır; veya tarihi iki günden fazla olmak üzere karıştırmaktadır. İlgi alanında, sağlık personeli gibi yakın çevreyi tanıyabilme, ancak devlet ve siyaset adamları gibi daha uzak olan çevreyi tanıyamama şeklinde bir daralma söz konusu olabilir.

4 ORTA: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada kısmi başarı vardır. Örneğin hasta hastanede bulunduğunu bilmekte ancak hastanenin adını bilmemektedir; bulunduğu şehri bilmekte ancak mahalle adını bilmemektedir; kendi terapistinin adını bilmekte ancak diğer birçok sağlık personelinin adını bilmemektedir; yıl ve mevsimi bilmekte ancak aydan emin olamamaktadır.

5 ORTA/AĞIR: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada önemli ölçüde bozukluk vardır. Hasta nerede olduğuna dair müphem bir fikre sahiptir veya çevresindeki çoğu insanı tanıyamamaktadır. Yılı doğru veya doğruya yakın olarak bilse de içinde bulunulan ayı, haftanın gününü veya mevsimi bilmemektedir.

6 AĞIR: Kişileri, yeri ve zamanı tanımada belirgin bozukluk vardır. Örneğin hastanın nerede olduğuna dair hiçbir fikri yoktur; tarihi bir yıldan fazla olmak üzere karıştırmaktadır; şu andaki yaşamında sadece bir veya iki kişinin ismini bilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Hastanın kişilere, yere ve zamana ait yönelimi tamamen bozulmuştur. Bulduğu yer, içinde bulunduğu yıl ve hatta ebeveynleri, eşi, arkadaşları ve kendi terapisti gibi en çok tanıdığı insanları bile bariz olarak karıştırmakta veya bilememektedir.

G 11. DİKKAT AZALMASI:

Dikkatin odaklanmasında bir azalma vardır ve bu durum kendini dikkati toplamada zayıflama, dikkatte iç ve dış uyaranlar nedeniyle dağılma ve dikkati bir durum üzerinde tutma, koruma veya yeni bir uyaran üzerinde toplamada güçlük ile belli eder. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme sırasında gözlenen belirtilerdir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Arasına dikkatte dağılmaya meyil veya görüşmenin sonuna doğru dikkatin dağılması şeklinde görülebilen dikkati toplama sorunu vardır.

4 ORTA: Dikkatte kolayca dağılma, dikkati bir konu üzerinde uzun süre tutamama veya dikkati yeni konulara çevirmede zorluk nedeniyle konuşma etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Dikkati toplayamama, dikkatte kolayca dağılma ve dikkati yeni konulara odaklama zorluğu nedeniyle konuşma ciddi olarak engellenmektedir.

6 AĞIR: İç ve dış uyaranların dikkati dağıtması nedeniyle hastanın dikkati çok kısa süre için veya çok büyük çabayla toparlanabilmektedir.

7 ÇOK AĞIR: Dikkat o kadar bozulmuştur ki hastanın kısa bir süre konuşması bile mümkün değildir.

G 12. YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ:

Kişinin kendi psikiyatrik rahatsızlığının ve içinde bulunduğu durumun farkında olması veya bunları anlamasındaki eksikliklerdir. Bu durum, geçmişteki veya şu andaki psikiyatrik hastalığı veya belirtileri kabul etmeme, hastaneye yatma veya tedavi görme ihtiyacını reddetme, sonuçlarının ne olacağını çok kestiremediği kararlar verme ve gerçekçi olmayan kısa ve uzun vadeli planlar yapma şeklinde gözlenir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Psikiyatrik bir bozukluğu olduğunu kabul eder, ancak ciddiyetini, tedavinin gerekçelerini **veya** hastalığın tekrarlamaması için önlem alması gerektiğini hafife almaktadır. Geleceğe yönelik tasarlama bozukluk vardır.

4 ORTA: Hasta hastalığını tamamen değil, yüzeysel olarak kabul etmektedir. Hastalığın farkında olma durumu değişebilmektedir **veya** varolan sanrılar, düşünce dağınıklığı, şüphecilik ve kendini toplumdan çekme gibi belirtilerin çok az farkında olmaktadır. Hasta tedaviye olan ihtiyacının anksiyete, gerginlik, uyku bozukluğu gibi daha geri plandaki belirtiler için olduğunu düşünmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Psikiyatrik rahatsızlığının geçmişte olduğunu, ancak şu anda hasta olmadığını düşünmektedir. Üstüne gidilirse, yanlış yorumlamalar veya sanrılarla düşünce ile açıklamaya

meyilli olduğu ilgisiz veya önemsiz bazı belirtilerin varlığını kabul edebilir. Psikiyatrik tedaviye ihtiyacı olduğununun farkında değildir.

6 AĞIR: Hasta geçmişte bir psikiyatrik rahatsızlığı olduğunu kabul etmez. Geçmişte veya şu anda herhangi bir psikiyatrik belirtinin var olduğunu kabul etmez; uyum göstermesine rağmen tedavi ve hastaneye yatma ihtiyacını olduğunu da yadsır.

7 ÇOK AĞIR: Geçmişte veya şu andaki psikiyatrik hastalık varlığını yadsır. Hastaneye yatışını ve tedavisini sanrılı biçimde yorumlar (ör: geçmişteki kötülüklerin cezası, işkencecilerin zulmü gibi) ve bu nedenle terapistlere, ilaç tedavisine ve tedavinin diğer yönlerine uymayı reddeder.

G 13. İRADE BOZUKLUĞU:

Kişinin düşüncelerinin, davranışının, hareketlerinin ve konuşmasının iradi olarak başlatılması, sürdürülmesi ve kontrol edilmesindeki bozukluktur. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme boyunca gözlenen düşünce içeriği ve davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Konuşma ve düşünmedeki hafif derecedeki kararsızlık sözel ve bilişsel süreçleri biraz engelleyebilir.

4 ORTA: Hasta genellikle ikilemedir ve karar vermede belirgin güçlük çekmektedir. Düşüncedeki gelgitler nedeniyle konuşma etkilenmektedir ve sonuç olarak sözel ve bilişsel işlevsellik açıkça bozulmuştur.

5 ORTA/AĞIR: Irade güçlüğü hem düşünce hem davranışı etkilemektedir. Hasta toplumsal ve hareketle ilgili aktivitelerin başlatılması ve sürdürülmesini bozacak ve konuşmada duraklamaya da neden olabilecek düzeyde belirgin kararsızlık gösterir.

6 AĞIR: Irade güçlüğü giyim kuşam gibi basit, otomatik işlevlerin bile yapılmasına engel olmaktadır ve konuşmayı belirgin olarak etkilemektedir.

7 ÇOK AĞIR: Iradedeki tama yakın yetersizlik nedeniyle hareketler ve konuşma belirgin olarak engellenir ve bu durum tam hareketsizlik ve/veya mutizme yol açar.

G 14. DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ:

Davranışların düzenlenmesinin ve kontrolünün dürtülere bağlı olarak bozulması sonucunda gerilimin ve duyguların ani, ayarlanmamış, rastgele veya yanlış yönlendirilmiş bir biçimde, sonuçlar düşünülmeden ortaya çıkmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında gözlenen ve tedavi ekibi ve aile tarafından bildirilen davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Hasta zorlanmayla yüzyüze kaldığında veya doyumunu engellendiğinde kolay öfkelenmeye ve hayal kırıklığına uğramaya meyillidir, ancak dürtü doğrultusunda hareket etmez.

4 ORTA: Çok hafif kışkırtmayla bile hasta öfkelenmekte ve küfredebilmektedir. Arasına tehditkar, tahripkar olabilir **veya** dövüşle karşıkışıya kaldığı veya hafif ağız dalaşı yaptığı görülebilir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta tekrarlayıcı biçimde dürtüsel olarak küfürlü konuşabilir, eşyalara zarar verebilir veya fiziksel tehdit savurabilir. Hastanın tecrid edilmesini, bağlanmasını veya gerektiğinde ilaçla sakinleştirilmesini gerektiren, saldırganlaştığı bir veya iki olay olmuş olabilir.

6 AĞIR: Hasta sonuçlarını hiç düşünmeden sıkça dürtüsel bir biçimde saldırgan, tehditkar, talepkar ve tahripkardır. Saldırgan davranış sergiler ve cinsel saldırganlık da gösterebilir. Muhtemelen varsanı niteliğindeki işittiği seslere uymaktadır.

7 ÇOK AĞIR: Hasta cinayet girişimleri, cinsel saldırılar, tekrarlayan kabakuvvet kullanma veya kendine zarar verme davranışları göstermektedir. Tehlikeli dürtülerini kontrol edememesi nedeniyle sürekli gözetim altında tutulması veya tesbit edilmesi gerekir.

G 15. ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞI:

Gerçeklerle olan bağlantının ve uyum sağlayıcı davranışların otistik yaşantılar ve içten gelen duygu ve düşüncelere kendini kaptırma nedeniyle olumsuz yönde etkilenmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme boyunca gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Kişisel ihtiyaçlar veya sorunlarla aşırı uğraşma nedeniyle konuşmanın benmerkezcil konulara yönlendiği ve diğer insanlara gösterilen ilginin azaldığı gözlenir.

4 ORTA: Hastada gündüz hayal kurma veya iç yaşantılarla uğraşma tarzında bir kendisiyle meşgul olma hali vardır ve bu nedenle iletişim az da olsa etkilenmektedir.

5 ORTA/AĞIR: Hasta otistik yaşantılarla içindedir. Boş bakışlar, kendikendine mırıldanma veya konuşma veya stereotipik hareketler şeklinde gözlenen bu tür davranışlar toplumsal işlevleri ve iletişimi olumsuz etkilemektedir.

6 AĞIR: Otistik yaşantılarla olan aşırı zihinsel uğraşı dikkati toplamayı, konuşmayı ve çevreye yönelimi ciddi ölçüde sınırlamaktadır. Hasta sıklıkla kendikendine gülerken, mırıldanırken, konuşurken veya bağırırken gözlenebilir.

7 ÇOK AĞIR: Davranışını her yönde etkileyecek biçimde otistik yaşantılarla içiçedir. Hastanın sürekli sözel olarak veya davranışlarıyla varsanılara yanıt vermesi söz konusu olabilir. Hasta diğer insanların veya çevresinin pek farkında değildir.

G 16. AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA:

Temelsiz korku, düşmanlık duygusu veya güvensizlik nedeniyle sosyal ilişkilerin azalmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal işlevsellik düzeyidir.

1 YOK: Tanımla ilgili özellik yoktur.

2 ÇOK HAFİF: Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

3 HAFİF: Gerekğinde sosyal aktivitelere katılmakla birlikte hasta diğer insanların yanında kendisini rahatsız hissetmekte ve zamanını kendibaşına geçirmeyi tercih etmektedir.

4 ORTA: Hasta isteksizce toplumsal aktivitelerin tamamına veya çoğuna katılmaktadır, ancak ikna edilmesi gerekebilir **veya** anksiyete, şüphecilik veya düşmanca duygular nedeniyle bu aktivitelerden erken ayrılabilir.

5 ORTA/AĞIR: Başkalarının çabalarına rağmen hasta korkuyla veya öfkeyle birçok sosyal aktiviteden uzak durmaktadır. Serbest saatlerini kendikendine geçirmeye meyillidir.

6 AĞIR: Hasta korku, düşmanca duygular veya güvensizlik nedeniyle çok az sosyal aktiviteye katılmaktadır. Yaklaşıldığı zaman hasta ilişkileri koparmaya kuvvetli bir şekilde meyil gösterir ve genelde kendisini diğer insanlardan soyutlar.

7 ÇOK AĞIR: Belirgin korkular, düşmanlık duyguları veya kötülük görme sanrıları nedeniyle hastanın hiçbir sosyal aktiviteye katılımı sağlanamaz. Tüm etkileşimlerden mümkün olabildiğince uzak durur ve kendisini diğer insanlardan soyutlar.

EK-3 KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor

EK-4 HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı, Soyadı:		Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:	

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		PUAN
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	
11. İNTİHAR	(1-5)	
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	
15. İÇGÖRÜ	(1-5)	
16. YAVAŞLAMA	(1-3)	
17. AJİTASYON	(1-5)	
TOPLAM	

EK-5 YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

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

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselabilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşellilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış

2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması

3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi

4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır

2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır

3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor

4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor

4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları

6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor

8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basıncı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

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

8) Düşünce içeriği

0. Normal

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkar
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgürüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor

2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor