

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUKLU HASTALARIN LENFOSİTLERİNDE
DNA HASAR VE TAMİR ETKİNLİĞİNDEKİ FARKLILIKLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÖKÇE MART

DANIŞMAN
PROF. DR. F. FİGEN ATEŞÇİ

DENİZLİ - 2019

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRI ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUKLU HASTALARIN LENFOSİTLERİNDE
DNA HASAR VE TAMİR ETKİNLİĞİNDEKİ FARKLILIKLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÖKÇE MART

DANIŞMAN
PROF. DR. F. FİGEN ATEŞÇİ

DENİZLİ - 2019

Prof. Dr. F.Figen ATEŐCI danışmanlığında Dr. GÖKÇE MART tarafından yapılan "Bipolar Bozukluklu Hastaların Lenfositlerinde DNA Hasar ve Tamir Etkinliğindeki Farklılıkların Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması 21/06/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŐKAN

Prof. Dr. Figen ulha Ateőci
Pamukkale n. Psikiyatri A. D.
Dip. No : 730 Tes. No : 62878

ÜYE

Doç. Ert. Üye ve Arş. Hast.
Prof. Dr. Osman I. ÖZDEL
Dip. No : 516
Dip. Tes. No : 5104

ÜYE

Doç. Dr. E. Orayal Taşkun
Dip. Tescil No: 54896-74023
Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Psikiyatri A.D.

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

21..06..2020

Prof. Dr. Osman Ö. İ. F. T. C. İ.

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Çalıőmamın tüm süreçlerinde emeğini ve desteğini esirgemeyen tez danıőmanı hocam Prof. Dr. F. Figen ATEŐCI, değerli hocalarım Prof. Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU, Prof. Dr. Osman ÖZDEL, Prof. Dr. Gölfiizar VARMA, Prof. Dr. Selim TÜMKAYA, Doç. Dr. Ayőenur İNCİ KENAR, Dr. Öğr. Üyesi Tuğer TOKER UĞURLU, Dr. Öğr. Üyesi Bengü YÜCENS ve aramızda olamayan diğer hocalarıma; Tıbbi Biyoloji alanındaki yardımları için Doç. Dr. Yavuz DODURGA'ya, tezimdaki örneklerin analizinin tüm aőamalarında görev alan Arő. Gör. Mücahit SEÇME'ye, tezimin biyoistatistik değerlendirmesini yapan Öğr. Gör. Hande őENOL' a, tüm mesai arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize; anneme, babama ve kardeşlerime; varlığıyla hayatımıza neőe katan oğlum Hüseyin Selim'e, sabrıyla ve anlayıőıyla her konuda destekçim olan eőim ve meslektaőım Dr. Mehmet MART'a teşekkür ederim.

Dr. Gökçe MART

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----|
| TEŞEKKÜR..... | 4 |
| İÇİNDEKİLER | 5 |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | 7 |
| ÖZET..... | 12 |
| SUMMARY | 14 |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 16 |
| GENEL BİLGİLER | 18 |
| BİPOLAR BOZUKLUK..... | 18 |
| Tanım ve Tarihçe | 18 |
| Tanı ve Sınıflandırma | 19 |
| Epidemiyoloji, Sosyodemografik ve Klinik Özellikler | 22 |
| Klinik Gidiş ve Sonlanım | 24 |
| Ek Tanılar ve Ayırıcı Tanı | 24 |
| Etyoloji..... | 25 |
| Genetik..... | 25 |
| Nöroanatomik Bulgular ve Görüntüleme Çalışmaları..... | 25 |
| Biyokimyasal Nedenler | 27 |
| Nöroendokrin Faktörler ve İnflamatuar Sitokinler | 27 |
| Psikososyal Etkenler..... | 28 |
| DNA HASARI VE ONARIM MEKANİZMALARI..... | 29 |
| Oksidatif Metabolizma | 30 |
| Oksidanlar..... | 30 |
| Serbest Oksijen Radikallerinin Lipidler Üzerine Etkileri..... | 30 |
| Serbest Oksijen Radikallerinin Proteinler Üzerindeki Etkileri..... | 31 |
| Antioksidanlar..... | 31 |
| Bipolar Bozukluk ve Oksidatif Stres | 32 |
| DNA Tamir Mekanizmaları..... | 33 |
| Baz Eksizyon Onarımı (BER) | 35 |
| Bipolar Bozuklukta DNA Onarımı | 36 |

| | |
|---|----|
| DNA Hasarı Ölçüm Yöntemi Olarak Comet (Tek Hücre Jel Elektroforez) Analizi | 37 |
| Tanım ve Tarihçe | 37 |
| Comet Analizinin Basamakları | 37 |
| Comet Analizini Etkileyen Faktörler | 39 |
| Klinik Araştırmalarda Comet Analizi Kullanımına Örnekler | 39 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 40 |
| ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ | 40 |
| Araştırmanın Evreni | 40 |
| Vaka Grubuna Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri | 40 |
| VERİ TOPLAMA ARAÇLARI | 41 |
| Klinik Tanı ve Değerlendirme | 41 |
| KGIÖ (Klinik Global İzlenim Ölçeği) | 41 |
| Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) | 41 |
| Young Mani Derecelendirme Ölçeği | 42 |
| ETİK KOMİSYON ONAYI | 42 |
| COMET YÖNTEMİ İLE GENOTOKSİSİTE TESPİTİ | 42 |
| Çözeltilerin Hazırlanması Aşaması | 43 |
| Hücrelere Comet Yönteminin Uygulanışı | 44 |
| TAS, TOS YÖNTEMİ | 45 |
| RNA İZOLASYONU VE REAL-TİME PCR İLE GEN EKSPRESYON DEĞİŞİMİNİN BELİRLENMESİ | 46 |
| Kandan RNA İzolasyonu | 46 |
| cDNA Sentezi | 47 |
| Gerçek Zamanlı (Real-Time) PCR Yöntemi | 47 |
| VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ | 48 |
| BULGULAR | 50 |
| TARTIŞMA | 66 |
| KAYNAKÇA | 82 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|------------------|--|
| 4-HNE | 4-hidroksinonenal |
| 5-HT | 5 hidroksitriptamin |
| 8-oksoG | 8-oksoguanin |
| 8-okso-dG | 8-oksodeoksiguanozin |
| ACC | Anterior Singulat Korteks |
| ACTH | Adrenokortikotropik Hormon |
| AP | Apürinik/Apirimidinik |
| APA | Amerikan Psikiyatri Birliği |
| ASK | Anterior Singulat Korteks |
| BB | Bipolar Bozukluk |
| BDNF | Brain Derived Neurotrophic Factor |
| BER | Baz Eksizyon Onarımı |
| BU | Baş uzunluğu |
| BY | Baş yoğunluğu |
| CA | Comet Assay |
| CAT | Katalaz |
| CGI | Klinik Global İzlem Ölçeği |
| COMT | Katekol-o-metiltransferaz |
| CRF | Kortikotropin Salgılatıcı Hormon |
| DA | Dopamin |
| DEHB | Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu |
| DLPFK | Dorso Lateral Prefrontal Korteks |
| DNA | Deoksiribonükleik asit |
| DSM | Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı |
| EDTA | Etilendiamin Tetraasetik asit |
| EKT | Elektrokonvulsif tedavi |
| ELISA | Enzim Bağlantılı Immuno Sorbent Tahlili |
| FapyA | 4,6-diamino-5-formamidopyrimidine |
| FapyG | 2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine (|

| | |
|---------------|--|
| FBS | Fetal Bovine Serum |
| GABA | Gama aminobutirat |
| GAP-43 | Growth Associated Protein 43 |
| GPx | Glutasyon Peroksidaz |
| GST | Glutasyon-S-Transferaz |
| H-DNA | Baş Kısımındaki DNA Yüzdesi |
| HAM-D | Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği |
| H2O2 | Hidrojen Peroksit |
| HMA | Yüksek Kaynama Dereceli Agaroz |
| HPA | Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal |
| ICD 10 | Hastalıkların Uluslar Arası Sınıflandırılması 10. Revizyon |
| IL | Interlokin |
| kDa | Kilodalton |
| KGIÖ | Klinik Global İzlenim Ölçeği |
| KM | Kuyruk Momenti |
| KU | Kuyruk Uzunluğu |
| KY | Kuyruk Yoğunluğu |
| L | Litre |
| LMA | Düşük Kaynama Dereceli Agaroz |
| MDA | Malondialdehit |
| MRS | Manyetik Rezonans Spektroskopi |
| mg | miligram |
| µg | mikrogram |
| ml | mililitre |
| µl | mikrolitre |
| mM | milimol |
| µM | mikromol |
| NA | Noradrenalin |
| NAA | N asetil aspartik asit |
| NEIL1 | Nei like DNA glikozilaz |
| NER | Nukleotit Eksizyon Onarımı |
| NMDA | N-methyl-D-aspartate |
| NTH1 | Endonükleaz III benzeri protein |

| | |
|--------------|--|
| NO | Nitrik Oksit |
| OGG1 | 8-oksoguanine DNA glikozilaz |
| OH | Hidroksil radikali |
| OSİ | Oksidatif Stres İndeksi |
| PBS | Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi |
| PCR | Polimeraz Zincirleme Tepkimesi |
| ROO | Peroksil Radikali |
| ROT | Reaktif Oksijen Türevleri |
| RPM | Dakikada Devir Sayısı |
| SOD | Süperoksit Dismutaz |
| PCO | Protein Karbonil Derivelere |
| PET | Pozitron Emisyon Tomografi |
| PUFA | Poliansatüre Yağ Asitleri |
| RNA | Ribonukleik Asit |
| RT | Revers Transkriptaz |
| SPECT | Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi |
| SPSS | Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi |
| TAS | Toplam Antioksidan Seviyesi |
| TBARS | ThioBarbituric Acid Reactive Substances |
| TOS | Toplam Oksidan Seviyesi |
| UV | Ultraviyole |
| VPA | Valroik Asit |
| VKİ | Vücut Kütle İndeksi |
| VLPFK | Ventrolateral Prefrontal Korteks |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Akiskal'in Bipolar Spektrumu (Akiskal (1999) revize edilerek alınmıştır.) | 22 |
| Tablo 2: Yöntemde Kullanılan Araç Gereçler ve Markaları | 42 |
| Tablo 3: Yöntemde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Markaları | 43 |
| Tablo 4: cDNA Sentez Karışımı..... | 47 |
| Tablo 5: Çalışmada kullanılan 3 adet genin forward ve reverse primer dizileri ... | 48 |
| Tablo 6: Grupların Sosyodemografik Özellikleri | 51 |
| Tablo 7: Grupların alkol, sigara ve madde kullanımının alışkanlıkları ile ilgili bilgiler | 52 |
| Tablo 8: Hasta Grubunda Hastalığa Ait Özellikler..... | 52 |
| Tablo 9: Grupların Comet Assay analizi sonuçları..... | 54 |
| Tablo 10: Manik grupta Comet Assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu..... | 55 |
| Tablo 11: Depresif grupta Comet Assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu..... | 56 |
| Tablo 12: Ötimik grupta Comet Assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu..... | 57 |
| Tablo 13: Kontrol grubunda Comet Assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu | 58 |
| Tablo 14: Kontrol grubunun cinsiyetler açısından Comet Assay analizi sonuçları | 59 |
| Tablo 15: Grupların TOS, TAS, OSİ Değerlerinin karşılaştırılması | 59 |
| Tablo 16: Ötimik grupta oksidatif süreç parametreleri ile sosyodemografik ve hastalık ile ilgili verilerin korelasyonları | 60 |
| Tablo 17: DNA Onarım Genlerinden OGG1 ve NEIL1 Ekspresyon Düzeyleri ... | 61 |
| Tablo 18: OGG1 ve NEIL1 Gen Ekspresyon Düzeylerinin Hasta Grupları ile Kontrol Grubu Arası Analizi (p değerleri. $p < 0,05$ anlamlıdır.) | 61 |
| Tablo 19: Depresif grupta Comet Assay analizi sonuçları, TAS, TOS, OSİ değerleri ve OGG1, NEIL1 gen ekspresyon düzeylerinin birbirleriyle korelasyonları .. | 62 |
| Tablo 20: Kontrol grubunda Comet Assay analizi sonuçları, TAS, TOS, OSİ değerleri ve OGG1, NEIL1 gen ekspresyon düzeylerinin birbirleriyle korelasyonları .. | 63 |

| | |
|---|----|
| Tablo 21: Manik grupta doğrusal regresyon analizine göre risperidonun kuyruk uzunluğuna etkisi | 64 |
| Tablo 22: Depresif grupta doğrusal regresyon analizine göre lamotrijinin baş uzunluğuna etkisi | 64 |
| Tablo 23: Depresif grupta doğrusal regresyon analizine göre lamotrijinin kuyruk uzunluğuna etkisi | 64 |
| Tablo 24: Ötimik grupta doğrusal regresyon analizine göre VPA'nın baş uzunluğuna etkisi | 65 |
| Tablo 25: Ötimik grupta doğrusal regresyon analizine göre ketiapinin kuyruk uzunluğuna etkisi | 65 |
| Tablo 26: In vitro Analiz Sonuçları | 65 |

ÖZET

Bipolar Bozukluklu Hastaların Lenfositlerinde DNA Hasar Ve Tamir Etkinliğindeki Farklılıkların Değerlendirilmesi

Dr. Gökçe MART

Bipolar bozukluğun nörobiyolojisinin anlaşılmasında son zamanlarda oksidatif DNA hasarı ve DNA onarım mekanizmalarının önemli rolü olduğu görülmektedir. Bu çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalardan ötimik, manik ve depresif gruplar oluşturularak, sağlıklı kontrollere göre Comet Assay tekniği ile DNA hasarı, oksidatif metabolizma farklılıkları ve DNA tamirinde rol oynayan OGG1 ve NEIL1 gen ekspresyon düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 18-60 yaşları arasında DSM V'e göre bipolar I bozukluk tanısı olan ve ek hastalığı bulunmayan 30 manik dönemde, 30 depresif dönemde ve 30'u ötimik dönemde olmak üzere 90 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak benzeştirilmiş 30 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Lenfositlerde Comet Assay yöntemiyle DNA hasarı ölçülmüştür. Enzim Bağlantılı Immuno Sorbent Tahlili (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay=ELİSA) ile plazma total antioksidan seviyesi (TAS), plazma total oksidan seviyesi (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değerleri saptanmıştır. OGG1 ve NEIL1 gen ekspresyonları gerçek zamanlı Polimeraz zincirleme tepkimesi (Polymerase Chain Reaction=PCR) ile gösterilmiştir.

Çalışmada Comet Assay tekniği ile DNA hasarında, baş uzunluğu açısından manik atak grubunda artış saptanmıştır. Kuyruk uzunluğu ve kuyruk momentini açısından ötimik grupta diğer gruplara göre artmış hasar olduğu görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda hasta gruplarına göre TOS ve OSİ fazla iken, TAS değerleri daha düşük bulunmuştur. Depresif grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış NEIL1 ekspresyonu saptanırken, ötimik gruptaki azalma istatistiksel anlamlılığa yakın bulunmuştur. Regresyon analizleri ile oksidatif DNA hasarı açısından valproik asit, lamotrijinin koruyucu olduğu tespit edilmiştir. Risperidon ve ketiapin ise oksidatif DNA hasarını arttırmıştır.

Bu araştırma bipolar bozukluk hastalarının her üç dönemde artmış DNA hasarı ve farklılaşmış DNA onarım mekanizmaları ile karşı karşıya olduğunu göstermiştir. Oksidatif metabolizma ile ilgili bu çalışmada olumsuz bir sonuç bulunmasa da sağlıklı

kontrollerden farklı bir süreç olduğu, bu sürecin tedavi ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, DNA hasarı, kuyruklu yıldız, oksidatif stres, DNA onarımı

SUMMARY

Evaluation Of Differences In The Efficiency Of DNA Damage And Repair In Lymphocyte Of Patients With Bipolar Disorders

Dr. Gökçe MART

It has been understood recently that oxidative DNA damage and DNA repair mechanisms have an important role in understanding the neurobiology of bipolar disorder. In this study, euthymic, manic and depressive groups were formed in patients with bipolar disorder, and according to the healthy controls, it was aimed to investigate the DNA expression, oxidative metabolism differences and OGG1 and NEIL1 gene expression levels by DNA Comet Assay technique.

The study included 90 patients with 30 manic episodes, 30 depressive episodes and 30 euthymic episodes who were diagnosed with bipolar I disorder according to DSM V and had no additional disease and 30 healthy and age-matched healthy volunteers. DNA damage in lymphocytes was measured by Comet Assay method. Plasma total antioxidant level (TAS), plasma total oxidant level (TOS) and Oxidative Stress Index (OSI) values were determined by Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA). OGG1 and NEIL1 gene expressions are shown by real-time polymerase chain reaction (Polymerase Chain Reaction = PCR).

In the DNA damage study with Comet Assay technique, an increase in head length was found in the manic attack group. Increased damage was observed in euthymic group in terms of tail length and tail moment compared to other groups. While the TOS and OSI were higher in the healthy control group compared to the patient groups, the TAS values were lower. While there was a statistically significant decrease in NEIL1 expression in the depressive group compared to the healthy control group, the decrease in the euthymic group was found to be close to statistical significance. Also, while regression analysis revealed that valproic acid and lamotrigine were protective in terms of oxidative DNA damage. Risperidone and quetiapine increased oxidative DNA damage.

This research has shown that bipolar disorder patients face increased DNA damage and differentiated DNA repair mechanisms in all three periods. Although there

is no negative result in oxidative metabolism, it is thought that this process is different from healthy controls and this process may be related with treatment.

Keywords:bipolar disorder, DNA damage, Comet Assay, oxidative stress, DNA repair

GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB) klasik olarak, depresif ve manik ya da hipomanik dönemlerin olduğu, dönemler arası tamamen normal olan ya da minimal belirti düzeyleriyle beraber seyreden, yüksek mortalite, morbidite ve hemen her alanda işlev kaybına yol açtığı bilinen kronik bir ruhsal bozukluktur (1). 15-44 yaş arasında yeti yitimine sebep olan hastalıklar arasında altıncı sırada yer almaktadır (2). Hasta, ailesi ve toplum için ciddi bir sorun olan bipolar bozukluğun etyolojisi ve nörobiyolojisi halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

DNA molekülü tüm hücrelerde bulunan kalıtım materyalidir. DNA hasarı genetik materyalin moleküler bütünlüğünde ekzojen veya endojen etkenlerle ortaya çıkan değişimlerdir. DNA hasarı nedeniyle zincir kırıkları, nükleotid kayıpları ve nükleotidlerdeki organik bazlarda farklı modifikasyonlar meydana gelebilir (3). DNA hasarının en önemli sebeplerinden biri oksidatif strestir. Reaktif oksijen türleri veya diğer ajanlar tarafından oluşturulan hasar DNA yapısında kalıcı değişikliğe ve bunun kalıtılmasına yol açabilir. Mutagenez, karsinogenez ve yaşlanmada bu süreçler rol oynamaktadır (4) (5) . Bu hasarlara ve sürece karşı organizma antioksidan sistemleri ve DNA onarım mekanizmalarını kullanarak oksidatif hasarı engellemeye ve homeostazisi sağlamaya çalışmaktadır (6) (7) (8) .

Son dönemde oksidatif stresin BB patofizyolojisinde etkili olduğuna dair bulgular artış göstermektedir. Nöronal oksidatif stresin sinyal iletimi, hücresel esneklik ve yapısal plastisite üzerine olumsuz etkisi vardır ve oksidatif stres genellikle membran, protein ve genlerde lipid peroksidasyona neden olur . Oksidatif hasarın birikimi ile hücre ölümünün tetiklenmesi veya okside proteinlerin agregasyonu ile hücre ölümü gerçekleşir. Bu patolojik süreçlerin mizacı, duygulanımları, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde gerçekleştiği ve mizacı düzenleyen mekanizmalarda bozulma gelişip, bipolar bozuklukta görülen belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (9). Ayrıca birçok kronik hastalığın oksidatif metabolizma ve DNA hasarı ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bipolar bozukluk da ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili, kronik ve ataklarla seyreden bir hastalıktır (10).

Bu çalışmanın amacı bipolar bozukluk patofizyolojisinde oksidatif DNA hasarını, DNA tamir mekanizmalarını, kullanılan ilaçların olası rolünü araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

BİPOLAR BOZUKLUK

Tanım ve Tarihçe

Bipolar bozukluk (BB) klasik olarak, depresif ve manik ya da hipomanik dönemlerin olduğu, dönemler arası tamamen normal olan ya da minimal belirti düzeyleriyle beraber seyreden, yüksek mortalite, morbidite ve hemen her alanda işlev kaybına yol açtığı bilinen kronik bir ruhsal bozukluktur (1). Bipolar bozukluk tanısı için hipomani veya mani varlığı zorunludur (11). Hastalık dönemlerinin çoğu depresif, daha az bir kısmı hipomanik veya manik dönemlerden oluşmaktadır. Depresif, manik veya hipomanik dönemlerde hastanın duygudurumunda normal gidişten farklı özellikler mevcuttur. Depresif dönemde isteksizlik, zevk alamama, keder ve üzüntü şeklinde ya da manik epizotta aşırı neşeli durum veya kolay öfkelenme (irritabilite) olarak görülmektedir. Mani belirtilerinin şiddeti ve süresi bakımından daha hafif seyrettiği durum ise hipomani olarak tanımlanır (12).

BB, yalnızca hasta olan bireyi değil çevresini de olumsuz etkiler (13). Yinelemeler ve özkıyım riskleri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre kalıcı yetiyitimi kaybına yol açan ilk on hastalık arasındadır (14).

Antik Yunan ve Roma dönemi yazıtlarında mani ile melankoli kavramlarıyla karşılaşılmakta ve birbiriyle ilişkisi olduğu belirtilmektedir. Mani ve melankoli kavramlarını ilk kez sistematik olarak tanımlayan Hipokrat (M. Ö. 460- 357) insanın duygudurumu ile beden sıvıları arasında bağlantı kurmuştur. Hafif kanlı mizaç, ağırkanlı mizaç, kara sevdalı mizaç ve irritabl mizaç olarak birbirinden farklı tanımlamalar yapmıştır (15). Milattan sonra birinci yüzyılda Aretaeus, melankoli ve maninin aynı hastalığın farklı iki durumu olduğunu açıklamıştır (16). Emil Kraepelin dönemsel gidiş gösteren manik depresif hastalığın, belirgin yıkım ile seyreden şizofreniden farklı olduğunu belirtmiştir. Böylece manik depresif hastalığı ilk tanımlayan kişidir (17).

1930'lu yıllarda Bleuler bu tabloları "affektif bozukluklar" olarak adlandırmıştır. 1952'de Amerika Psikiyatri Birliği (APA) tarafından geliştirilen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) DSM-I'de ilk defa "manik depresif reaksiyon" tanımlaması kullanılmıştır (1). DSM- III'te major depresyon ve bipolar bozukluk affektif bozukluklar içinde olan iki ayrı hastalık olarak tanımlanmış, DSM III-R'de ise affektif bozukluklar tanımı duygudurum bozuklukları olarak yeniden adlandırılmıştır (18). DSM-IV ve DSM-IV-R'de duygudurum bozuklukları içinde yer almıştır (19). 2013 yılında yayımlanan DSM-5'te ise "bipolar ve ilişkili bozukluklar" başlığında yer almıştır (20).

Tanı ve Sınıflandırma

DSM-5 ile birlikte BB ile depresif bozukluklar farklı başlıklarda ele alınmıştır. 'İkiüçlü (Bipolar) ve İlişkili Bozukluklar' ana başlığı kullanılmış; diğer sürümlerden farklı olarak mani ve hipomani döneminin A tanı ölçütüne duygudurum değişikliklerine ek olarak amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte aşırı ve sürekli artış eklenmiştir. Yine farklı olarak DSM-5' te bipolar tip 1 bozuklukta, karma dönem tanısına yer verilmemiş, bunun yerine 'karma özellikler gösteren' gidiş belirteci kullanılmıştır. Tanımlanmış ve tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluklar alt kategorileri de eklenmiştir (20) (19).

DSM 5'e göre mani dönemi tanısı için kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre), neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde sürmesi ile birlikte benlik saygısında abartılı artış ya da büyüklük düşünceleri, uyku gereksiniminde azalma, her zamankinden daha konuşkan olma, fikir uçuşmaları, distraktibilite (dikkat dağınıklığı), amaca yönelik etkinliklerde artma ya da psikomotor ajitasyon ve kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma semptomlarından en az üçü daha olmalıdır.

Hipomani dönemi; mani dönemi belirtilerinin en az dört gün sürdüğü, kişinin belirtisiz olduğu zamanlardakine göre işlevselliğinde bozulmanın görüldüğü bir dönemdir. Ancak işlevsellikte bozulma mani döneminden farklı olarak toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir bozulmaya neden olacak denli ya da kişinin kendisine

ya da başkalarına zararının olmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır olmamalıdır. Psikotik özellikler varsa mani dönemi olarak tanımlanır.

Majör depresif dönem; depresif duygudurum ya da neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgi kaybının veya artık bunlardan zevk alamamanın eşlik ettiği en az iki hafta süren bir dönemin yanı sıra iştahta, kiloda, uykuda ve/veya psikomotor etkinlikte değişiklikler olması; enerji kaybı; değersizlik düşünceleri veya suçluluk duyguları; düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırmada ya da karar vermede güçlük çekme, yineleyen ölüm ya da intihar düşünceleri, tasarıları ya da girişimlerinin olduğu belirti kümesinden en azından dört belirtiyi daha içermelidir.

DSM 5'e göre bipolar bozukluk; bipolar I, bipolar II, siklotimik bozukluk, maddenin/ilacın yol açtığı bipolar ve ilişkili bozukluk, başka bir sağlık durumuna bağlı bipolar ve ilişkili bozukluk, tanımlanmış diğer bir bipolar ve ilişkili bozukluk, tanımlanmamış bipolar ve ilişkili bozukluk olarak sınıflandırılmıştır.

BB Tip I, en az bir mani dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması ile mani ya da depresyon dönemlerinin ortaya çıkışının şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk, tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer iki uçlu ve ilişkili bozukluklardan biri ile daha iyi açıklanamaması olarak tanımlanır.

BB Tip II ise en az bir hipomani ve en az bir depresyon dönemi için tanı ölçütlerinin karşılanmış olması, mani dönemi geçirilmemiş olması ile, hipomani ve depresyonlar arasında gidip gelmelerin neden olduğu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte bozulmaya neden olması olarak tanımlanır.

Ayrıca dönemin özelliklerini belirtmek amacıyla kullanılan belirteçler tanımlanmıştır. Bunaltılı, karma özellikler gösteren, hızlı döngülü, melankoli özellikleri gösteren, atipik özellikler gösteren, psikoz özellikleri gösteren (duygudurumla uyumlu ya da duygudurumla uyumlu olmayan), katatoni ile giden, doğum zamanı (peripartum) başlayan, mevsimsel örüntü gösteren, tam yatışma gösteren/göstermeyen, ağır olmayan/orta derecede/ağır olarak belirlenmiştir (20).

BB tanısı koyabilmek için DSM 5'ten farklı olarak "International Classification of Diseases" (ICD) 10'a göre farklı olarak en az biri mani veya hipomani olmak üzere

iki duygu durum dönemi geçirilmiş olması gerekmektedir (17). ICD-10'da BB'nin başlıca dokuz tipi tanımlanmıştır (21) :

- a. F31.0 BB, şimdiki nöbet hipomanik
- b. F31.1 BB, psikotik belirtisiz şimdiki nöbet manik
- c. F31.2 BB, psikotik belirtili şimdiki nöbet manik
- d. F31.3 BB, şimdiki nöbet hafif veya orta şiddetli depresyon
- e. F31.4 BB, şimdiki nöbet psikotik belirtisiz ağır depresyon
- f. F31.5 BB, şimdiki nöbet psikotik belirtili ağır depresyon
- g. F31.6 BB, şimdiki nöbet karışık
- h. F31.7 BB, remisyonda
- i. F31.8 BB, diğer
- j. F31.9 BB, tanımlanmamış

Akiskal ve arkadaşları (1996), mizacı duygudurum bozukluklarının temeli olarak sunmuş ve duygulanım yelpazesini eşik altı duygulanım izlerinden ağır duygulanım bozukluğuna kadar çizerek bipolar spektrum kavramını geliştirmiştir. Bu spektrumun bir ucunda, psikotik özellikli mani, diğer ucunda afektif hipertimik mizaç yer almaktadır (22) . Akiskal genel olarak toplumun % 4-5'inin geniş bipolar spektruma dâhil olduğunu bildirmiştir. Bu spektrumda depresif fenomenolojinin baskın olduğunu, bipolar özelliklerin daha görünmez kaldığını belirtmiştir (23).

Akiskal tarafından önerilen bipolar spektrum bozuklukları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Akiskal'in Bipolar Spektrumu (Akiskal (1999) revize edilerek alınmıştır.)

| | |
|----------|--|
| BB ¼ | Depresif Epizodlar ve Antidepresanlara Yanıtta Hızlı Tükenme |
| BB ½ | Şizo-Bipolar Bozukluk |
| BB I | Manik-Depresif Hastalık |
| BB I ½ | Uzamış Hipomani ve Depresyon |
| BB II | Spontan Hipomanik Dönemler ve Depresyon |
| BB II ½ | Siklotimiye Eklenmiş Depresyon |
| BB III | Depresyon ve Antidepresan ya da Somatik Sağaltımla İlişkili Hipomani |
| BB III ½ | Madde ve/veya Alkol Kullanımıyla İlişkili Duygudurum Dalgalanmaları |
| BB IV | Hipertimiye Eklenen Depresyon |
| BB V | Karma Hipomani ile Depresyon |
| BB VI | Demans İçine Yerleşmiş Bipolarite |

Epidemiyoloji, Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

BB için sıklık oranı erkekler için 9-15/100 000, kadınlar için 7,4-30/100 000'dir (17). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan epidemiyolojik alan çalışmasında yaşam boyu yaygınlık oranı bipolar I için %0,8; bipolar II için %0,5; bipolar spektrum bozukluklarının toplam prevalansı %6,4 olarak bildirilmiştir (24). 2007'de ABD'de yapılan bir çalışmada sıklık BB tip I için %1, BB tip II için %1.1, ve eşik altı belirti taşıyanlar için %2.4 olarak saptanmıştır (25). 2011'de yapılan bir çalışmada ise bu oranlar BB tip I için %0.6, BB tip II için %0.4 ve eşik altı belirtileri olanlar için %2.4 olarak bildirilmiştir (26). Ülkemizde yapılan bir çalışmada psikotik bulgulu depresyon ve BB tip I tanı kategorisi için yaygınlık oranı % 0.92 olarak bulunmuştur (27).

BB tip I tanısı alan hastaların yarısından çoğunda belirtiler 15-25 yaş aralığında başlamaktadır. BB tip II daha geç yaşta başlar. BB tip I kadınlarda yaklaşık 5 yaş daha geç başlamaktadır (26) (28). ABD'de yapılan bir çalışmaya göre başlangıç yaşının çoğunlukla 20 yaş sonrası olduğu tespit edilmiştir (17). Türkiye'de yapılan çalışmalar incelendiğinde BB tanısı için başlangıç yaşı ortalaması 23.8 ile 27.7 yıl arasında bulunmaktadır (29) (30). Farklı bir çalışmada bipolar bozukluğun başlangıç yaşının, bimodal dağılım gösterdiği ve 15.1 ve 27.5 yaşlarında pik yaptığı bildirilmiştir (31). Aile öyküsü varlığında hastalığın başlangıç yaşı daha erken olmaktadır (32).

Çocukluk çağında başlayan bipolar bozukluğun genetik yatkınlık, ek tanılar, özkiyim girişimleri açısından daha kötü seyrettiği bildirilmiştir (33). Geç başlangıçlı olgular incelendiğinde bir çalışmada bu olguların oranı %13.4 olarak bulunmuştur. Bu oran 50 yaş ve üzeri için %5.5, 60 yaş ve üzeri için %2.3 olarak bildirilmiştir. Geç başlangıçlı grupta erkek cinsiyet, karma atak, psikotik bulgular, hipertimik mizaç ve üçüncü eksen tanıları daha fazla görülmektedir (34).

BB tip I cinsiyetler arası eşit oranlarda görülür iken tip II kadınlarda daha sık görülmektedir. Bununla birlikte cinsiyetler arası bazı farklılıklar mevcuttur. BB tip II kadınlarda daha sık görülür. Yine kadın cinsiyette hızlı döngülülük, karma dönemler, antidepresan ilaçlarla manik kayma, endokrin hastalıklar, migren ve alkol madde bağımlılığı ek tanıları daha sık görülmektedir (33) (17). Farklı araştırmacılar alkol madde bağımlılığının erkek hastalarda daha sık görüldüğünü bildirmiştir (35).

Hastalığın erken başlangıç yaşı ve uyum sorunları nedeniyle evli kişilere oranla bekar ve boşanmış kişilerde daha sık görülmektedir (25) (36) (37). Sahip olunan çocuk sayısı da daha azdır, bu durumun damgalanma, artmış sorumluluk duygusu, stresli bir hayat, maddi sorunlar, hastalığın kalıtım riski ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (38).

BB hastalarının tanı alması yaklaşık 5-8 yıl gecikmektedir (12). Türkiye’de yapılan çalışmalarda hastaların 2,2 ve 11,3 yıl sonra doğru tanı alabildikleri bildirilmiştir. BB olgularının yaklaşık üçte biri uygun tanı ve tedaviyi ancak on yılda alabilmektedir (30) (34). İlk atağın depresyon olması ve başlangıç yaşının erken olması tanıyı geciktirmektedir (34). BB hastalarının %40.3’ünün yanlış tanılar aldığı bildirilmiştir (39). Bipolar bozukluğa hatalı olarak en sık konan tanı unipolar depresyondur (32). İlk atak depresyon olduğunda tanı alana kadar geçen süre daha uzun olmaktadır (30). Hipomani ya da mani olmaksızın bipolar bozukluğu düşündürecek, bipolar depresyonu unipolar depresyondan ayırabilecek bazı farklılıklar mevcuttur. Bunlar bipolar bozukluk yönünden pozitif aile öyküsü, erken yaşta başlangıç, atipik klinik belirtiler, psikotik bulguların varlığı, yineleyici ve kısa süreli depresyonlar, postpartum başlangıçlı olması, hipertimik mizaç varlığı, antidepresana tolerans veya yetersiz yanıt, hipomanik/manik kayma olarak sayılabilir (40).

Klinik Gidiş ve Sonlanım

BB tanılı hastaların %90'ından fazlasının yineleyen ataklar yaşadığı bildirilmiştir (41). Mani dönemlerini çoğunlukla depresyon izlemektedir (26). Hastaların çoğunluğu hem manik hem depresif dönemler yaşar. %10-20'si ise yalnızca manik dönem yaşamaktadır (42). Mani dönemi çoğunlukla iki ay kadar sürmektedir. Bazen daha uzun süreler devam edebilir (17). Tedavi altında olsa da hastaların %37'sinin bir yıl, %60'ının ise iki yıl içinde yeni bir atak geçirdikleri bildirilmiştir (25).

BB tip I hastalarının %12-24'ünde hızlı döngülülük mevcut olduğu bildirilmiştir. Başlangıç yaşının erken olması, atipik özellikler gösteren depresyon ve tekrarlayan özkıyım davranışlarının hızlı döngülülük ile ilişkili olduğu saptanmıştır (43). Hastaların yaşam boyunca ortalama 8-10 dönem geçirdikleri saptanmıştır. Dörtte birinde ise mevsimsel özellikler gözlemlenmektedir (44).

BB hastalarında olumlu gidiş göstergeleri; mani dönemlerinin baskın olması, tedaviye iyi uyum, iyilik dönemlerinin uzun olması, olumlu aile, iş ve uğraşı koşulları, ailede düşük duygu dışavurumu olarak sıralanabilir. Olumsuz gidiş göstergeleri ise erken başlangıç yaşı, ileri yaş, ara dönemde rezidu belirtilerin olması, ek bir ruhsal bozukluk tanısı, mani dönemlerinin ondan fazla olması, karma dönemler, uzun depresyon dönemleri, hızlı döngülülüktür (17).

Ek Tanılar ve Ayırıcı Tanı

BB'ta psikiyatrik eş tanı oranları %66'lara ulaşmaktadır (45). Eş tanıları açısından eksen I bozuklukları içinde anksiyete bozuklukları ilk sıradadır. Bunu alkol ve madde kullanım bozukluğu takip etmektedir. Anksiyete bozukluklarının içinde en sık sosyal fobi, travma sonrası stres bozukluğu, panik bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk görülmektedir. %29-38 oranında kişilik bozuklukları eşlik etmektedir (46). Farklı araştırmacılar kadın hastalarda anksiyete bozuklukları ve yeme bozuklukları, erkek hastalarda ise alkol ve madde kullanım bozukluklarının daha sık olduğunu ileri sürmektedir (47). Bir çalışmada alkol madde kullanım bozukluğu oranı %42 olarak bulunmuştur (48). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) eş tanı sıklığı %16.3 ile %23.3 arasında bildirilmiştir (49) (50). Alkol kullanım bozukluğu en sık depresif, madde kullanım bozukluğu ise karma atakta izlenmiştir (30).

Ayrııcı tanıda unipolar depresyon, tıbbi hastalıklar, nörolojik durumlar, şizoafektif bozukluk, şizofreni, anksiyete bozuklukları, kişilik bozuklukları, alkol madde kullanım bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu düşünülmelidir (51).

Etyoloji

Genetik

BB'ta genetik aktarım göz ardı edilemeyecek kadar güçlüdür, kalıtılabilirlik riskinin %80 olduğu bildirilmiştir (52). Hastaların birinci derece akrabalarında yaşam boyu risk %5-10'dur (53). Ebeveynlerden biri BB tanılı ise risk %25, her iki ebeveynde mevcut ise %75'lere ulaşmaktadır (54) (55). İkiz çalışmalarında eş hastalanma hızı monozigotlarda %60-70, dizigotlarda %20 olarak saptanmıştır (56).

Son yıllarda birçok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi BB'ta da epigenetik faktörler araştırma konusu olmaktadır (57). Epigenetik, deoksiribonükleik asit (DNA) baz dizilimi değişmeksizin oluşan, kalıtılabilen gen fonksiyonundaki değişiklikleri inceler. Örneğin COMT (Catechol-omethyltransferase) geni hipometilasyonunun şizofreni ve BB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (58). İkizlerin birinin hasta olduğu bir grupta yapılan çalışmada metilasyon farklılığı tespit edilmiştir (59) (60). Tekrar eden manik atakların oksidatif hasar ile epigenetik değişikliklere yol açtığı saptanmıştır (61). Depresif, manik ve ötimik dönemlerde gen ekspresyonunda değişiklikler olduğu bildirilmiştir (60).

Moleküler genetik araştırmalarda birçok kromozomal bölgenin BB ile bağlantılı olabileceği bulunmuş fakat sebep olabilecek tek gen saptanamamıştır. Veriler birden fazla genin ve çevresel etkenlerin etkileşimini işaret etmekte ve karmaşık bir genetik mekanizmanın varlığını düşündürmektedir (62).

Nöroanatomik Bulgular ve Görüntüleme Çalışmaları

BB'ta duygu düzenlenmesindeki bozulma ve artmış duygusal reaktivasyon varlığının sebebi olarak, ventral-limbik yolaktaki işlevsel hiperaktivasyon ile kortikal-bilişsel yolaktaki hipoaktivasyon şeklindeki dengesizliğin rol aldığı ileri sürülmüştür (63) (64). Bir metaanaliz çalışmasında BB hastalarında sağ anterior singulat, sağ presentral girus, sol inferior frontal girus gri maddede azalma olduğu gösterilmiştir. İşlevsel çalışmalarda kortikal-bilişsel yolakla ilişkili dorsolateral prefrontal korteks

(DLPFK), ventrolateral prefrontal korteks (VLPFK), anterior singulat korteks ve prekuneusta fonksiyonda azalma tespit edilmiştir. Ayrıca ventral-limbik yapılarda (amigdala ve parahipokampal girus) aktivasyonda artış olduğu bildirilmiştir (65). Bazı araştırmacılar bipolar hastalardaki beyin anormalliklerinin sol hemisferle kısıtlı olduğunu göstermiştir, bunun işlevsel önemi anlaşılamamıştır (66). Anterior singulat korteks (ACC) aktivasyonu depresyon döneminde azaldığı, manide arttığı gösterilmiştir. Ötimik dönemde dorsal ACC hipoaktif, ventral ACC'nin hiperaktif olduğu bildirilmiştir (67). Voksel tabanlı morfometrik analiz kullanılarak yapılan yapısal çalışmalarda bipolar hastalarda beyaz cevherde defisit ve azalma derin beyaz cevherde hiperintensite gösterilmiştir (68) (69). Beyaz cevher anormalliklerinin bipolar bozukluğun endofenotipi olabileceği ileri sürülmüştür (70). Beyaz cevher anormalliklerinin incelendiği bir çalışmada parahipokampal girusa yakın sağ beyaz cevher ve sağ anterior singulat korteks (ASK), subgenual singulat korteks (SSK)'te fraksiyonel anizotropide azalma bildirilmiştir (71).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile yapılan çalışmalarda bipolar tip I bozukluğu olan hastalarda kreatin, kolin, N asetil aspartat, laktat ve myoinozitol konsantrasyonlarının frontal ve pariyetal beyaz cevherde farklı olmadığı, bipolar tip 2 hastalarda ise glutamin, glutamat ve GABA'nın frontal beyaz cevherde kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir (72). Orbitolateral beyaz cevherde glutamat, glutamin artışının valproik asit (VPA) tedavisi ile normaleştiği bildirilmiştir (73).

Manyetik transfer görüntüleme yöntemi ile yapılan çalışmalarda frontotemporal bölgedeki myelin ve aksonal anormallikler olduğu gösterilmiş ve bilişsel işlevlerdeki azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (74).

BB hastalarında tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile yapılan çalışmalarda; depresif ataktaki hastalarda kontrol grubuna göre frontal lobda kan akımında artış, manik dönemdeki hastalarda ise sol anterior singulat, sol frontal bölge, pariyetal korteks ve sağ anterior temporal bölgelerde kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir. Frontal subkortikal yapılardaki kan akımı azalmasının bipolar bozukluğa özgün olabileceği ileri sürülmüştür (75). Ötimik dönemdeki bipolar bozukluklu hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise ötimik grupta kontrollere göre özellikle singulat girusta kan akımında azalma olduğunu gösterilmiştir (76).

Zhang ve arkadaşlarının “pozitron emisyon tomografi” (PET) yöntemi ile BB tip I ve II tanılı hastaları karşılaştırdığı bir çalışmada, BB tip II hastalarda BB tip I hastalara göre ASK, bilateral orta ve inferior girus, insula ve striatumda hipometabolizma, sol parahipokampüste ise hipermetabolizma olduğu bildirilmiştir (77). PET yöntemi ile reseptörlerin incelendiği araştırmalarda ise manik hastalarda 5-HT2 reseptörlerinde azalma, depresif hastalarda ise yüksek 5-HT1A bağlama potansiyeli olduğu gösterilmiştir (78) (79).

Tedavi ile ilgili çalışmalarda lityumun duygu düzenleme ve işlemede etkili gri madde hacmini özellikle amigdala, hipokampus ve SSK’te normalleştirdiği veya arttırdığı bildirilmiştir. Atipik antipsikotikler, antidepresan ve antikonvulzan tedavileri ile BB tanılı hastalarda tutarlı bir değişikliğin olmadığı gösterilmiştir (80).

Biyokimyasal Nedenler

Bipolar bozuklukta özellikle noradrenalin (NA), serotonin (5-HT) ve dopamin (DA) nörotransmitterlerine odaklanılmış, NA ve DA düzenlenmesini sağlayan 5-HT düzeylerinin mani ve depresyonda düşük; NA ve DA seviyelerinin ise manide yüksek, depresyonda düşük olduğu ileri sürülmüştür (81). BB tanılı hastalarda serotonerjik bir yetmezlik olduğu gösterilmiş, bu durumun özkıyım, şiddet davranışı ve dürtüsellikle ilişkili olduğu bildirilmiştir (82). Dopaminerjik azalmaya yol açan antipsikotik ilaçlar antimanik etkinlik gösterir. Manik dönemde DA metaboliti olan homovalinik asit düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Kokain, L-DOPA gibi maddeler ise manik atağı tetikleyebilmektedir. Dolayısıyla DA’in BB etyolojisinde rol oynadığı söylenebilir (83). BB tanılı hastalarda depresyon döneminde platelet GABA (gama amino butirik asit) alımı artarken, mani döneminde azaldığı bildirilmiştir. Glutamat için ise artmış aktivite olduğu ileri sürülmektedir. Genel olarak glutamat ve GABA’nın da duygudurum kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir (84).

Nöroendokrin Faktörler ve İnflamatuar Sitokinler

Bipolar bozuklukta HPA (Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal) ekseninde farklılıklar olduğu bilinmektedir (85). Kortikolimbik aktivitenin düzenlenmesinde bozulma olması ile CRF (Kortikotropin Salgılatıcı Hormon), ACTH (Adrenokortikotropik Hormon) ve glukokortikoid salınımında artış ile enflamatuar yanıtın artması sonucu steroid

reseptörlerinde aşağı yönlü düzenlenme (down regulation) olmaktadır (86). BB otonomik disfonksiyon ve sempatik sinir sistemi aktivite artışı ile ilişkili olabilir (87) (84). Glukokortikoid aktivitesinin artışı, tiroid disfonksiyonu ile sonuçlanmakta ve klinik gidişatı etkileyebilmektedir (84).

İki meta analizde, BB hastalarında depresyon ve mani dönemlerinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında artmış periferik inflamatuvar sitokin düzeyleri bildirilmiştir (88) (89). BB tanılı hastalarda TNF-alfa, İnterlökin-4 (IL-4) ve IL-6 düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bipolar depresyonda antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 ile ilgili farklılık söz konusudur. Bir çalışmada IL-6/IL-10 oranı mani'de 1:18 ve bipolar depresyonda 2:44 olarak hesaplanmıştır (90). Bununla birlikte tedavi edilen depresif veya manik dönem sonrası inflamasyonun tersine çevirebildiği ve inflamatuvar mediatörlerin periferik seviyelerinin normaleştiği ileri sürülmektedir (91). İnflamatuvar sitokinler ile artan bozulmuş glukokortikoid ve insülin reseptör aktivitesi ile birlikte bozulmuş HPA regülasyonunun kümülatif etkisi, bipolar popülasyonda yüksek oranda metabolik sendrom, diyabet, dislipidemi ve osteoporoz oranını açıklayabilir (92).

İnflamatuvar sitokinler beyinde mikrogliaları aktifleştirerek reaktif oksijen türlerini, reaktif nitrojen türlerini, sitokinleri ve kemokinleri serbestleştirerek inflamatuvar sinyalleri güçlendirir. Bu durum glutamaterjik aktivitenin artışına, NMDA (N-methyl-D-aspartate) reseptör aktivasyonu ile BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) düzeylerinde azalma ve proapoptotik sürecin başlamasına neden olur. Artan oksidatif stres, monoamin sentezinde anahtar bir koenzim olan BH4 (tetrahidrobiopterin) azaltarak monoamin sentezini uzatabilir (93) (94).

Özetlenecek olursa BB'ta bozulmuş nöroendokrin fonksiyonlar, immün düzensizlikler, monoamin sinyal değişiklikleri, bozulmuş nöroplastisite, glial ve nöronal fonksiyondaki değişiklikler, hastalığın semptomatik ifadesine ve tıbbi komorbiditelerine katkıda bulunmaktadır (84).

Psikososyal Etkiler

Kindling modeli, stresli yaşam olayları ile tetiklenen ilk manik ya da depresif atak sırasında oluşan biyokimyasal etkilerin yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açarak

hastayı stresörlere karşı duyarlı kıldığı ve bu duyarlılaşmanın stresör olmadan da atakların oluşmasına olanak verdiği, bu nedenle hastalık seyrinde atakların giderek sıklaşıyor olduğu şeklinde tanımlanmaktadır (95).

BB hastalarında önerilen diğer bir modele göre ödül ve cezaya duyarlı iki sistem olan “davranışsal aktivasyon sistemi (DAS)” ve “davranışsal inhibisyon sistemi (DİS)”ne göre anksiyete ceza, dürtüsellik ödülle ilişkilidir ve bu hastalarda DAS duyarlılığı yüksektir (96). DAS duyarlılığının hastalığın gidişatı ve şiddeti ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (97).

“Sosyal ritim kuramı”na göre stresli yaşam olayları uyku düzeni, yemek zamanı gibi rutin günlük düzeni bozup hastalığa yatkın kişilerde ataklara yol açabilir (98). Sosyal ritim terapilerinin BB hastalarında etkin olduğu gösterilmiştir (99).

Literatürde çocukluk çağında ihmal ve istismar gibi travmatik yaşantıların artmış BB riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Hastaların yaklaşık yarısında çocukluk çağı travması olduğu, bu grupta hastalığın daha erken yaşta başladığı, daha fazla sayıda duygudurum atağı geçirdikleri ve daha fazla ek tanı olduğu bildirilmiştir (101).

DNA HASARI VE ONARIM MEKANİZMALARI

DNA hasarı ekzojen veya endojen etkenlerle ortaya genetik materyalde farklı düzeylerde meydana gelen normalden farklı değişimlerdir (3).

DNA hasarına endojen etkenler yol açabilir. Bunlar arasında kimyasal değişiklikler; insersiyon, delesyonlar ve hatalı eşleşmeleri baz kayıpları, replikasyon hataları ve oksidatif hasar sayılabilir. Ekzojen faktörlerden, iyonize radyasyon, ultraviyole ışığı, ağır metaller, kemoterapötik ajanlar DNA’da hasara yol açabilir (102) (103).

Hücrede DNA hasarının meydana gelmesiyle birçok hücrenel olay tetiklenir. DNA molekülü dinamik bir yapıya sahiptir ve onarılabılır bir biyomoleküldür. DNA hasarı sonrasında onarım mekanizmaları devreye girebilir ya da apoptoz yolu aktive olabilir. Eğer DNA hasarı replikasyon esnasında onarılamazsa mutasyonlara ve genomik kararsızlığa neden olabilir (103) (7).

Oksidatif Metabolizma

Oksidanlar

Oksijen insan hayatı için gerekli bir molekül olmakla birlikte; normal metabolizma sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türevleri (ROT) vücuda büyük ölçüde zarar verebilir. Reaktif oksijen türevlerinin çoğunu serbest oksijen radikalleri oluşturur ki bu radikaller normal oksijen molekülü ile karşılaştırıldıklarında daha yüksek kimyasal reaktiviteye sahiptirler (104). Serbest radikal molekülleri eşlenmemiş elektron içermesi nedeniyle kararsız, diğer moleküllerle çok hızlı reaksiyona girme eğilimi gösteren ve kimyasal olarak kararlı hale gelebilmek için elektron alma gereksinimi duyan moleküllerdir. Bir moleküle saldırdıklarında onun elektronunu çalarak okside ederler ve bu yeni molekülün kendisi bir serbest radikal haline dönüşür (105). Hücredeki ana ROT kaynakları, mitokondri ve endoplazmik retikulumdaki taşıma zincirlerinden kaynaklanan elektron sızıntısıdır (106). Biyolojik sistemlerdeki Süperoksit anyon radikali (O₂), hidroksil radikali (OH), nitrik oksit (NO), hidrojen peroksit (H₂O₂), peroksil radikali (ROO) gibi reaktif oksijen türleri DNA hasarlarına yol açar (107). ROT, esansiyel proteinler ve membran lipidleri gibi birçok biyolojik molekül ile reaksiyona girerek protein bölünmesine, membran bütünlüğünün kaybına ve son olarak hücre ölümüne neden olur. (108). Bugün serbest oksijen radikallerinin hücrede moleküler değişimlere ve gen mutasyonlarına yol açtığı, hücresel destrüksiyon, yaşlanma ve doku yıkımında rol aldığı kabul edilmektedir. (109). Hava kirliliği, kimyasallara maruz kalma, yanmış gıdalar, sigara dumanı, pestisitler, kontamine sular ve iyonize edici radyasyon başlıca eksojen radikal kaynaklarıdır (109) (105). Nötrofiller, NO sentetaz ve ksantin oksidaz gibi enzimler, metabolizma ürünleri ve hastalıklar endojen ROT kaynaklarıdır (107). Vücuttaki antioksidan düzeyi yetersizse biyokimyasal süreçlerle oluşan serbest radikal miktarları artmakta ve zararları daha belirgin hale gelmektedir (110).

Serbest Oksijen Radikallerinin Lipidler Üzerine Etkileri

Hücrelerin reaktif oksijen ürünlerine karşı en hassas komponentleri lipidlerdir. Reaktif oksijen türleri biyolojik membranlarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinde (PUFA) oksidasyona yol açarak lipid peroksidasyonunu başlatırlar (111). Serbest radikaller, bir yan zincir metilen karbonundan bir hidrojen atomu çıkararak lipid

peroksidasyon zincir reak-siyonlarını tetikleyebilir. Lipit radikali daha sonra peroksil radikalini üretmek için oksijenle reaksiyona girer. Peroksil radikali bir zincir reaksiyonu başlatır ve çoklu doymamış yağ asitlerini lipit hidroperoksitlere dönüştürür. Lipid hidroperoksitler çok dengesizdir ve aldehitler (4-hidroksi-2,3-nonenal gibi) ve malondialdehitler (MDA'ler) gibi ikincil ürünlere kolayca ayrışırlar. Bu lipid hidroperoksitler ve reaktif aldehitler anstabil ve malondialdehid (MDA), 4-hidroksinonenal (4-HNE), glioksal ve akrolein, izoprostanlar ile etan ve pentan gibi alkanlar meydana gelir.

Lipitlerin peroksidasyonu, hücre zarlarının bütünlüğünü bozar ve zar yapısının yeniden düzenlenmesine yol açar (112). Membranlarda meydana gelen peroksidasyon membran potansiyelinde azalma, membran akışkanlığında bozulma, membranların H⁺ ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğinde artışa yol açarak membranların rüptüre olmasına sebep olur. Sonuç olarak hücre hasarı veya hücre ölümü meydana gelir. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan aldehitler ve lipit hidroperoksitleri, TBARS (ThioBarbituric Acid Reactive Substances) olarak adlandırılır ve MDA eşdeğerleri olarak dokuda veya vücut sıvılarında ölçülebilirler (113).

Serbest Oksijen Radikallerinin Proteinler Üzerindeki Etkileri

Reaktif oksijen türleri başta hidroksil radikali olmak üzere hücre içi proteinlerde geri-dönüşümsüz veya geri-dönüşümlü oksidatif modifikasyona ve sonuçta oksidatif hasara yol açar. Oksidatif stres sonucunda protein yapılarında oluşan oksidatif değişiklikler, hücre iskeletini oluşturan proteinlerde ve enzimlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar. Protein karbonilasyonu ve tirozin nitasyonu geri-dönüşümsüz olarak kabul edilirken sistein modifikasyonlarının geri-dönüşümlü olduğu kabul edilir. Oksidatif stres sonucu oluşan protein karbonil deriveleri (PCO) protein oksidasyonunun en yaygın kullanılan belirteçidir ve oksidatif stresi değerlendirmede kullanılır (113).

Antioksidanlar

Vücuttaki farklı doğal savunma sistemleri reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu engellemek, bu maddelerin meydana getirdikleri hasarı önlemek ve detoksifikasyonu sağlamakla görevlidirler. Bu doğal savunma sistemleri antioksidanlar olarak

adlandırılırlar (104) (105). Antioksidan sistemler günümüzde enzimatik ve nonenzimatik, önleyici veya tamir sistemleri, endojen ve eksojen, primer ve sekonder, doğal veya sentetik olarak sınıflandırılabilir. Antioksidanlara daha spesifik yaklaşan çalışmalarda genellikle, antioksidan savunma; sellüler, membranel ve ekstrasellüler olarak sınıflandırılmıştır (114). Hücrel antioksidanlar; serbest oksijen metabolitlerini indirgeyen glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT), glutatyon S-transferaz (GST) gibi hücre içi enzimlerdir. Antioksidan enzimlerden SOD aktivitesi, bakır, çinko ve mangan, GPx ise selenyum elementleri ile ilişkili olduğundan bu enzimler metalloenzim olarak da adlandırılırlar (114) (115). Membran antioksidanları ise lipid yapıdaki hücre zarının hidrofobik yüzeyindeki hücrel enzimlerle yok edilemeyen radikalleri hedef alırlar. Başlıca membran antioksidanları vitamin E (α -tokoferol), β -karoten, koenzim Q' dur (115). Ekstrasellüler antioksidanların temel mekanizması ise hücrelerarası ortamda üretilen serbest radikal metabolitlerinin demir ve bakır gibi katalizör görevi gören metal iyonları ile karşılaşmalarının engellenmesidir. Temel ekstrasellüler antioksidanlara örnek olarak transferrin, laktoferrin, haptoglobulinler, albumin, seruloplazmin, bilirubin, ürik asit, glikoz gibi proteinler verilebilir (109).

Reaktif oksijen türevlerini yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle doğrudan ölçmek zordur. Bu nedenle, oksidatif stresin dolaylı belirteçlerini aramak ve belirlemek tercih edilir. Toplam antioksidan durumu (TAS), toplam oksidan durumu (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI), oksidasyon ile antioksidan arasındaki redoks dengesini yansıtan anahtar faktörlerdir. TOS, ROT' un bir göstergesidir; OSI, TOS' un TAS' a oranıdır ve oksidatif stres seviyesini gösterir (116).

Bipolar Bozukluk ve Oksidatif Stres

Son zamanlarda BB' un fizyopatolojisinde oksidatif stresin rolü olduğuna dair bulgular artış göstermektedir (117). Beyin, ROT üretimine karşı özellikle hassastır, çünkü toplam vücut oksijeninin % 20'sini metabolize eder ve oluşan radikalleri elimine etmek için de var olan antioksidan kapasitesi sınırlıdır (118). Beyinde artan nöronal oksidatif stres seviyeleri, çoğunlukla membranalarda, proteinlerde ve genlerde lipid peroksidasyonunu indükleyerek sinyal iletimi, yapısal plastisite ve hücrel esneklik üzerinde zararlı etkiler yaratır (119). Oksidatif hasarın birikmesi ile apoptozun

tetiklenmesinin veya duygudurumu düzenleyici mekanizmaların bozulmasına neden olabilecek okside proteinlerin birikmesinin nöronal hücre ölümüne yol açtığı düşünülmektedir (120). Beynin oksidatif strese olan duyarlılığı ve nöropsikiyatrik hastalıklarda giderek artan yoğunlukta nörodejeneratif değişikliklerin tespit edilmesi, oksidatif hasarın nöropsikiyatrik hastalıkların etiolojisinde yer alabileceği düşüncesine neden olmuştur (121). Yapılan çalışmalarda BB hastalarında lipid peroksidasyonunda, antioksidan enzim ve nitrik oksit düzeylerinde değişiklikler saptanmıştır (117). Tiyobarbitürik asit reaktif madde (TBARS) seviyeleri ve protein karbonilleri, sırasıyla hücre lipitleri ve protein peroksidasyonunun endeksi olarak kabul edilir (118). Kuloğu ve arkadaşları BB hastalarında kanda lipid peroksidasyonunun arttığını göstermiştir (121). BB hastalarında yapılan bir çalışmada, serum TBARS ve BDNF düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstererek oksidatif değişikliklerin, BB' lu bireylerde gözlenen anormal düşük BDNF seviyeleri ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (122). Yapılan bir metaanalizde, BB olgularında oksidatif stres göstergelerinin özellikle lipid peroksidasyonu ve NO düzeylerinde artışla birlikte plazma antioksidan enzim düzeylerinde artma tespit edilmemiştir (123). Bipolar bozukluktaki antioksidan enzim sistemi ile ilgili araştırmaların sonuçları genellikle birbirleriyle uyumsuzdur. Bir çalışmada, BB hastalarında azalmış SOD eğilimi ve önemli ölçüde azalmış CAT seviyeleri saptanmıştır (124). Buna karşılık, Andrezza ve arkadaşları, hastalığın geç dönemindeki BB' lu hastalar arasında GPx ve GST' de anlamlı bir artış göstermiştir (125). BB'un ötimik dönemden farklı olarak akut döneminde SOD aktivitesi yüksek bulunmuştur. Bu durumun bipolar epizotların akut fazında meydana gelen oksidatif strese karşı telafi edici bir mekanizmaya bağlı olduğu öne sürülmüştür (126). Benzer şekilde manik dönemde olup tedavi almayan hastalarda da SOD aktivitesinde artış tespit edilmiştir (119). Ancak BB hastalarında SOD enzim aktivitesinde kontrol grubuna göre azalma bulunmuş ya da farklılık tespit edilememiş çalışmaları da mevcuttur (127) (128).

DNA Tamir Mekanizmaları

İnsan genomik DNA'sının bütünlüğü endojen ve ekzojen birçok faktörün etkisiyle sürekli olarak tehdit altındadır. Hücre metabolitleri ve yan ürünleri, çevresel toksinler ve radyasyon, DNA'nın kimyasal yapısını değiştirerek geniş bir DNA hasarı spektrumu

oluşturur (8). Deneysel ve epidemiyolojik kanıtlar, oksidatif olarak indüklenen DNA hasarının, insan kanserlerine önemli ölçüde katkıda bulunabileceğini kuvvetle göstermektedir. Bu nedenle, bu tür DNA hasarını, onarım mekanizmalarını ve biyolojik etkilerini anlamak çok önemlidir. DNA'daki hasarlar; tek baz değişimi (depürinasyon, deaminasyon, baz alkilasyonu, delesyon, insersiyon), aynı veya farklı DNA zincirleri arasında çapraz bağlanma, tek veya çift zincir kırıkları gibi çeşitli şekillerde gerçekleşebilmektedir. Hasarın yoğunluğuna ve tipine bağlı olarak; DNA tamirinin uyarılması, hücre döngüsünün durdurulması, programlı hücre ölümü, gen ifadesinde değişiklik, kanser ya da yaşlanma gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Hücreler hayatta kalmak için genomik bütünlüğü korumak amacıyla içi içe geçmiş, karmaşık, bir dizi DNA onarım mekanizmalarına sahiptirler. DNA onarım mekanizmaları kabaca doğrudan onarım ve doğrudan olmayan onarım olarak ikiye ayrılabilir.

Doğrudan Onarım

-Fotoreaktivasyon ile onarım

-O6-Metilguanin-DNA-Metiltransferaz ile onarım

Doğrudan Olmayan Onarım

-Eksizyon Onarımı

*Baz Eksizyon Onarımı (BER)

*Nükleotid Eksizyon Onarımı (NER)

-Çift Zincir Kırık Onarımı

-Yanlış Eşleşme Onarımı (Mismatch Repair) (MMR)

Oksidatif olarak indüklenen DNA lezyonlarını onarmak için iki ana mekanizma mevcuttur. Bunlar baz eksizyon onarımı (BER) ve nükleotit eksizyon onarımıdır (NER) (6) (7) (8).

Baz Eksizyon Onarımı (BER)

Başlıca alkilasyonun, deaminasyonun, ve DNA replikasyon hatalarının neden olduğu küçük DNA modifikasyonları önemli DNA tamir süreçlerinden birisi olan BER ile tamir edilmektedir. BER DNA glikozilaz, AP endonükleaz, AP DNA liyaz, DNA polimeraz ve DNA ligaz gibi enzimlerle gerçekleşmektedir. Baz kesme-çıkarma onarımı hasarlı bölgenin DNA glikozilaz enzimi tarafından tanınmasıyla başlar. Her hücre, belirli DNA kusurlarını tanıyan DNA glikozilaz enzimlerini içerir. 8-hidroksiguanin-DNA glikozilaz (OGG1), Endonükleaz III benzeri protein (NTH1) ve Endonükleaz VIII benzeri protein (NEIL1, NEIL2 ve NEIL3) DNA onarım genlerinin ekspresyonu ile oluşan substrata özgü glikozilaz enzimlerdir. BER' de DNA glikozilaz enzimi, DNA lezyonunu uzaklaştırmak için, hasar gören baz ile nükleotitin şeker birimi arasında bulunan N- β glikozidik bağı hidrolize eder. Bazı polinükleotitten ayırarak bir apürinik/apirimidinik bölge (AP bölgesi) oluşturur. AP bölgeler, DNA yapısını geri yüklemek için AP-endonükleazlar, DNA polimerazlar ve DNA ligazlar tarafından işlenir (6) (7).

OGG1: OGG1 geni kromozom 3p26.2'de yer almaktadır. 424 aminoasit uzunluğunda, 47 kDa ağırlığında olan β -OGG1 ve 345 aminoasit uzunluğunda, 39 kDa ağırlığında olan α -OGG1 DNA glikozilazlarını kodlamaktadır. Yapılan çalışmalar OGG1 ekspresyonunun en fazla beyinde olduğunu belirtmektedir (129) (130) . Reaktif oksijen türlerine maruziyetten kaynaklanan okside olmuş bir DNA guanin nükleosidi olan 8-okso-7,8-dihidroguaninin (8-oksoG) çıkarılmasından sorumlu birincil enzim DNA onarımında rol alan BER yolunun hayati bir üyesidir. OGG1, 8-oksoguanini (8-oksoG) tanır ve DNA' dan ayırır. OGG1 hem çekirdeğe hem de mitokondriye lokalize olur. Genetik stabilitenin korunmasında ve tümörlerin önlenmesinde kilit bir rol oynar. Önceki çalışmalar, OGG1 onarım kapasitesindeki eksikliğin DNA hasarının birikmesine, genetik instabilitenin ve karsinogenezin artmasında rol oynadığını göstermiştir (131) (132). Paz-Elizur ve ark, düşük OGG1 aktivitesinin, artan akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğunu ,OGG1aktivitesinin, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde, sağlıklı kontrol deneklerinden daha düşük olduğunu bulmuştur (133). Hodges ve Chipman, hOGG1 gen ekspresyonunun sodyum dikromat tarafından inhibe edilmesinin, endojen

ve kromat ile indüklenen 8-OHdG'nin onarımı için kapasite azalmasının bir sonucu olarak genotoksisiteye katkıda bulunduğunu ileri sürmüştür (134).

NEIL1: Endonükleaz VIII benzeri protein 1 (NEIL1), insanlar dahil yüksek ökaryotlarda bulunan bir DNA onarım enzimidir (135). NEIL1 geni kromozom 15q22-q24'de yer alır ve yaklaşık olarak 7,5 kb uzunluğundadır. NEIL1'in moleküler ağırlığı 43,7 kD'dir, NEIL1 toplam 390 amino asitten oluşmaktadır (136). NEIL1, 8-oksoG, 5-5-hidroksiürasil, hidroksisiktozin, 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidopirimidini (FapyG), 4,6-diamino-5-formamidopirimidini (FapyA) ve timin glikol (5S-6R) tespit eder ve uzaklaştırır (137). İnsan hücreleri, üç Nei-benzeri protein, NEIL1, NEIL2 ve NEIL3 karakterize edilmiştir. NEIL1, hem pirimidin hem de pürin kökenli lezyonları DNA'dan çıkarabilen geniş substrat spesifikliğine sahiptir. NEIL2 aktivitesi temel olarak sitozin oksidatif türevlerini çıkarır. NEIL3 ise temel olarak tek iplikçikli DNA'dan gelişmiş pürin oksidasyon ürünlerini uzaklaştırır. Gelişim veya hücre düzenlemesinde rol oynadığını düşündüren çok sınırlı bir doku dağılımına sahiptir (135).

Keşfedilmesinden bu yana sayısız araştırma, NEIL1'in genetik stabilitesinin korunmasında ve hastalıkların önlenmesinde kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur. NEIL1'deki inaktive edici mutasyonlar, insan mide kanseri ile korelidir. Azalmış NEIL1 seviyeleri, insan ve Çin hamster hücrelerinde spontan mutasyonlarda artışa neden olduğu ve mutasyon sıklığının oksidatif stres ile daha da arttığı tespit edilmiştir. İnsan karsinom hücrelerinde NEIL1 ekspresyonu oksidatif stres ile artmıştır (6).

Bipolar Bozuklukta DNA Onarımı

Literatürde bipolar bozuklukta DNA onarım mekanizmaları ile ilgili bilgi kısıtlı düzeydedir. Oksidatif olarak oluşturulan DNA hasarının birikmesi, aynı zamanda bipolar bozuklukla da ilişkili olan kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, oksidatif olarak oluşturulan DNA hasarı, bipolar bozuklukta da gözlenen, kısalmış yaşam süresi ile ilişkili olabilir. Bir kohort çalışması sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla, bipolar bozukluğa sahip olup hipomani/mani, depresyon ve ötimik dönemlerdeki hastalarda 8-oksoG seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir (138). BB hastalarının lökositlerinde oksidatif hasar parametrelerini ve DNA onarım enzim

gen ekspresyon düzeylerini sağlıklı bireylerle karşılatıran bir alışma BB hastalarında oksidatif olarak indüklenen birkaç DNA baz lezyonu seviyesinde artış ve düşük OGG1 seviyelerini göstermiştir (139). Beyin hücreleri yüksek metabolik hızlarından dolayı özellikle serbest radikal üretmeye eğilimli olduklarından, DNA tamir sistemleri de en yüksek verimle çalışmalıdır (137).

DNA Hasarı Ölçüm Yöntemi Olarak Comet (Tek Hücre Jel Elektroferez)

Analizi

Tanım ve Tarihçe

Östling ve Johansson tarafından 1984'te geliştirilmiş olan “tek hücre jel elektroferez” veya “Comet Analizi” metodu ile DNA hasarı ve hasarın derecesi ölçülebilmektedir (140). Bu teknik, gelişen teknoloji ile birlikte modifiye edilerek günümüzde araştırmalarda kullanılmaktadır. Analizin amacı çeşitli sebeplerle oluşan DNA hasarlarını tek hücre incelemesi ile tespit etmektir. Hücre çekirdeğindeki DNA molekölü ince bir agaroz jel kullanılarak elektroforetik ortamda, elektriksel yük farklılıklarından yararlanarak hareket ettirilmektedir. DNA'daki hasarlı bölgelerin farklı moleköler özellikleri nedeniyle sağlıklı ve etkilenmiş zincirlerin hareketi farklılaşma, çekirdekten anoda doğru olan görüntü kuyruklu yıldızı andırmaktadır. Kuyruk uzunluğu DNA hasarını saptamak için ölçülmüş ve kuyruk uzunluğunun radyasyon dozunun bir fonksiyonu olduğu belirlenmiştir. Fakat bu teknik çift zincirdeki kırılmaları gösterebilir. Bu nedenle “Alkalin Comet Metodu” 1988 yılında geliştirilerek tek sarmal kırıkları denilen ve sadece alkali teknikle ortaya çıkarılabilen hasarlar tespit edilebilmiştir. Kullanılan daha güçlü lizis koşulları proteinlerin % 95'inden fazlasını temizlemektedir. Bu sayede geliştirilen teknikle hücrelerde DNA hasar büyüklüğü direkt olarak gösterilebilmektedir. Elektroferez ve lizis aşamalarının pH'sına bağılı olarak tekniğin duyarlılığı farklılaşır. Nötral ve alkalin lizis solüzyonları sırasıyla çift ve tek sarmal kırılmalarını göstermek için kullanılır (141) (142) (143).

Comet Analizinin Basamakları

- a) *Hücresel Materyalin Hazırlanması:* Farklı hücre tiplerinde farklı uygulamalar ile ön işlemler uygulanır. Serbestleştirilen hücreler agaroz jel ile ön kaplama yapılmış ve numaralandırılmış lamalar üzerine uygulanır (144).

- b) *Mikroskop Lamlarının Hazırlanması*: Deneyden bir gün önce normal erime noktalı agaroz jel, mikroskop lamlarına yayılarak ön kaplama yapılır. Bir gece bekletildikten sonra düşük erime noktalı ikinci bir agaroz jel içinde süspansiyede edilmiş hücreler ön kaplama yapılmış olan lamların üzerine yayılarak, iki jel tabakası arasında gömülü hücreleri içeren çift katlı bir sistem oluşur (144).
- c) *Lizis*: Donmuş olan agaroz jelin çözünmesi için tuz ve deterjan içeren lizis çözeltisinde bekletilmesi gerekir. % 10 oranında dimetil sülfoksit eklendikten sonra membranlar parçalanır. DNA bir miktar nonhiston proteinlerle birlikte yüksek süperkoil yapısında kalır. Artıklar temizlenir (144).
- d) *Alkali ortamda DNA süperkoil yapısının açılması*: Preparatlar yüksek alkali özellikteki elektroforez tamponunda inkübe edildiğinde çift sarmal DNA, zincir kırıklarının olduğu noktalardan açılmaya başlar (145).
- e) *Elektroforez*: DNA sarmalının açılması sonrası 25 volt ve 300 miliamper akımla elektroforez uygulanmaktadır. Hasarlı zincirlerin anoda doğru hareketi gerçekleşirken kuyruklu yıldız benzeyen görüntü oluşur (146).
- f) *Nötralizasyon*: Elektroforez sonrası lamlar uygun bir tamponla yıkanır. Bu işlem sonrası lamlar boyanarak cometler sayılabilir ve aynı zamanda jeller kurutulup sonrası için saklanabilmektedir (144).
- g) *DNA'nın Boyanması ve "Comet"lerin Görüntülenmesi*: Yaygın olarak kullanılan işaretleme boyası etidyum bromür veya gümüş-nitrattır. Boyama ile floresan mikroskopunda anoda doğru göç eden DNA parçacıklarının kuyruklu yıldız benzer görüntüsü oluşur. Spot şeklinde görüntü hasarsız DNA'ya aittir (144) (145).
- h) *"Comet" sayımı ve DNA hasarının belirlenmesi*: Bu amaçla aynı kişi tarafından görsel analiz yapılabilir. DNA göç uzunluğuna göre 5 kategoride tanımlanan görüntüler, her bir kategorideki "comet" sayısı belirlenerek spesifik formüller ile DNA hasarını belirlemede kullanılır. Gelişmiş ve objektif diğer bir teknik ise mikroskopa entegre edilmiş dijital kameralar aracılığı ile bilgisayar yazılımları kullanılarak ölçüm yapmaktır. Yazılımlar, comet başı ile kuyruğunu ayırt ederek kuyruk uzunluğunu, baş ve kuyruktaki floresans yüzdesini, kuyruk momentini hesaplayabilir. Kuyruktaki % DNA floresansı ile DNA zincir kırığı sıklığı doğrusal orantı gösterir (144) (145).

Comet Analizini Etkileyen Faktörler

Comet Assay tekniği ile gösterilen DNA hasarı birçok faktörden etkilebilir. Bunlardan bazıları yaş, cinsiyet, egzersiz, tütün kullanımı, diyet, enfeksiyon, mevsim, hava kirliliği, güneş ışığı ve meslektir (147).

Klinik Araştırmalarda Comet Analizi Kullanımına Örnekler

Comet analizinin klinik araştırmalarda kullanılması ile birçok hastalığın fizyopatolojik mekanizmalarının anlaşılması kolaylaşmıştır. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy, meme kanseri, tip 1 ve 2 diabetes mellitus (DM), katarakt, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, polikistik over sendromu, alzheimer gibi hastalıklarda artmış DNA hasarı bu yöntemle gösterilmiştir (148) (149) (150) (151) (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) (159) (160).

GEREÇ VE YÖNTEM

ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Araştırmanın Evreni

Bu araştırmaya Haziran 2016 ve Mayıs 2017 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı'nda bipolar bozukluk tanısı alan ve psikotrop ilaç kullanan, araştırmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan, 18–65 yaş arası, her iki cinsiyetten 90 erişkin alınmıştır. Vakaların 30'u ötimik, 30'u manik, 30'u depresif epizodda olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Çalışma için özel bir ilaç ve doz seçimi planlanmamıştır. 18–60 yaş arasında, mental kapasitesi olağan, okuma yazma bilen, yaş ve sigara içme alışkanlıkları açısından eşleştirilmiş, fiziksel, nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olmayıp, ilaç kullanmayan, gönüllü 30 sağlıklı birey de kontrol grubuna alınmıştır. Kontrol grubu klinik ve idari alanlarda çalışan hastane personellerinden seçilmiştir.

Hastaların ruhsal değerlendirilmeleri, ölçek uygulamaları ve kan alma işlemleri, Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Lenfositlerde comet assay yöntemiyle DNA hasarının ölçülmesi, in vitro assay yöntemiyle ilaç etkisinin ölçülmesi, Enzim Bağlantılı Immuno Sorbent Tahlili (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay=ELISA) ile plazma total antioksidan seviyesi (TAS), plazma total oksidan seviyesi (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değerleri ölçülmesi, 8-Oksoguanin DNA glikozilaz (OGG1) ve Nei-like DNA glikozilaz (NEIL1) gen ekspresyonlarının gerçek zamanlı Polimeraz zincirleme tepkimesi (Polymerase Chain Reaction=PCR) ile bakılması işlemleri Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Vaka Grubuna Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri

DSM 5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanılı, manik veya depresif epizod kriterlerini karşılıyor olmak; 18-60 yaş arasında olmak; mental kapasitenin normal olması; çalışmaya katılmak için gönüllü olmak ve birinci derece yakınının onayının bulunması ve okur yazar olmak dahil edilme kriterleri olarak belirlenmiştir.

Dışlama kriterleri ise eşlik eden nörolojik veya fiziksel kronik bir hastalığın bulunması, mental retardasyon, eşlik eden farklı bir psikiyatrik tanı mevcudiyeti, organik nedene bağlı psikiyatrik bozukluğun varlığıdır.

VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Klinik Tanı ve Değerlendirme

Araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan görüşme formları ile katılan sağlıklı bireylerin ve hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim süresi, hasta ise hastalığın başlangıç yaşı, süresi, varsa eş tanıları ve kullanmakta olduğu ilaçlar saptanmış ve kayıt altına alınmıştır. Bütün katılımcıların psikiyatrik muayeneleri yapılmış ve tanıları belirlenmiştir. Mevcut belirti düzeyini değerlendirmek amacıyla Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGIÖ), Hamilton Depresyon Ölçeği(HAM-D), Young Mani Ölçeği uygulanmıştır. 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.

KGIÖ (Klinik Global İzlenim Ölçeği)

Psikiyatrik bozukluğu olan hastaların hastalık şiddetinin, tedaviye yanıtın ve yan etkilerin değerlendirildiği bir ölçektir. Hastalığın şiddetine göre 1-7 arasında puanlandırılır. (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) (161) .

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

1960 yılında geliştirilen ölçek, hastada depresyonun düzeyini ölçer. 17 sorudan oluşmaktadır. En fazla 53 puan alınır, 8 puan ve üzeri depresyonu göstermektedir. Puan arttıkça depresyon şiddetinin arttığı anlaşılır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (162) (163)

Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan, görüşmeci tarafından doldurulan bu ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır (164) . Bu maddelerin yedisi beşli likert tipinde, diğer dördü dokuzlu likert tipinde hesaplanır. 0-44 aralığında puanlanabilen bu ölçekte 12 ve üstü puan alınması halinde hipomani/mani gösterilmiş olur. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (165).

ETİK KOMİSYON ONAYI

Bu araştırma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21.04.2015 tarihli 20 sayılı kararı ile onaylanmış ve Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

COMET YÖNTEMİ İLE GENOTOKSİSİTE TESPİTİ

Comet yöntemi ile çalışma katılımcılarından kan örnekleri alınarak lenfositler ayrıştırılmıştır. Comet Assay ile lenfositlerde DNA hasarı araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan araç gereç ve malzemeler ile kimyasal çözeltiler tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2:Yöntemde Kullanılan Araç Gereçler ve Markaları

| Araç ve Gereçler | Markası |
|---------------------------------------|---|
| Dijital Terazî | Sartorius, Almanya |
| Mikrodalga fırın | Arçelik, Türkiye |
| Elektroforez Tankı İçin Chiller | WITEG, Wise Circu Fuzzy Control System, Almanya |
| Falkon Tüpler | BD Falcon, BD Biosciences, ABD |
| Flouresan Mikroskop | Nikon, Japonya |
| Manyetik Karıştırıcı | Torrey PINES SCIENTIFIC, ABD |
| Comet Yöntemi İçin Elektroforez Tankı | Cleaver Scientific, CLS- COM20 model, İngiltere |
| Soğutmalı Santrifüj | SIGMA, ABD |
| Otomatik Pipetler | Eppendorf, ABD |
| Lam ve Lameller | Isotherm Microscope Slider, Almanya |
| pH metre | WTW inoLab®, Almanya |

Tablo 3: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 |

Çözeltilerin Hazırlanması Aşaması

5 M NaOH çözeltisi hazırlanırken 200 g NaOH, saf su ile toplam 1 L hacim olacak şekilde doldurulmuştur. 0.5 M EDTA çözeltisi için 73.05 g EDTA saf su ile 0,5 L hacime tamamlanmıştır. Stok 100 µg/ml etidyum bromür çözeltisi için 10 mg boya 50 mL saf su ile muamele edilmiş ve boyama esnasında onda bir oranında seyreltilmiştir. Stok lizis çözeltisi hazırlanırken kullanılan malzemeler 2.5 M NaCl 146.1 g,100 mM EDTA 37.2 g, 10 mM Tris 1.2 g, saf su 900 mL'dir. pH 10 olarak belirlenmiştir. Bu çözelti 4 santigrat derece bozdolabında korunmuştur. Kullanılmadan önce 100 Ml çözelti için 1 mL Triton X ve 10 mL DMSO eklenmiştir. Elektroforez tamponu hazırlanmasında 0.3 M NaOH 60 mL,1 mM EDTA 2 mL, 938 mL saf su kullanılmıştır. Nötralizasyon tapmponu için 0.4 M Tris 48.5 g, saf su 1000 mL kullanılmıştır ve kimyasal çözeltinin pH'sı 7,5'tur. Düşük kaynama dereceli agaroz (LMA) (%1) ve yüksek kaynama dereceli agaroz (HMA) (%1.8) çözeltileri saf su kullanılarak hazırlanmıştır.

Hücelere Comet Yönteminin Uygulanışı

Dokunun çalışılmasından bir gün önce lamlar %1,8'lik HMA kimyasal çözeltisi ile muamele edilmiştir. Bir tarafı silinen preparat düz bir zemine yerleştirilirken, agarozun donmasını engellemek amacı ile 40 derecelik suda bekletilmiştir. Çalışılacağı gün %1'lik LMA çözeltisi 37.5°C'lik suya yerleştirilmiştir. Liziz ve elektroforez çözeltilerinin soğuması için buzdolabına konulmuştur. 3 mL kana 3mL histopaque solüsyonu ile karıştırılarak +4°C'de 2100 rpm'de, 30 dakika santrifüj edilmiştir. Lenfosit tabakası alınmış ve PBS ile yıkanmıştır. Oluşan süspansiyondan alınan 60 µL lenfosit ve 180 µL LMA alınarak, ayrı bir ependorf tüp içerisinde karıştırılmıştır. Bu karışımdan 40 µL alınmış ve lamlara damlatılmıştır. Lamaların üzeri lamelle kapatılmış ve katılama sağlanması için yaklaşık kırk dakika buzdolabında tutulmuştur. Liziz çözeltisindeki lamlar 75 dakika buzdolanında bekletilmiştir. Daha sonra liziz çözeltisinden lamlar çıkarılmıştır. Distile su ile muamele edilmiştir. Elektroforez tankına, elektroforez çözeltisi ile birlikte eklendikten sonra yirmi dakika beklenmiş, sonrasında 1 V/cm, 300 mA akım uygulanmıştır. Bu uygulama 20 dakika sürmüş ve 4°C'de uygulanmıştır. Tanktan alınan lamlar saf su ile yıkanarak nötralizasyon çözeltisinde on beş dakika bekletilmiş ve böylece nötralizasyon basamağı uygulanmıştır. Bunun ardından -200C'lik metanole daldırılmış ve beş dakika tutulmuştur. Bu aşama sonrasında düz zemine konan lamlar etidyum bromür (45 µL) ile boyanmıştır. Boyama sonrası Comet Assay IV Version 4.3.2 for Basler FireWire görüntü analiz programı kullanılarak Floresan Mikroskop (Nikon) yardımıyla incelenmiştir.

Hasar değerlendirilmesinde belirtilen yazılım vasıtası 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 çarpımınının 100'e bölünmesi ile edilen bir değerdir) hesaplanmıştır. DNA hasarı arttıkça baş uzunluğu artar, baş yoğunluğu azalırken; kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momentide artar.

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.

TAS, TOS YÖNTEMİ

Biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 2500 rpm'de on dakika santrifuj edilmiştir. Elde edilen serumlar, örnekler tamamlanana kadar -20 °C'de saklanmıştır. Örneklerin çalışılmasında Rel ASSAY Diagnostics (Türkiye) kit kullanılmıştır.

TOS protokolünde; 96 well plakalı platelerin her bir kuyucuğuna 200 µl Reagent 1 (Buffer) eklenmiştir. Reagent 1'in üzerine 30 µl olacak şekilde serum örneği katılmıştır. Diğer kuyucuğa ise standart 30 µl (Reagent 3) eklenmiş ve 30 saniye sonra Eliza reader (BioTek) yardımıyla 660 nm dalga boyunda okunmuştur (Birinci okuma A1). Okuma sonrasında 10 µl Reagent 2 (Prochromogen) karışımın üzerine eklenmiştir. 5 dakika sonra ikinci kez Eliza Plaka okuyucu ile 660 nm dalga boyunda okunmuştur (ikinci okuma A2). Hesaplanmış olan birinci ve ikinci okuma parametreleri, firmanın formülüne göre Microsoft Excel yazılımı ile hesaplanmıştır. Bu formülle TOS değeri elde edilmiştir. Formül şöyledir: $A2-A1=standart \text{ ve örnek(serum)} \Delta abs/Sonuç= (\Delta Abs \text{ Örnek}) / (\Delta Abs \text{ Standart}) * Standart \text{ Konsantrasyonu}/Standart \text{ Konsantrasyonu}$ kit içeriğinde 20 µmol/L'dür.

TAS protokolünde ise; KİT içeriğinde bulunan Buffer (Reagent 1), Prochromogen (Reagent 2), Standard (Reagent 3) olmak üzere üç adet kimyasal, oda sıcaklığında eritilen örnekler ile muamele edilmek suretiyle duplike çalışılmıştır. 96 well plakalı platelerin her bir kuyucuğuna 200 µl Reagent 1 (Buffer) eklenmiştir. Reagent 1'in üzerine 12 µl'ya tamamlanacak kadar serum örneği eklenmiştir. Farklı bir kuyucuğa standart (12 µl) (Reagent 3) eklenmiş; her üç kuyucuğa moleküler biyolojik distile su eklenerek, 30 saniye sonra Eliza reader (BioTek) yardımıyla 660 nm dalga boyunda okunmuştur (Birinci okuma A1). Birinci okuma sonrası 30 µl Reagent 2 (Prochromogen) karışımın üzerine katılarak karıştırılmıştır. 5 dakika sonra yeniden Eliza Plaka okuyucu ile 660 nm dalga boyunda okunmuştur (ikinci okuma A2).

Böylece ortaya çıkan birinci ve ikinci okuma değerleri (A1 ve A2) kullanılarak üretici firmanın formülasyonuna göre Microsoft Excel programı vasıtasıyla hesaplama yapılmıştır. Bu formül şöyledir: $A2-A1=standart \text{ ve örnek(serum) } \Delta abs/Sonuç= (\Delta Abs H2O)- (\Delta Abs Örnek) / (\Delta Abs H2O)- (\Delta Abs standart)$.

Kit içeriğine göre, TOS için normal aralık 4.00-6.00 $\mu\text{mol/L}$ iken TAS için normal aralık 1.50-1.20 mmol/L olarak bildirilmiştir.

$OSİ=TOS/TAS*1/10$ formülü ile OSİ hesaplanmıştır.

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

Kandan RNA İzolasyonu

Kan örneklerindeki hücrelerden RNA izolasyonu sağlanmıştır. Bununla cDNA sentezi yapılarak Real-Time PCR ile OGG1 ve NEİL genlerinin mRNA gen ekspresyonları hesaplanmıştır.

Kandan RNA izolasyon protokolü için Trizol ile RNA eldesi sağlanmıştır. RNA izolasyonu Trizol Regant (Ambion) yardımıyla üretici firmanın kit protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. 2 ml kandan, RBC Lizis Buffer (89,9 g NH_4Cl ; 10 g KHCO_3 , 2 ml 0,5 M EDTA) yardımıyla 25000 rpm de 3 kez santrifüj edilerek çekirdeksiz kan hücreleri patlatılarak çekirdekli kan hücreleri olan akyuvarlar izole edilmiştir. 500 μl trizol ile çözülmüştür. Sonrasında homojenat 1 ml'lik ependorf tüplere alınmıştır. Oda sıcaklığında 10 dk inkübe edilmiştir. Her bir ependorf tüpe 100 μl kloroform eklendikten sonra pipetlenerek 15 dk inkübe edilmiştir. Bu işlem oda sıcaklığında yapılmıştır. +4°C' de 15.000 g'de 20 dk santrifüj sonrası süpernatant atılarak pelet elde edilmiştir. Pelet %70'lik etanol çözeltisi ile muamele edildikten sonra +4°C'de 12.000 g'de 10 dk santrifüj edilmiştir. Tekrar süpernatant atıldıktan sonra, pellet bir süreliğine hava vasıtasıyla kurutulmuştur. Pellet 40 μl RNase-DNase free su ile çözdürüldükten sonra elde edilen RNA'larda nanodrop cihazı ile miktar ve kalite tespiti yapılmıştır. RNA örnekleri Nanodrop ile ölçülmeden önce uygun konsantrasyonlarda (cihazın ölçebileceği RNA konsantrasyon aralığı 2-3000 ng/ μl 'dir) seyreltilmiştir. 1 μl RNase free su ile Nanodrop cihaz kaidesi üzerine bir damla halinde pipetlenmiş ve

bilgisayardaki program analizi ile kör alındıktan sonra, 1µl olacak şekilde pipetlenmiştir. Sonrasında 230, 260,280 nm'de okuma işlemi gerçekleştirilmiştir. Hazırlanmış numuneler RT-PCR tekniği için cDNA sentezine uygun hale getirilmiştir.

cDNA Sentezi

cDNA sentezi Transcriptor High Fidelity cDNA sentez kiti (CatNo: 05 081 955 001) ile oligo d(T) primeri ve Revers Transkriptaz enzimi (RT) kullanılarak firmanın protokolü talimatlarıyla uygulanmıştır. cDNA sentez karışım uygulaması Tablo 4'te gösterilmiştir. cDNA sentezi için 50°C' de 1 saat inkübe edilen karışım; enzim inhibisyonu amacıyla 85°C'de 5 dakika tutulmuştur. Elde edilmiş cDNA'lar RT-PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) işlemi için -20°C'de saklanmıştır.

Tablo 4: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 Inhibitör | 0,5 µl | 20 U |
| Easyscript plus RTase (200U/µL) | 1 µl | 200 ünite |
| RNAaz içermeyen su | Değişken | - |
| Son hacim | 20 µl | - |

Gerçek Zamanlı (Real-Time) PCR Yöntemi

Gen ekspresyon ürününün kantitasyonu amacıyla kullanılan PCR sayesinde, RNA örnekleri kalitatif ve kantitatif olarak hızlı şekilde analiz edilebilmektedir. Gerçek zamanlı PCR'da ürünlerin analizi tepkime sırasında yapıldığı için agaroz jel elektroforezi, PCR ürününün mor ötesi ışık altında görüntülenmesi gibi işlemlerin uygulanmasına ihtiyaç kalmamaktadır. Bu çalışmada kullanılan teknik sayesinde 96 kuyucuklu mikropłaka okunabilen sistem kullanılmıştır. Step One Plus Real-time PCR System, gerçek zamanlı bir PCR cihazıdır. Bu sistemde SYBR Green metodu

uygulanmıştır. SYBR Green boyası çift sarmal DNA'nın küçük girintisine bağlanır. Uzun süre dayanıklılığını devam ettirir. Bu çalışmada kullandığımız modifiye edilmiş SYBR Green boyası DNA'nın hem büyük hem de küçük girintisine bağlanmaktadır. Uyarılma ve ışık saçma dalga boyları light cyclus'un optik filtresi ile uyumludur. Amplifikasyon öncesi reaksiyon karışımında denatüre edilmiş DNA, primerler ve boya mevcuttur. Bağlanmamış olan boya az miktarda floresan yayılımı sağlar. Süreçteki bilgisayar analizlerinden silinen arka fon floresan sinyaline yol açar. Primerler ve boya çift sarmal DNA'ya bağlanır. DNA'ya bağlandığında SYBR Green moleküllerinin uyarılması sonucu optik saçılım artar. Uzama aşamasında çift sarmal DNA meydana geldikçe boyanma artmaktadır. Bu artış bilgisayardan takip edilir. İlerleyen aşamada ısıtma basamağında DNA denatüre edildiği için sinyal düşmektedir.

Gerçek zamanlı PCR tekniği ile OGG1 ve NEIL1 genlerinin mRNA ekspresyon düzeyleri ölçülmüştür. Bu genlerin ileri ve geri (forward ve backward) baz dizileri tablo 5'te gösterilmiştir. Housekeeping gen olarak Beta-aktin geni bu çalışmada kullanılmıştır. Tepkime sırasında her bir kuyucuğa “1 µl Reverse Primer”, “6.5 µl moleküler biyolojik saflıkta su”, “5 µl SYBR Green” (Applied Biosystem, USA), “1.5 µl cDNA”, “1 µl Forward Primer” çözeltisi oluşturulmuş; 96 kuyucuklu plakaya transferi sağlanmıştır. Oluşan plaka yüzeyi etiket vasıtasıyla kapatılmıştır. StepOne Plus gerçek-zamanlı PCR cihazına plaka yüklenmiştir. 95°C'de 10 dk, 40 döngü olacak şekilde 95°C'de 15 sn ve 60°C'de 10 dk süre ile amplifiye edilmek suretiyle işlem uygulanmıştır.

Tablo 5: Çalışmada kullanılan 3 adet genin forward ve reverse primer dizileri

| | Gen İsmi | Primer Dizi |
|---|-------------------|--|
| 1 | <i>Beta-aktin</i> | F:TCCTCCTGAGCGCAAGTACTC R:CTGCTTGCTGATCCACATCTG |
| 2 | <i>OGG1</i> | F:CTGATGGCCCTAGACAAGCC R: ACTGAACAGCACCGCTTGG |
| 3 | <i>NEIL1</i> | F:GCAGTGGGAAGTCAGGTCT R:GGCCTCATTCAAACACTGG |

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Veriler SPSS 24.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade

edilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlanamadığından bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi ve Doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelenmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 18-60 yaşları arasında DSM V'e göre bipolar I bozukluk tanısı olan ve ek hastalığı bulunmayan 30 manik dönemde, 30 depresif dönemde ve 30'u ötimik dönemde olmak üzere 90 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak benzeştirilmiş 30 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Çalışmamızda, katılımcıların sosyodemografik değişkenlerinden yaş, cinsiyet, medeni durum, yaşadığı bölge, eğitim düzeyi, çalışma durumu ve gelir düzeyi incelenirken; klinik değişkenlerden ise alkol, madde ve sigara kullanımı, kullanıyorsa miktarı, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, atak sayısı, önceki yatış öyküsü, yatış sayısı, kullanmakta olduğu tedaviler, EKT öyküsü, öyküde psikotik bulgu varlığı, mevcut atak sırasındaki psikotik bulgu varlığı, ailede bipolar bozukluk öyküsü olup olmadığı, klinik değerlendirme ölçek puanları (Young Mani, HAM-D, KGiÖ) ile Comet Assay analizi ile DNA hasarı , oksidatif metabolizma değerleri (TAS, TOS, OSI), DNA onarım genleri (OGG1, NEIL1) gen ekspresyon düzeyleri araştırılmıştır.

Gruplara ait sosyodemografik veriler incelendiğinde; hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi, eğitim düzeyi, yaşanılan bölge açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken; medeni durum, çalışma durumu, aylık gelir ve ailede bipolar bozukluk öyküsü açısından anlamlı farklılık olduğu görülmektedir (Tablo 6).

Tablo 6:Grupların Sosyodemografik Özellikleri

| | | Bipolar Bozukluk Grubu | | | | p |
|----------------------------|-----------------------|------------------------|--------------|---------------|--------------|--------|
| | | Kontrol Grubu | Manik | Depresif | Ötimik | |
| Yaş | | 36,67 ± 6,8 | 33,5 ± 10,18 | 39,27 ± 11,14 | 34,57 ± 10,8 | 0,12* |
| Cinsiyet | <i>Erkek</i> | 13 (%43,3) | 13 (%43,3) | 10 (%33,3) | 15 (%50) | 0,628* |
| | <i>Kadın</i> | 17 (%56,7) | 17 (%56,7) | 20 (%66,7) | 15 (%50) | |
| Vücut Kütle İndeksi | | 28,21 ± 5,46 | 27,82 ± 5,54 | 30,21 ± 4,96 | 29,22 ± 4,28 | 0,155* |
| Medeni Hal | <i>Evlü</i> | 23 (%76,7) | 15 (%50) | 17 (%56,7) | 12 (%40) | 0,020* |
| | <i>Bekar</i> | 7 (%23,3) | 9 (%30) | 7 (%23,3) | 15 (%50) | |
| | <i>Boşanmış</i> | 0 (%0) | 6 (%20) | 6 (%20) | 3 (%10) | |
| Eğitim Düzeyi | <i>İlkokul</i> | 5 (%16,7) | 8 (%26,7) | 8 (%26,7) | 7 (%23,3) | 0,068* |
| | <i>Ortaokul</i> | 0 (%0) | 1 (%3,3) | 5 (%16,7) | 2 (%6,7) | |
| | <i>Lise</i> | 7 (%23,3) | 13 (%43,3) | 9 (%30) | 8 (%26,7) | |
| | <i>Üniversite</i> | 18 (%60) | 8 (%26,7) | 8 (%26,7) | 13 (%43,3) | |
| Çalışma Durumu | <i>Çalışıyor</i> | 28 (%93,3) | 11 (%36,7) | 12 (%40) | 14 (%46,7) | 0,000* |
| | <i>Çalışmıyor</i> | 2 (%6,7) | 19 (%63,3) | 18 (%60) | 16 (%53,3) | |
| Aylık Gelir | <i>Asgari ve altı</i> | 2 (%6,7) | 9 (%30) | 10 (%33,3) | 6 (%20) | ,055* |
| | <i>Asgari-2500 TL</i> | 12 (%40) | 15 (%50) | 13 (%43,3) | 14 (%46,7) | |
| | <i>2500 TL üstü</i> | 16 (%53,3) | 6 (%20) | 7 (%23,3) | 10 (%33,3) | |
| Yaşadığı Bölge | <i>Kentsel</i> | 28 (%93,3) | 27 (%90) | 29 (%96,7) | 26 (%86,7) | ,536* |
| | <i>Kırsal</i> | 2 (%6,7) | 3 (%10) | 1 (%3,3) | 4 (%13,3) | |
| Ailede BB Öyküsü | <i>Var</i> | 1 (%3,3) | 8 (%26,7) | 9 (%30) | 9 (%30) | ,036* |
| | <i>Yok</i> | 29 (%96,7) | 22 (%73,3) | 21 (%70) | 21 (%70) | |

*ki kare testi kullanılmıştır.

Bipolar bozukluk grubunda bekar ve boşanmış olanların sayısının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu saptanmıştır (p=0,020) . Bipolar bozukluk grubundaki hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek oranda çalışmıyor oldukları tespit edilmiştir (p=0,000) . Kontrol grubunun gelir düzeyi BB grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,055) .

Ailede BB hastalık öyküsünün hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,036)

Grupların alkol, sigara, madde kullanım alışkanlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 7).

Tablo 7:Grupların alkol, sigara ve madde kullanımının alışkanlıkları ile ilgili bilgiler

| | | Bipolar Bozukluk Grubu | | | | |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------|---------------|------|
| | | Kontrol | Manik | Depresif | Ötimik | |
| Alkol kullanım sıklığı | <i>Hiç</i> | 21 (%70) | 23 (%76,7) | 24 (%80) | 25 (%83,3) | ,424 |
| | <i>Nadiren</i> | 6 (%20) | 5 (%16,7) | 6 (%20) | 3 (%10) | |
| | <i>Haftada 1-2 ve sık</i> | 3 (%10) | 2 (%6,7) | 0 (%0) | 2 (%6,7) | |
| Sigara (paket yıl) | | 28,21 ± 5,46 | 27,82 ± 5,54 | 30,21 ± 4,96 | 29,22 ± 4,28 | ,278 |
| Madde öyküsü | <i>Yok</i> | 30 (%100) | 26 (%86,7) | 30 (%100) | 27 (%90) | ,175 |
| | <i>Var</i> | 0 (%0) | 4 (%13,4) | 0 (%0) | 3 (%10) | |

*Ki kare testi kullanılmıştır

Hasta grubunda hastalığa ait özelliklerle ilgili bilgiler tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8:Hasta Grubunda Hastalığa Ait Özellikler

| | | Manik | Depresif | Ötimik | |
|--|---------------|--------------|-----------------|---------------|-------|
| Hastalık Süresi (yıl) | <i><1</i> | 5 (%16,7) | 1 (%3,3) | 1 (%3,3) | 0,367 |
| | <i>1-5</i> | 6 (%20) | 5 (%16,7) | 6 (%20) | |
| | <i>5-10</i> | 9 (%30) | 7 (%23,3) | 9 (%30) | |
| | <i>>11</i> | 10 (%33,3) | 17 (%56,7) | 14 (%46,7) | |
| Yatış Öyküsü | <i>Var</i> | 30(%100) | 26 (%86,7) | 25 (%83,3) | 0,019 |
| | <i>Yok</i> | 0 (%0) | 4 (%13,3) | 5 (%16,7) | |
| Yatış Miktarı | <i>0</i> | 0 (%0) | 4 (%13,3) | 5 (%16,7) | 0,267 |
| | <i>1</i> | 7 (%23,3) | 6 (%20) | 7 (%23,3) | |
| | <i>1-5</i> | 18 (%60) | 16 (%53,3) | 16 (%53,3) | |
| | <i>6-10</i> | 4 (%13,3) | 3 (%10) | 2 (%6,7) | |
| | <i>≥11</i> | 1 (%3,3) | 1 (%3,3) | 0 (%0) | |
| EKT Öyküsü | <i>Var</i> | 9 (%30) | 10 (%33,3) | 5 (%16,7) | 0,303 |
| | <i>Yok</i> | 21 (%70) | 20 (%66,7) | 25 (%83,3) | |
| Psikotik Öykü | <i>Var</i> | 24 (%80) | 22 (%73,3) | 23 (%76,7) | 0,830 |
| | <i>Yok</i> | 6 (%20) | 8 (%26,7) | 7 (%23,3) | |
| Atakta Psikotik Semptom Varlığı | <i>Var</i> | 19 (%63,3) | 3 (%10) | - | 0,000 |
| | <i>Yok</i> | 11 (%36,7) | 27 (%90) | - | |

*Ki kare testi kullanılmıştır

Her üç grupta da 10 yıldan uzun süredir bipolar bozukluk tanısı olanların sayısı daha fazla idi. Hasta grubunun %90’ında (n=81) yatarak tedavi öyküsü mevcuttu. Yatış öyküsü anlamlı olarak manik grupta, depresif ve ötimik gruba kıyasla daha fazla idi (p=0,019). Her üç grupta da 1-5 kez yatış öyküsü olanlar çoğunlukta idi. Hastalık öyküsü incelendiğinde hasta grubunun %76,6’ sında (n=6) psikotik bulguların eşlik

ettiği bir atağının mevcut olduğu belirlendi. Manik grupta depresif gruba oranla mevcut atağı sırasında psikotik bulguları olan birey sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı ($p=0,00$).

Hastaların ilaç kullanımları incelendiğinde;

Manik grubun % 6,7' sinin ($n=2$), % 80' inin ($n=24$) duygudurum düzenleyici ve antipsikotik, % 13,3' ünün ($n=4$) 2 duygudurum düzenleyici ve antipsikotik kullanmakta olduğu,

Depresif grubun % 23,3' ünün ($n=7$) duygudurum düzenleyici ve antipsikotik, % 23,3' ünün ($n=7$) 2 duygudurum düzenleyici ve antipsikotik, % 3,3' ünün ($n=1$) antipsikotik ve SSRI, % 23,3' ünün ($n=7$) duygudurum düzenleyici, antipsikotik ve SSRI, % 26,7' sinin ($n=8$) 2 duygudurum düzenleyici, antipsikotik ve SSRI kullanmakta olduğu,

Ötimik grubun ise % 13,3' ünün ($n=4$) duygudurum düzenleyici, % 66,7' sinin ($n=20$) duygudurum düzenleyici ve antipsikotik, % 6,7' sinin ($n=2$) duygudurum düzenleyici, antipsikotik ve SSRI, % 13,3' ünün ($n=4$) 2 duygudurum düzenleyici ve antipsikotik kullanmakta olduğu tespit edildi.

Manik grubun % 30' unda ($n=9$), depresif grubun % 33,3' ünde ($n=10$), ötimik grubun % 16,7 ' sinde ($n=5$) EKT öyküsü olduğu belirlenmiştir.

Manik atak tanılı grubun ortalama Young Mani Ölçeği puanı $32,3 \pm 8,02$ iken depresif atak tanılı grubun ortalama Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanı $17,97 \pm 3,02$ olarak hesaplanmıştır

Grupların Comet Assay analizi sonuçları tablo 9'te gösterilmiştir.

Tablo 9: Grupların Comet Assay analizi sonuçları

| | Bipolar Bozukluk Grubu | | | | <i>p</i> |
|------------------------------|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Kontrol Grubu | Manik | Depresif | Ötimik | |
| Baş Uzunluğu (BU) | 72,17 ± 11,92 | 77,02 ± 17,2 | 70,78 ± 15,31 | 70,99 ± 12,72 | 0,022* |
| Kuyruk Uzunluğu (KU) | 73,59 ± 22,74 | 71,94 ± 25,95 | 67,57 ± 23,72 | 93,54 ± 31,53 | 0,000* |
| Baş Yoğunluğu (BY) | 78,14 ± 14,72 | 78,22 ± 9,33 | 77,97 ± 6,38 | 76,2 ± 11,3 | 0,723* |
| Kuyruk Yoğunluğu (KY) | 21,77 ± 14,68 | 21,78 ± 9,33 | 22,03 ± 6,38 | 23,66 ± 11,39 | 0,693* |
| Kuyruk Momenti (KM) | 11,11 ± 9,28 | 8,6 ± 5,28 | 7,74 ± 3,5 | 13,07 ± 8,49 | 0,04* |

*Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Manik, depresif, ötimik ve kontrol grubu comet assay analizi sonuçları açısından karşılaştırıldığında; baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Baş uzunluğundaki farklılığın araştırıldığı Kruskal-Wallis Testinde bu farkın manik-ötimik gruplardan kaynaklandığı bulundu ($p=0,028$). Bu parametreye göre manik atak grubunda DNA hasarı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Kuyruk uzunluğundaki farklılık ise Kruskal-Wallis testine göre ötimik gruptan kaynaklanmaktadır (p değerleri ötimik-kontrol için 0,022; ötimik-manik için 0,007; ötimik-depresif için 0,000 olarak hesaplanmıştır). Bu parametreye göre ötimik grupta DNA hasarı diğer gruplara göre daha yüksektir. Kuyruk momenti değerindeki farklılık ise Kruskal-Wallis testine göre ötimik-depresif gruplar arası farklılığa bağlıdır ($p=0,042$). Ötimik grupta DNA hasar daha fazla bulunmuştur.

Manik grupta Comet Assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10:Manik grupta Comet Assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu

| | | BU | KU | BY | KY | KM | Yaş | VKİ | Sigara miktarı | Atak sayısı | Young Mani | KGiÖ |
|----------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|-------------|---------------|---------------|
| BU | p | - | 0,000* | 0,665 | 0,665 | 0,132 | 0,574 | 0,727 | 0,218 | 0,618 | 0,365 | 0,224 |
| | r | - | 0,630 | 0,082 | -0,082 | 0,281 | -0,107 | 0,670 | 0,315 | 0,095 | -0,172 | 0,229 |
| KU | p | 0,000* | - | 0,077 | 0,077 | 0,000* | 0,825 | 0,184 | 0,379 | 0,510 | 0,862 | 0,041 |
| | r | 0,630 | - | -0,328 | 0,328 | 0,836 | -0,042 | 0,249 | 0,228 | 0,125 | -0,032 | 0,375 |
| BY | p | 0,665 | 0,077 | - | - | 0,000* | 0,306 | 0,125 | 0,909 | 0,062 | 0,811 | 0,229 |
| | r | 0,082 | -0,328 | - | - | -0,656 | -0,193 | -0,286 | 0,030 | -0,345 | 0,045 | -0,226 |
| KY | p | 0,665 | 0,077 | - | - | 0,000* | 0,306 | 0,125 | 0,909 | 0,062 | 0,811 | 0,229 |
| | r | -0,082 | 0,328 | - | - | 0,656 | 0,193 | 0,286 | -0,030 | 0,345 | -0,045 | 0,226 |
| KM | p | 0,132 | 0,000* | 0,000* | 0,000* | - | 0,890 | 0,046* | 0,968 | 0,228 | 0,088 | 0,039* |
| | r | 0,281 | 0,836 | -0,656 | 0,656 | - | 0,026 | 0,367 | -0,010 | 0,227 | 0,317 | 0,378 |
| Yaş | p | 0,574 | 0,825 | 0,306 | 0,306 | 0,890 | - | 0,874 | 0,000* | 0,086 | 0,156 | 0,111 |
| | r | -0,107 | -0,042 | -0,193 | 0,193 | 0,026 | - | 0,030 | 0,860 | 0,319 | 0,266 | 0,297 |
| VKİ | p | 0,727 | 0,184 | 0,125 | 0,125 | 0,046* | 0,874 | - | 0,464 | 0,578 | 0,499 | 0,345 |
| | r | 0,670 | 0,249 | -0,286 | 0,286 | 0,367 | 0,030 | - | -0,190 | 0,106 | -0,128 | 0,179 |
| Sigara miktarı | p | 0,218 | 0,379 | 0,909 | 0,909 | 0,968 | 0,000* | 0,464 | - | 0,972 | 0,498 | 0,123 |
| | r | 0,315 | 0,228 | 0,030 | -0,030 | -0,010 | 0,860 | -0,190 | - | -0,009 | 0,177 | 0,389 |
| Atak sayısı | p | 0,618 | 0,510 | 0,062 | 0,062 | 0,228 | 0,086 | 0,578 | 0,972 | - | 0,648 | 0,299 |
| | r | 0,095 | 0,125 | -0,345 | 0,345 | 0,227 | 0,319 | 0,106 | -0,009 | - | -0,087 | 0,196 |
| Young Mani | p | 0,365 | 0,862 | 0,811 | 0,811 | 0,088 | 0,156 | 0,499 | 0,498 | 0,648 | - | 0,001* |
| | r | -0,172 | -0,032 | 0,045 | -0,045 | 0,317 | 0,266 | -0,128 | 0,177 | -0,087 | - | 0,558 |
| KGİÖ | p | 0,224 | 0,041 | 0,229 | 0,229 | 0,039* | 0,111 | 0,345 | 0,123 | 0,299 | 0,001* | - |
| | r | 0,229 | 0,375 | -0,226 | 0,226 | 0,378 | 0,297 | 0,179 | 0,389 | 0,196 | 0,558 | - |

*Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

Manik grupta yapılan korelasyon analizlerinde kuyruk momenti ile vücut kütle indeksi ve KGİÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p=0,046; r=0,367, p=0,039, r=0,378).

Depresif grupta Comet Assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 11: Depresif grupta Comet Assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu

| | | BU | KU | BY | KY | KM | Yaş | VKİ | Sigara miktarı | Atak sayısı | HAMD | KGİÖ |
|----------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| BU | p | - | 0,000* | 0,457 | 0,457 | 0,018* | 0,201 | 0,667 | 0,436 | 0,906 | 0,048* | 0,069 |
| | r | - | 0,850 | 0,141 | -0,141 | 0,430 | -0,240 | 0,082 | -0,249 | -0,022 | -0,365 | -0,336 |
| KU | p | 0,000* | - | 0,950 | 0,950 | 0,000* | 0,092 | 0,908 | 0,047 | 0,795 | 0,075 | 0,247 |
| | r | 0,850 | - | -0,012 | 0,012 | 0,656 | -0,313 | 0,022 | -0,581 | 0,049 | -0,330 | -0,218 |
| BY | p | 0,457 | 0,950 | - | - | 0,001* | 0,034 | 0,159 | 0,795 | 0,034* | 0,384 | 0,017* |
| | r | 0,141 | -0,012 | - | - | -0,567 | -0,388 | 0,364 | 0,084 | -0,388 | -0,165 | -0,433 |
| KY | p | 0,457 | 0,950 | - | - | 0,001* | 0,976 | 0,159 | 0,795 | 0,379 | 0,384 | 0,017* |
| | r | -0,141 | 0,012 | - | - | 0,567 | -0,006 | -0,264 | -0,084 | -0,166 | 0,165 | 0,433 |
| KM | p | 0,018* | 0,000* | 0,001* | 0,001* | - | 0,0181 | 0,224 | 0,022* | 0,570 | 0,543 | 0,164 |
| | r | 0,430 | 0,656 | -0,567 | 0,567 | - | -0,251 | -0,229 | -0,651 | -0,108 | -0,116 | 0,261 |
| Yaş | p | 0,201 | 0,092 | 0,034 | 0,976 | 0,0181 | - | 0,219 | 0,075 | 0,001* | 0,434 | 0,197 |
| | r | -0,240 | -0,313 | -0,388 | -0,006 | -0,251 | - | 0,231 | 0,532 | 0,579 | 0,148 | 0,247 |
| VKİ | p | 0,667 | 0,908 | 0,159 | 0,159 | 0,224 | 0,219 | - | 0,594 | 0,214 | 0,787 | 0,928 |
| | r | 0,082 | 0,022 | 0,364 | -0,264 | -0,229 | 0,231 | - | -0,172 | 0,234 | -0,051 | -0,017 |
| Sigara miktarı | p | 0,436 | 0,047* | 0,795 | 0,795 | 0,022* | 0,075 | 0,594 | - | 0,737 | 0,169 | 0,324 |
| | r | -0,249 | -0,581 | 0,084 | -0,084 | -0,651 | 0,532 | -0,172 | - | -0,109 | 0,424 | 0,312 |
| Atak sayısı | p | 0,906 | 0,795 | 0,034* | 0,379 | 0,570 | 0,001* | 0,214 | 0,737 | - | 0,600 | 0,790 |
| | r | -0,022 | 0,049 | -0,388 | -0,166 | -0,108 | 0,579 | 0,234 | -0,109 | - | 0,100 | -0,061 |
| HAMD | p | 0,048* | 0,075 | 0,384 | 0,384 | 0,543 | 0,434 | 0,787 | 0,169 | 0,600 | - | 0,000* |
| | r | -0,365 | -0,330 | -0,165 | 0,165 | -0,116 | 0,148 | -0,051 | 0,424 | 0,100 | - | 0,619 |
| KGİÖ | p | 0,069 | 0,247 | 0,017* | 0,017* | 0,164 | 0,197 | 0,928 | 0,324 | 0,790 | 0,000* | - |
| | r | -0,336 | -0,218 | -0,433 | 0,433 | 0,261 | 0,247 | -0,017 | 0,312 | -0,061 | 0,619 | - |

*Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

Depresif grupta yapılan korelasyon analizlerinde CGİ sonuçlarının BY ile negatif, KY ile pozitif yönde orta düzeyde korele olduğu saptanmıştır (sırayla p=0,017, r=-0,433; p=0,034, r=0,388). BY ile atak sayısı arasında negatif yönde, orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (p=0,034, r=-0,388). Sigara miktarı ile KM ve KU arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon saptanmıştır (sırayla p=0,022, r=-0,651; p=0,047, r=-0,581). HAM-D ölçeği sonuçları ile BU arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (p=0,048; r=-0,365).

Ötimik grupta Comet Assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu tablo 12' de gösterilmiştir.

Tablo 12:Ötimik grupta Comet Assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu

| | | BU | KU | BY | KY | KM | Yaş | VKİ | Sigara miktarı | Atak sayısı |
|-----------------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------|--------------------|
| BU | p | - | 0,716 | 0,032* | 0,028* | 0,369 | 0,057 | 0,821 | 0,091 | 0,060 |
| | r | - | 0,069 | 0,391 | -0,400 | -0,170 | 0,351 | -0,043 | 0,410 | 0,347 |
| KU | p | 0,716 | - | 0,000* | 0,000* | 0,000* | 0,798 | 0,153 | 0,507 | 0,349 |
| | r | 0,069 | - | -0,781 | 0,778 | 0,927 | -0,049 | -0,267 | -0,167 | 0,177 |
| BY | p | 0,032* | 0,000* | - | 0,000* | 0,000* | 0,806 | 0,475 | 0,289 | 0,110 |
| | r | 0,391 | -0,781 | - | -0,792 | -0,903 | 0,047 | 0,136 | 0,265 | 0,298 |
| KY | p | 0,028* | 0,000* | 0,000* | - | 0,000* | 0,929 | 0,688 | 0,325 | 0,497 |
| | r | -0,400 | 0,778 | -0,792 | - | 0,896 | -0,017 | -0,077 | -0,246 | 0,129 |
| KM | p | 0,369 | 0,000* | 0,000* | 0,000* | - | 0,819 | 0,136 | 0,327 | 0,497 |
| | r | -0,170 | 0,927 | -0,903 | 0,896 | - | -0,44 | -0,277 | -0,245 | 0,129 |
| Yaş | p | 0,057 | 0,798 | 0,806 | 0,929 | 0,819 | - | 0,017* | 0,003* | 0,012* |
| | r | 0,351 | -0,049 | 0,047 | -0,017 | -0,44 | - | 0,431 | 0,661 | 0,452 |
| VKİ | p | 0,821 | 0,153 | 0,475 | 0,688 | 0,136 | 0,017* | - | 0,186 | 0,969 |
| | r | -0,043 | -0,267 | 0,136 | -0,077 | -0,277 | 0,431 | - | 0,325 | 0,007 |
| Sigara miktarı | p | 0,091 | 0,507 | 0,289 | 0,325 | 0,327 | 0,003* | 0,186 | - | 0,701 |
| | r | 0,410 | -0,167 | 0,265 | -0,246 | -0,245 | 0,661 | 0,325 | - | 0,097 |
| Atak sayısı | p | 0,060 | 0,349 | 0,110 | 0,497 | 0,497 | 0,012* | 0,969 | 0,701 | - |
| | r | 0,347 | 0,177 | 0,298 | 0,129 | 0,129 | 0,452 | 0,007 | 0,097 | - |

*Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

Ötimik grupta yapılan korelasyon analizlerinde comet assay analizi sonuçları ile sosyodemografik veriler arasında korelasyon saptanmamıştır.

Kontrol grubunda Comet Assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu tablo 13' de gösterilmiştir.

Tablo 13: Kontrol grubunda Comet Assay analizi sonuçları ile sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonu

| | | BU | KU | BY | KY | KM | Yaş | VKİ | Sigara miktarı |
|----------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| BU | p | - | 0,173 | 0,007* | 0,007* | 0,014* | 0,004* | 0,036* | 0,092 |
| | r | - | -0,256 | 0,480 | -0,480 | -0,445 | 0,505 | 0,384 | 0,467 |
| KU | p | 0,173 | - | 0,000* | 0,000* | 0,000* | 0,084 | 0,178 | 0,141 |
| | r | -0,256 | - | -0,885 | 0,885 | 0,935 | -0,320 | -0,253 | -0,414 |
| BY | p | 0,007* | 0,000* | - | - | 0,000* | 0,016* | 0,049* | 0,092 |
| | r | 0,480 | -0,885 | - | - | -0,945 | 0,436 | 0,363 | 0,467 |
| KY | p | 0,007* | 0,000* | - | - | 0,000* | 0,016* | 0,049* | 0,092 |
| | r | -0,480 | 0,885 | - | - | 0,945 | -0,436 | -0,363 | -0,467 |
| KM | p | 0,014* | 0,000* | 0,000* | 0,000* | - | 0,013* | 0,144 | 0,134 |
| | r | -0,445 | 0,935 | -0,945 | 0,945 | - | -0,452 | -0,273 | -0,421 |
| Yaş | p | 0,004 | 0,084 | 0,016 | 0,016* | 0,016 | - | 0,438 | 0,003* |
| | r | 0,505 | -0,320 | 0,436 | 0,436 | -0,436 | - | 0,147 | 0,731 |
| VKİ | p | 0,036* | 0,178 | 0,049* | 0,049* | 0,144 | 0,438 | - | 0,178 |
| | r | 0,384 | -0,253 | 0,363 | -0,363 | -0,273 | 0,147 | - | 0,361 |
| Sigara miktarı | p | 0,092 | 0,141 | 0,092 | 0,092 | 0,134 | 0,003* | 0,178 | - |
| | r | 0,467 | -0,414 | 0,467 | -0,467 | -0,421 | 0,731 | 0,361 | - |

*Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

Kontrol grubunda uygulanan korelasyon analizlerinde yaşın BU ve BY ile istatistiksel olarak anlamlı olarak pozitif yönde ve orta düzeyde korele olduğu saptanmıştır (sırayla p=0,004, r=0,505; p=0,016, r=0,436). Bu grupta yaş KY ve KM ile istatistiksel olarak anlamlı olarak negatif yönde ve orta düzeyde koreledir (sırayla p=0,016, r=-0,436; p=0,013, r=-0,452). Vücut kütle indeksi ile BU ve BY arasında pozitif yönde orta düzeyde, KY arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırayla p=0,036, r=0,384; p=0,049, r=-0,363; p=0,049, r=-0,363).

Her bir grup içerisindeki kadın ve erkeklerin DNA hasarı Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldığında manik, depresif ve ötimik grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, kontrol grubunda kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, baş yoğunluğu kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (sırayla p=0,015, p=0,020, p=0,009, p=0,020). Baş uzunluğu için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,711). Kontrol grubu için DNA hasarı erkeklerde fazla bulunmuştur.

Kontrol grubunun cinsiyetler açısından Comet Assay analizi sonuçları tablo 14’ de gösterilmiştir.

Tablo 14: Kontrol grubunun cinsiyetler açısından Comet Assay analizi sonuçları

| | Kontrol Grubu | | |
|-----------------------|---------------|-------------|---------------|
| | Kadın | Erkek | <i>p</i> |
| Baş Uzunluğu (BU) | 74,54±11,61 | 69,06±12,04 | 0,217* |
| Kuyruk Uzunluğu (KU) | 65,26±20,01 | 84,48±22,11 | 0,015* |
| Baş Yoğunluğu (BY) | 82,72±15,34 | 72,14±11,90 | 0,020* |
| Kuyruk Yoğunluğu (KY) | 17,24±15,33 | 27,71±11,85 | 0,020* |
| Kuyruk Momenti (KM) | 8,19±9,52 | 14,93±7,71 | 0,009* |

*Mann-Whitney testi kullanılmıştır.

Grupların oksidatif süreç analizlerinde TOS, TAS, OSİ değerleri Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15: Grupların TOS, TAS, OSİ Değerlerinin karşılaştırılması

| | Kontrol | Bipolar Bozukluk | | | <i>p</i> |
|-----|-------------|------------------|-------------|-------------|--------------|
| | | Manik | Depresif | Ötimik | |
| TOS | 9,73 ± 1,95 | 3,94 ± 2,86 | 2,84 ± 1,53 | 2,96 ± 1,4 | 0,000 |
| TAS | 1,15 ± 0,34 | 1,6 ± 0,25 | 1,6 ± 0,25 | 1,68 ± 0,29 | 0,000 |
| OSİ | 0,96 ± 0,45 | 0,25 ± 0,19 | 0,17 ± 0,07 | 0,18 ± 0,08 | 0,000 |

*Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Oksidatif süreç parametreleri açısından kontrol grubu, manik, depresif ve ötimik grup karşılaştırıldığında TAS, TOS ve OSİ değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Gruplar arası oluşan anlamlı farklılığın araştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanılmış ve TOS, TAS ve OSİ değerlerindeki farklılığın, kontrol grubu ile her üç grup arasında olduğu bulunmuştur (p=0,00; p=0,00; p=0,00). Kontrol grubunda diğer üç gruba göre TOS ve OSİ fazla iken, TAS değerleri daha düşük bulunmuştur.

TOS, TAS ve OSİ değerlerinin sosyodemografik ve hastalıkla ilgili verilerin korelasyonları incelendiğinde manik, depresif ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilmezken ötimik grupta OSİ ve TOS sonuçlarının atak sayısı ile

negatif yönde orta düzeyde korele olduğu bulunmuştur (sırayla p=0,013, r=-0,449; p=0,03, r=-0,397)

Ötimik grupta oksidatif süreç parametreleri ile sosyodemografik ve hastalık ile ilgili verilerin korelasyonları tablo 16' da gösterilmiştir.

Tablo 16:Ötimik grupta oksidatif süreç parametreleri ile sosyodemografik ve hastalık ile ilgili verilerin korelasyonları

| | | TOS | TAS | OSİ | Yaş | VKİ | Atak sayısı | Sigara miktarı |
|----------------|---|---------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| TOS | p | - | 0,622 | 0,000* | 0,634 | 0,481 | 0,030 | 0,969 |
| | r | - | 0,094 | 0,859 | 0,091 | 0,134 | -0,397 | 0,010 |
| TAS | p | 0,622 | - | 0,258 | 0,266 | 0,200 | 0,131 | 0,744 |
| | r | 0,094 | - | -0,213 | 0,210 | 0,241 | 0,282 | -0,083 |
| OSİ | p | 0,000* | 0,258 | - | 0,811 | 0,910 | 0,013* | 0,845 |
| | r | 0,859 | -0,213 | - | -0,045 | -0,022 | -0,449 | 0,050 |
| Yaş | p | 0,634 | 0,266 | 0,811 | - | 0,017* | 0,012* | 0,003* |
| | r | 0,091 | 0,210 | -0,045 | - | 0,431 | 0,452 | 0,661 |
| VKİ | p | 0,481 | 0,200 | 0,910 | 0,017* | - | 0,969 | 0,188 |
| | r | 0,134 | 0,241 | -0,022 | 0,431 | - | 0,007 | 0,325 |
| Atak sayısı | p | 0,030 | 0,131 | 0,013* | 0,012* | 0,969 | - | 0,701 |
| | r | -0,397 | 0,282 | -0,449 | 0,452 | 0,007 | - | 0,097 |
| Sigara miktarı | p | 0,969 | 0,744 | 0,845 | 0,003* | 0,188 | 0,701 | - |
| | r | 0,010 | -0,083 | 0,050 | 0,661 | 0,325 | 0,097 | - |

*Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır

DNA onarım genleri olan OGG1 ve NEIL1 ekspresyon düzeyleri incelenmiş ve tablo 6'da gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde kontrol grubu ile depresif grup arasında NEIL1 ekspresyonları açısından anlamlı farklılık saptanmıştır, kontrol grubu ile ötimik grup arası farklılık ise istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulunmuştur (Tablo 17)

Tablo 17:: DNA Onarım Genlerinden OGG1 ve NEIL1 Ekspresyon Düzeyleri

| | Manik | Depresif | Ötimik | Kontrol |
|---------------------|------------|-------------|------------|------------|
| OGG1 (Ortalama+SS) | 28,18±3,55 | 29,29±2,89 | 30,52±2,25 | 27,71±4,19 |
| NEIL1 (Ortalama+SS) | 28,25±2,86 | 27,07±3,32* | 27,97±3,59 | 34,91±2,54 |

Tablo 18:OGG1 ve NEIL1 Gen Ekspresyon Düzeylerinin Hasta Grupları ile Kontrol Grubu Arası Analizi (p değerleri. p<0,05 anlamlıdır.)

| <i>p</i> | Manik-Kontrol | Depresif-Kontrol | Ötimik-Kontrol |
|----------|---------------|------------------|----------------|
| OGG1 | 0,675 | 0,175 | 0,161 |
| NEIL1 | 0,127 | 0,011* | 0,084 |

Student's t test testi uygulanmıştır.

Comet Assay analizi sonuçları, TAS, TOS, OSİ değerleri ve OGG1, NEIL1 gen ekspresyon düzeylerinin birbirleriyle korelasyonları incelenmiştir.

Manik grupta ve ötimik grupta istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilmemiştir.

Depresif grupta Comet Assay analizi sonuçları, TAS, TOS, OSİ değerleri ve OGG1, NEIL1 gen ekspresyon düzeylerinin birbirleriyle korelasyonları tablo 19' da gösterilmiştir.

Tablo 19:Depresif grupta Comet Assay analizi sonuçları, TAS, TOS, OSİ değerleri ve OGG1, NEIL1 gen ekspresyon düzeylerinin birbirleriyle korelasyonları

| | | BU | KU | BY | KY | KM | TOS | TAS | OSİ | OGG1 | NEIL1 |
|-------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| BU | p | - | 0,000* | 0,457 | 0,457 | 0,018* | 0,036* | 0,149 | 0,029* | 0,015* | 0,379 |
| | r | - | 0,850 | 0,141 | -0,141 | 0,430 | 0,385 | 0,270 | 0,399 | 0,439 | 0,167 |
| KU | p | 0,000* | - | 0,950 | 0,950 | 0,000* | 0,101 | 0,261 | 0,66 | 0,84 | 0,314 |
| | r | 0,850 | - | -0,012 | 0,012 | 0,656 | 0,305 | 0,212 | 0,340 | 0,321 | 0,190 |
| BY | p | 0,457 | 0,950 | - | - | 0,001* | 0,457 | 0,420 | 0,722 | 0,822 | 0,585 |
| | r | 0,141 | -0,012 | - | - | -0,567 | -0,141 | -0,153 | -0,068 | 0,043 | -0,105 |
| KY | p | 0,457 | 0,950 | - | - | 0,001* | 0,457 | 0,420 | 0,722 | 0,822 | 0,582 |
| | r | -0,141 | 0,012 | - | - | 0,567 | 0,141 | 0,153 | 0,068 | -0,043 | 0,105 |
| KM | p | 0,018* | 0,000* | 0,001* | 0,001* | - | 0,251 | 0,669 | 0,200 | 0,136 | 0,174 |
| | r | 0,430 | 0,656 | -0,567 | 0,567 | - | 0,216 | 0,081 | 0,241 | 0,279 | 0,255 |
| TOS | p | 0,036* | 0,101 | 0,457 | 0,457 | 0,251 | - | 0,000* | 0,000* | 0,495 | 0,020* |
| | r | 0,385 | 0,305 | -0,141 | 0,141 | 0,216 | - | 0,721 | 0,931 | 0,130 | 0,421 |
| TAS | p | 0,149 | 0,261 | 0,420 | 0,420 | 0,669 | 0,000* | - | 0,007 | 0,483 | 0,822 |
| | r | 0,270 | 0,212 | -0,153 | 0,153 | 0,081 | 0,721 | - | 0,481 | -0,133 | 0,043 |
| OSİ | p | 0,029* | 0,66 | 0,722 | 0,722 | 0,200 | 0,000* | 0,007 | - | 0,174 | 0,002* |
| | r | 0,399 | 0,340 | -0,068 | 0,068 | 0,241 | 0,931 | 0,481 | - | 0,255 | 0,533 |
| OGG1 | p | 0,015* | 0,84 | 0,822 | 0,822 | 0,136 | 0,495 | 0,483 | 0,174 | - | 0,474 |
| | r | 0,439 | 0,321 | 0,043 | -0,043 | 0,279 | 0,130 | -0,133 | 0,255 | - | 0,136 |
| NEIL1 | p | 0,379 | 0,314 | 0,585 | 0,582 | 0,174 | 0,020* | 0,822 | 0,002* | 0,474 | - |
| | r | 0,167 | 0,190 | -0,105 | 0,105 | 0,255 | 0,421 | 0,043 | 0,533 | 0,136 | - |

*Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır

Depresif grupta BU ile TOS ve OSİ sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırayla p=0,036; r=0,38 ve p=0,029 ve r=0,39). BU ile OGG1 gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon olduğu saptanmıştır (p=0,015, r=0,439). Yine depresif grupta TOS ve OSİ sonuçları ile NEIL1 gen ekspresyon düzeyleri arasında Pearson korelasyon analizine göre istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,20, r=0,421; p=0,02, r=0,533).

Kontrol grubunda Comet Assay analizi sonuçları, TAS, TOS, OSİ değerleri ve OGG1, NEIL1 gen ekspresyon düzeylerinin birbirleriyle korelasyonları tablo 20' de gösterilmiştir.

Tablo 20: Kontrol grubunda Comet Assay analizi sonuçları, TAS, TOS, OSİ değerleri ve OGG1, NEIL1 gen ekspresyon düzeylerinin birbirleriyle korelasyonları

| | | BU | KU | BY | KY | KM | TOS | TAS | OSİ | OGG1 | NEIL1 |
|--------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------|---------------|
| BU | p | - | 0,173 | 0,007* | 0,007* | 0,014* | 0,331 | 0,328 | 0,147 | 0,931 | 0,006* |
| | r | - | -0,256 | 0,480 | -0,480 | -0,445 | 0,184 | -0,185 | 0,271 | 0,017 | 0,491 |
| KU | p | 0,173 | - | 0,000* | 0,000* | 0,000* | 0,783 | 0,575 | 0,902 | 0,793 | 0,969 |
| | r | -0,256 | - | -0,885 | 0,885 | 0,935 | 0,053 | 0,107 | -0,024 | -0,050 | -0,007 |
| BY | p | 0,007* | 0,000* | - | - | 0,000* | 0,830 | 0,732 | 0,915 | 0,614 | 0,534 |
| | r | 0,480 | -0,885 | - | - | -0,945 | -0,041 | -0,065 | 0,020 | 0,096 | 0,118 |
| KY | p | 0,007* | 0,000* | - | - | 0,000* | 0,830 | 0,732 | 0,915 | 0,614 | 0,534 |
| | r | -0,480 | 0,885 | - | - | 0,945 | 0,041 | 0,065 | -0,020 | -0,096 | -0,118 |
| KM | p | 0,014* | 0,000* | 0,000* | 0,000* | - | 0,956 | 0,369 | 0,520 | 0,801 | 0,809 |
| | r | -0,445 | 0,935 | -0,945 | 0,945 | - | -0,010 | 0,170 | -0,122 | -0,048 | -0,046 |
| TOS | p | 0,331 | 0,783 | 0,830 | 0,830 | 0,956 | - | 0,083 | 0,000* | 0,897 | 0,770 |
| | r | 0,184 | 0,053 | -0,041 | 0,041 | -0,010 | - | -0,322 | 0,686 | 0,025 | 0,056 |
| TAS | p | 0,328 | 0,575 | 0,732 | 0,732 | 0,369 | 0,083 | - | 0,000* | 0,089 | 0,191 |
| | r | -0,185 | 0,107 | -0,065 | 0,065 | 0,170 | -0,322 | - | -0,861 | 0,316 | 0,246 |
| OSİ | p | 0,147 | 0,902 | 0,915 | 0,915 | 0,520 | 0,000* | 0,000* | - | 0,301 | 0,457 |
| | r | 0,271 | -0,024 | 0,020 | -0,020 | -0,122 | 0,686 | -0,861 | - | -0,195 | -0,141 |
| OGG1 | p | 0,931 | 0,793 | 0,614 | 0,614 | 0,801 | 0,897 | 0,089 | 0,301 | - | 0,611 |
| | r | 0,017 | -0,050 | 0,096 | -0,096 | -0,048 | 0,025 | 0,316 | -0,195 | - | 0,097 |
| NEIL1 | p | 0,006* | 0,969 | 0,534 | 0,534 | 0,809 | 0,770 | 0,191 | 0,457 | 0,611 | - |
| | r | 0,491 | -0,007 | 0,118 | -0,118 | -0,046 | 0,056 | 0,246 | -0,141 | 0,097 | - |

*Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır

Kontrol grubunda BU ile NEIL1 gen ekspresyon düzeyleri arasında Pearson korelasyon analizine göre istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon olduğu saptanmıştır (p=0,006, r=0,491).

Hasta grubunda en çok kullanılan ilaçlar olan valproik asit, lityum, lamotrijin, ketiapin, olanzapin, risperidon ve aripiprazolün Comet analizi sonuçları, TAS,TOS ve OSİ değerleri ve OGG1, NEIL1 gen ekspresyon düzeyleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır.

Manik grupta valproik asit, lityum, lamotrijin, ketiapin, ve aripiprazol için denek sayıları yeterli olmadığından istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Risperidon kullanımının manik grupta kuyruk uzunluğunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırıcı etkisi olduğu bulunmuştur (p=0,048, Beta=0,364) (Tablo 21). Risperidonun TAS, TOS, OSİ ve OGG1, NEIL1 düzeylerine istatistiksel anlamlı olarak etkisi

saptanmamıştır. Olanzapin kullanımının Comet analizi sonuçları, TAS, TOS, OSİ ve OGG1, NEIL1 düzeylerine istatistiksel anlamlı olarak etkisi saptanmamıştır.

Tablo 21:: Manik grupta doğrusal regresyon analizine göre risperidonun kuyruk uzunluğuna etkisi

| | p | Beta | Güven aralığı |
|-------------------|----------|-------------|----------------------|
| Risperidon | 0,048 | 0,364 | 51,60-76,04 |

doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır

Depresif grupta valproik asit, lityum, ketipin, olanzapin, aripiprazol ve risperidon için denek sayıları yeterli olmadığından istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Lamotrijin kullanımının depresif grupta baş uzunluğu ve kuyruk uzunluğunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltıcı etkisi olduğu saptanmıştır (sırayla p=0,016, Beta= -0,438, p=0,051, Beta= -0,360) (Tablo 22 ve 23). TAS, TOS, OSİ ve OGG1, NEIL1 düzeylerine istatistiksel anlamlı olarak etkisi saptanmamıştır.

Tablo 22:Depresif grupta doğrusal regresyon analizine göre lamotrijinin baş uzunluğuna etkisi

| | p | Beta | Güven aralığı |
|-------------------|----------|-------------|----------------------|
| Lamotrijin | 0,016 | -0,438 | 69,96-84,78 |

doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır

Tablo 23:Depresif grupta doğrusal regresyon analizine göre lamotrijinin kuyruk uzunluğuna etkisi

| | p | Beta | Güven aralığı |
|-------------------|----------|-------------|----------------------|
| Lamotrijin | 0,051 | -0,360 | 64,061-87,879 |

doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır

Ötimik grupta lamotrijin, olanzapin, risperidon ve aripiprazol için denek sayıları yeterli olmadığından istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Valproik asit kullanımının ötimik grupta baş uzunluğunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltıcı etkisi olduğu bulunmuştur (p=0,031, Beta= -0,395) (Tablo 24). TAS, TOS, OSİ ve OGG1, NEIL1 düzeylerine istatistiksel anlamlı olarak etkisi saptanmamıştır. Ketiapin kullanımının ötimik grupta kuyruk uzunluğunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir (p=0,036, Beta=0,384) (Tablo25). TAS, TOS, OSİ ve OGG1, NEIL1 düzeylerine istatistiksel anlamlı olarak etkisi saptanmamıştır. Lityumun Comet analizi sonuçlarına, TAS, TOS, OSİ ve OGG1, NEIL1 düzeylerine düzeylerine istatistiksel anlamlı olarak etkisi bulunamamıştır.

Tablo 24: Ötimik grupta doğrusal regresyon analizine göre VPA'nın baş uzunluğuna etkisi

| | p | Beta | Güven aralığı |
|----------------------|----------|-------------|----------------------|
| Valproik asit | 0,031 | -0,395 | 69,87-83,39 |

doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır

Tablo 25: Ötimik grupta doğrusal regresyon analizine göre ketiapinin kuyruk uzunluğuna etkisi

| | p | Beta | Güven aralığı |
|-----------------|----------|-------------|----------------------|
| Ketiapin | 0,036 | 0,384 | 63,11-96,78 |

doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır

İn vitro analizlerle sağlıklı kontrol grubundan üçer hastanın kanı rastgele seçilmiş ve kullanılan ilaçlarla muamele edilmiştir. Bu analizde DNA hasarı saptanmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26: In vitro Analiz Sonuçları

| | BU | | KU | | BY | | KY | | KM | |
|---------------------|--------------------|---------|--------------------|---------|--------------------|---------|--------------------|---------|-------------------|---------|
| işlem öncesi | 69,0102 (±3,97) | | 61,4943 (±1,74) | | 86,1325 (±3,23) | | 13,8675 (±3,23) | | 5,7557 (±2,45) | |
| lityum | 70,3458 (±4,98) | p=0,285 | 62,6242 (±1,21) | p=0,109 | 80,5145 (±4,93) | p=0,109 | 19,4855 (±4,93) | p=0,109 | 8,7944 (±2,90) | p=0,109 |
| aripiprazol | 64,6433 (±6,74) | p=0,593 | 62,2024 (±4,88) | p=1,000 | 85,4818 (±4,40) | p=0,593 | 14,5182 (±4,40) | p=0,593 | 6,9606 (±4,34) | p=0,285 |
| ketiapin | 67,9216 (±5,37) | p=0,109 | 66,4374 (±5,85) | p=0,285 | 83,7958 (±6,78) | p=0,285 | 16,2042 (±6,78) | p=0,285 | 6,2516 (±3,08) | p=0,593 |
| VPA | 71,1702 (±9,38) | p=0,593 | 69,0699 (±3,96) | p=0,109 | 81,1028 (±9,04) | p=0,285 | 18,8972 (±9,04) | p=0,285 | 8,7158 (±5,13) | p=0,285 |
| olanzapin | 70,6472 (±6,22) | p=0,285 | 64,5896 (±2,44) | p=0,109 | 88,8096 (±2,92) | p=0,285 | 11,1904 (±2,92) | p=0,285 | 4,3656 (±1,37) | p=0,285 |
| risperidon | 72,1103 (±2,12) | p=0,109 | 66,6067 (±,91) | p=0,109 | 83,6265 (±3,52) | p=0,109 | 16,3735 (±3,52) | p=0,109 | 8,2910 (±5,95) | p=0,109 |
| lamotrijin | 67,3505 (±1,47) | p=0,285 | 65,8704 (±1,76) | p=0,109 | 81,4244 (±3,94) | p=0,109 | 18,5756 (±3,94) | p=0,109 | 9,1701 (±2,82) | p=0,109 |

TARTIŞMA

Son dönemde oksidatif stresin BB patofizyolojisinde etkili olduğuna dair bulguların artması ve bu patolojik süreçlerin mizacı, duygulanımları, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde gerçekleştiği ve mizacı düzenleyen mekanizmaların bozulmasıyla bipolar bozuklukta görülen belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bipolar bozukluklu hastalarda daha önce DNA hasarı, oksidatif stres ve tamir mekanizmalarını ayrı ayrı inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Ancak literatürde bipolar bozukluk tanılı hastaların remisyon ve atak dönemlerinde Comet Assay tekniği ile DNA hasarınının, hasarı etkileyebilecek oksidatif süreçlerin, ilaç etkilerinin ve DNA tamir mekanizmalarının birlikte değerlendirildiği tek çalışmadır.

Araştırmamızda bipolar bozukluk tanılı hastalarda bekarlık ve boşanma oranları literatürle uyumlu şekilde sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Gruplarda evlilik oranları %40 ile %56,7 arasında değişmektedir. Türkiye’de yürütülen bir araştırmada evlilik oranı %46,3 olarak saptanmıştır (166) . Birçok kronik psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi BB’da da boşanma ve başarısız evlilik oranları yüksektir. BB hastaları remisyon döneminde bile rezidu semptomlar, psikososyal ve mesleki zorluklar, finansal problemler, alkol-madde bağımlılığı riski, nöropsikolojik bozukluklar, seksüel disfonksiyon, intihar, yaşam kalitesinde düşme, yasal sorunlar ve kötü ebeveynlik becerileri gibi birçok ek olumsuz tablo ile karşı karşıyadır. Bu olumsuz faktörler eklendikçe evlilikte başarısızlığın arttığı bildirilmiştir (167). Evlilik sorumluluğuna eklenen kronik bir hastalıkla ilgilenme, daha stresli bir hayat, maddi kaygılar, güvenlikle ilgili kaygılar, damgalanma, hastalığın genetik yanı ve sonraki nesillere aktarımı riski, hastaların evlenmesini ve sürdürmesini zorlaştırıcı etkenler olabilir. Bipolar bozukluk tanılı hastalara tıbbi tedavinin yanısıra sürekli psikososyal destek sağlanmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Yine literatürle uyumlu olarak bipolar bozukluk tanılı hastalarda işsizlik oranı yüksek ve gelir durumu daha düşük olarak saptanmıştır (168). BB tanılı hastaların çoğunluğunun toplumun iş gücünü oluşturan genç-orta yaş grubunda olması, topluma getirdiği mali yükün artmasına neden olmaktadır. Bu hastaların iş bulma ve ekonomik

destek amacıyla sunulan ek hak ve hizmetlerden faydalandırılması ve teşvik edilmesi gerekmektedir.

Bipolar bozukluk hastalarında literatürle uyumlu olarak ailede BB öyküsü sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. (30). Bu sonuç literatürle de uyumlu olarak bipolar bozuklukta kalıtımın rol oynadığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda BB hasta grubunda psikotik belirti varlığı %76,6 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürde %53 olarak bildirilmiştir (169). BB için psikoz çoğu zaman şizofreniden farkı olarak mevcut atak ile uyumlu ve daha kısa süreli olma eğilimindedir. Bu çalışmada oranın daha yüksek olması çalışmaya daha çok yatan hastaların alınması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda manik atak sırasında psikotik belirtiler diğer hasta gruplarından daha yüksek oranda görülmektedir. Bir çalışmada hastalarda psikotik belirtilerin %65 oranında manik atak tablosunda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu bulgular psikotik belirtilerin mani döneminde daha sık görüldüğünü iddia eden veriler ile uyumludur (166). Aynı zamanda manik atak grubunun daha çok hastanede yattığı saptanmıştır. Manik atak döneminde hastaların, kendine ve çevreye zarar verme riski ve tedavi uyumsuzluğu nedeniyle daha çok yatış gerektirdiği görülmektedir.

Bipolar bozukluğun nörokimyasal mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Son dönemde oksidatif stresin hastalığın fizyopatolojisinde etkili olduğuna dair bulgular artış göstermektedir. Nöronal oksidatif stresin sinyal iletimi, hücresel esneklik ve yapısal plastisite üzerine olumsuz etkisi vardır ve oksidatif stres genellikle membran, protein ve genlerde lipid peroksidasyonuna neden olur. Oksidatif hasarın birikimi ile hücre ölümünün tetiklenmesi veya okside proteinlerin agregasyonu ile hücre ölümü gerçekleşir. Bu patolojik süreçlerin mizacı, duygulanımları, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde gerçekleştiği ve mizacı düzenleyen mekanizmalarda bozulma gelişip, bipolar bozuklukta görülen belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (9). Ayrıca birçok kronik hastalığın oksidatif metabolizma ve DNA hasarı ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bipolar bozukluk da ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili, kronik ve ataklarla seyreden bir hastalıktır (10). Çalışmamızın amacı bipolar bozukluk 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.

DNA Hasarı

Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı hastaların ötimik dönemde ve manik dönemde DNA hasarının arttığı Comet Assay tekniği ile tespit edilmiştir. Literatürde bipolar bozuklukta DNA hasarının arttığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Comet Assay tekniği ile yapılan ilk çalışma 2007 yılında bipolar bozukluk hastalarında periferik hücrelerde DNA hasarının arttığını göstermiştir. Fakat bu çalışmada hastalar dönemlere göre ayrılmamıştır (9). İki post mortem çalışmada anterior singulat kortekste artmış DNA fragmantasyonu; frontal korteks, hipotalamus, talamus, serebellum, pons ve medullada tek ve çift sarmal iplikçiklerde kırılmanın arttığı gösterilmiştir (170) (171). Che ve arkadaşları hipokampusta artmış RNA hasarı olduğunu göstermiştir (172). Bir çalışmada manik dönemdeki ikiz hastalarda DNA hasarı saptanmış, tedaviyle remisyona giren hastada hasarın devam ettiği bildirilmiştir (173). Farklı bir çalışmada, bipolar bozukluk için uyumsuz monozigotik ikizlerin metilasyon kalıpları ölçülmüş ve araştırılan on bölgenin dördünde farklılıklar bulunmuştur (174). Bir metaanalizde bipolar bozukluğa özđü gene has metilasyon kalıpları olduğu, kısmen hastalığın kalıtımsallığını açıklayabileceği, özellikle DNA methyltransferase 1 geninde değişiklikler saptandığı bildirilmiştir (175). Mitokondrial DNA hasarının incelendiği bir araştırma, bipolar bozukluk tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak hasar artışı olduğunu bildirmiştir (176) (37). Hayvanlarda yapılan bir çalışmada mani modeli oluşturulan ratların periferik ve hipokampal DNA'larında hasar oluştuğu bildirilmiştir (177). Oksidatif stres göstergelerinin araştırıldığı bir meta analizde DNA/RNA hasarının bipolar bozuklukta arttığı saptanmıştır (178). Bipolar bozukluk tanılı hastaların tam kan örneklerinden elde edilmiş DNA'ları incelendiğinde, 8-OHdG düzeylerinde artış olduğu görülmüştür (61). Bipolar bozuklukta dönemlere göre DNA hasarını araştıran çalışmalar incelendiğinde Tunçel ve ark. araştırmamıza benzer şekilde bipolar bozukluk hastalarının her üç döneminde de guanin oksidasyonunda artış bildirilmiştir (179). İdrarda baz hasarını araştıran bir çalışmada bipolar bozukluk hastalarının her üç dönemde de 8-hidroksi-2' -deoksiganosin (8-OHdG) seviyelerinin arttığı, dönemler arası farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (180). Yakın tarihli bir çalışmada ise yine idrarda genetik materyal hasarı araştırılmış; bipolar bozukluk

hastalarında 8-oksoG (8-oxo-7,8-dihydroguanosine) ve 8-oksodG (8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine) seviyelerinin arttığı, atak dönemlerinde bu artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (181). Lökositlerde global DNA metilasyonunun araştırıldığı bir çalışmada, bizim araştırmamızın sonuçlarından farklı olarak, ötimik hastalar ile sağlıklı kontroller arasında farklılık saptanmamış, araştırmacılar etiyolojide yer alabilecek promotor bölgelerin spesifik olarak araştırılması gerektiğini bildirmiştir (182). Lityumla remsiyonda olan bir hasta grubundan alınmış lenfosit hücrelerinde 8-OHdG düzeyinin sağlıklı kontrollerden farklılık göstermediği saptanmıştır (183). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise spesifik olarak baz hasarları araştırılmış, adenin baz hasarı açısından hasta grubuyla kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır. Timin baz hasarının manik grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir. Sitozin baz hasarı ise hasta grubta istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunurken, guanin baz hasarının depresif grupta azalmış olarak tespit edilmiştir (130).

Çalışmamızda bipolar bozukluk hastalarında ötimik dönemde bile DNA hasarının artmış olduğunun tespit edilmesi genel olarak literatürle uyumludur (61) (9). Geçmişte yapılmış bir ikiz olgu bildiriminde tedavi sonrası oksidatif stresin normaleştiği, fakat DNA hasarının düzelmediği gösterilmiştir (173). Bu sonuçlar altta yatan moleküler mekanizmalarla ilgili büyük belirsizliklere rağmen oksidatif olarak indüklenen DNA hasarının hastalığın patofizyolojisinde merkezi bir rol oynayabileceğini ve komorbiditeler ile ilişkilendirilebileceğini göstermektedir (120) (184). Bu kanıtlara ek olarak bipolar bozukluk hastalarında azalmış ortalama ömür, artmış kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, gut, kronik obstruktif akciğer hastalığı, otoimmün hastalık ve kanser riskinde artış olduğunu gösteren araştırmalar vardır (185) (186) (187) (188) (189) (190). DNA hasarındaki artışlar mutajendir, erken apoptozise, inflamasyona, merkezi sinir sisteminde nöronal ve glial hücre kaybı süreçlerine zemin hazırlayabilir, meydana gelen hücre hasarları klinik komorbidite ve mortalite artışlarında rol oynayabilir (120) (191). Farklı çalışmalar bu gözlemleri doğrulamıştır, örneğin bir çalışmada strese karşı duygusal, davranışsal, endokrin ve immünolojik tepkilerin düzenlenmesinde önemli olan medial prefrontal kortekste; paraventriküler ve supraoptik çekirdekte nöronal kayıp bildirilmiştir (192) (193). Özkıyım nedeniyle ölen bipolar depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada beynin bazı bölgelerinden izole edilen DNA'nın büyük ölçüde

etkilendiği tespit edilmiştir (170). Bir metaanalizde anterior singulat korteks hacminde azalma bildirilmiştir (194). Ayrıca bipolar bozukluk hastalarının periferik beyaz kan hücrelerinde apaptozun incelendiği bir araştırma erken apopitoziste artış olduğunu göstermiştir (195).

DNA hasarının her dönemde bulunduğuna dair bir diğer gösterge hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın sürekli aktivasyonu olabilir. Bunla ilgili bir çalışmada bipolar bozukluğun her üç evresindeki hastaların, sağlıklı kontrollerden daha yüksek kortizol seviyelerine sahip olduğu, glukokortikoidlerin hipokampus, amigdala ve prefrontal kortekste nöroplastik değişikliklere neden olabileceği, nörotransmitter sistemleri ve beyin peptidleri ile etkileşime girerek hücre hasarına neden olabileceği gösterilmiştir (187). Ayrıca hiperkortizolemi, DNA tamir mekanizmalarını olumsuz etkileyebilir; bu durum striatum, subkortikal bölgeler, amigdalada hacim değişikliklerine yol açabilir (95) (196) (197). Kronik duygudurum bozukluklarında telomer kısalmasının hızlandığı gösterilmiştir. Telomer kısalması, azalmış ömürle ilişkilidir ve oksidatif DNA hasarı ile hızlandığı bildirilmiştir. (198). Bu veriler göz önüne alındığında çalışmamızın literatürle uyumlu olduğu, bipolar bozukluk tanılı hastalar remisyonda olsalar bile DNA hasarının mevcut olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda sadece bipolar depresif grupta DNA hasarı tespit edilmemiştir. Özkıyım nedeniyle ölen bipolar depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımızdan farklı olarak talamus, frontal korteks, medulla, serebellum, temporal lob ve ponstan izole edilen DNA'nın büyük ölçüde etkilendiği tespit edilmiştir (170). Unipolar depresyonda yapılan çalışmalarda ise DNA hasarının rekürren şiddetli depresyonda, hastalık süresi uzadıkça görüldüğü bildirilmiştir (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205). DNA hasarının endojen ya da eksojen nedenlerle yeterince onarılamıyor olması ya da hücrelerin hasarlanmaya karşı dayanıksız olması, hasarlanan hücrelerin erken kaybedilmesine yol açıyor olabilir. Sağlıklı bireylere göre bipolar bozukluk hastalarının hasarlanan hücreleri daha erken kaybediliyor olabilir. Bu durum bipolar bozukluk hastalarının lökositlerinde daha az DNA hasarı saptanmasına yol açmış olabilir. Güncel yazında bipolar bozukluk hastalarının periferik hücrelerinde erken apopitoza yatkınlıkla ilgili veriler bulunmaktadır (195). Bizim çalışmamızdaki hasta gruplarının seçimi çelişkili sonuçlara yol açmış olabilir. Çalışmamızda aynı zamanda DNA onarım genlerinden NEIL1 ekspresyon düzeyi düşük saptanmıştır. DNA

hasarını onarım amacıyla eksprese edilen NEIL 1'in tükenmesi ile apoptozisin artması ve hücre ölümüne neden olması kalan dokuda DNA hasarının saptanamamış olmasına neden olduğu söylenebilir. Farklı dokularda farklı tekniklerin kullanımı da sonuçları etkileyebilir. Örneğin; serumda, idrarda ya da plazmada 8-OHdG düzeyleri ölçülerek yapılan çalışmalarda ölen hücrelerden ardakalan veya DNA onarım mekanizmalarıyla serbestleşen moleküllerin oluşturduğu hasarın ölçülebilmesi mümkündür. Bizim çalışmamızda ise yaşamı süren hücrelerdeki hasar tespit edebilmek mümkündür. Apoptoza uğrayan hücrelerin değerlendirilememesi nedeniyle yüksek DNA hasarı tespit edilememiş olabilir.

Bu çalışmada saptanan bulgulardan biri, manik atak grubunda beden kütle indeksi arttıkça DNA hasarının arttığı saptanmıştır. Bu sonuç geçmişteki araştırmalarla uyumludur. Metabolik sendrom ile lenfositlerde DNA hasarının Comet Assay tekniği ile incelendiği araştırmalarda beden kütle indeksinde artış hasarla pozitif yönde ilişkili bulunmuştur (206). Beden kütle indeksi artışı, bozulmuş glukoz toleransı, artmış bel çevresi, dislipidemi, polikistik over sendromu ile ilişkilidir (207). Bu tip hastalıkların bipolar bozukluk tanılı nüfusta daha sık görüldüğü bildirilmiştir (208). Dolayısıyla zaten DNA hasarı açısından risk altında olan BB hastalarında, bu tip komorbiditelerin erken dönemde fark edilmesi ve tedbir alınması önem taşımaktadır. Ayrıca, psikiyatrik ilaçların yan etkileri dikkate alınarak ilaçların seçiminde bu faktörlerin göz önüne alınması faydalı olacaktır.

Bizim çalışmamızda depresif grupta sigara kullanım miktarının DNA hasarı ile negatif korele olduğu saptanmıştır. Bu sonuç literatürle uyumsuzdur (209) (210). Kansere ilişkisi birçok kez gösterilmiş sigara kullanımının DNA hasarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (211). Bu sonuç, hasta sayısının yetersizliği veya grup seçiminden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda erkeklerde DNA hasarı, kadınlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu sonucun literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Menopoz öncesi kadınlarda 8-OHdG seviyelerinin erkeklerden düşük olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Menopoz sonrası bu farklılığın ortadan kalktığı belirtilerek östrojenin koruyucu etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür (212) (213). Sağlıklı kontrollerde saptanan diğer bir veri DNA hasarı arttıkça onarım genlerinden NEIL1'in

ekspresyon düzeylerinin artmasıdır. DNA hasarına yanıt olarak telafi edici mekanizmaların devreye girdiği söylenebilir.

Duygudurum düzenleyici ilaçların nöroprotektif olduğu ve oksidatif DNA hasarını azalttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (120) (214). Aynı zamanda antidepresan tedavilerin oksidan seviyelerinde azalmaya sebep olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (215) (216). Bizim çalışmamızda da özellikle atak (manik, depresif) döneminde daha yüksek dozlarda ilaç kullanıyor olmaları ve antidepresan tedavi almaları depresif grupta oksidatif DNA hasarı saptanmamasına yol açmış olabilir.

Periferik hücrelerde Comet Assay tekniği ile gösterilen DNA hasarının birçok kronik hastalıkta da mevcut olduğu bilinmektedir (153) (217) (154) (218) (156) (219) (157). Hastalıklar dışında hava kirliliği, sigara, egzersiz, diyet, güneş ışığı, enfeksiyonlar, mevsim ve meslek gibi durumlar da Comet Assay ile tespit edilen DNA hasarını etkileyebilir (147) (220). Çalışmamızda ek hastalığı olan bireyler dışlanmış, sigara kullanım miktarları açısından hasta grupları eşleştirilmiş ve örnekler karanlık ortamda çalışılmış olsa da diyet, egzersiz durumu gibi kontrol edilmesi mümkün olmayan faktörlerin etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Oksidatif Metabolizma

Nükleik asitte oluşan hasarların en önemli sebeplerinden biri de oksidatif streştir (179). Bu nedenle çalışmamızda hasta gruplarında ve kontrol grubunda TOS, TAS ve OSİ değerleri hesaplanmıştır. Hasta gruplarında TOS ve OSİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunurken, TAS değerleri yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürle kısmen uyumludur. Bipolar bozuklukta oksidatif parametreleri ve oksidatif strese bağlı hasarları hastalığın ayrı dönemlerinde araştıran çalışmalar incelendiğinde çelişkili ve tutarsız sonuçların olduğu görülmüştür. Bir araştırmaya her üç dönemden hastalar ve kontrol grubu alınmış, lipid peroksidasyon göstergesi tiobarbitürik asit reaktifleri (TBARS)'nin hasta gruplarında arttığı; glutatyon peroksidaz aktivitesinin yalnızca ötimik dönemde arttığı; süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin depresyon ve mani dönemlerinde arttığı; katalazın manik ve ötimik dönemlerde azaldığı saptanmıştır (221). Selek ve ark. bipolar bozukluk tanılı hastaların depresyon döneminde yaptıkları çalışmada artmış nitrik oksit (NO) ve azalmış SOD bildirmiş, oksidatif aktivitenin arttığını ileri sürmüşlerdir (222). Manik ataktaki hastaların dahil

edildiği çalışmalarda NO seviyelerinde artış bildirilmiştir (223) (224) (225). Ötimik ve depresif dönem hastalarında da NO artışı saptayan çalışmalar mevcuttur (222) (226). Tunçel ve arkadaşlarının çalışmasında her üç dönemden bipolar bozukluk tanılı hastalarda lipid ve protein oksidasyonu araştırılmış, yalnızca manik atak sırasında lipid peroksidasyonunda artış olduğu, protein oksidasyonunda ise farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (179). Yine Türkiye’de yürütülen farklı bir araştırmada tip I,II ve III bipolar bozukluk hastaları ötimik dönemde TAS ve TOS açısından değerlendirilmiş, TAS seviyeleri çalışmamıza benzer şekilde tüm hasta gruplarında yükselmiş, TOS seviyeleri ise tip I ve III grubunda yükselmiş olarak tespit edilmiştir (227). Yirün ve arkadaşları manik dönem, ötimik dönem ve sağlıklı kontrollerde TAS, TOS ve OSİ düzeylerinde anlamlı farklılık saptamamıştır (116). TBARS ve SOD düzeylerinin incelendiği bir çalışmada TBARS seviyelerinin manik atakta daha fazla olmak üzere arttığı; SOD düzeylerinin ise mani ve depresyon dönemlerinde arttığı, ötimik hastalar ile sağlıklı kontroller arasında farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (126). Manik ataktaki hastaların alındığı bir araştırmada, manik dönemde TBARS ve antioksidan enzimlerden SOD ve katalazda artma olduğu, lityum tedavisiyle oksidatif göstergelerin gerilediği gösterilmiştir (119). Bir araştırmada sağlıklı kontrollere göre depresif dönemdeki hastalarda TOS düzeylerinde farklılık saptanmamış, TAS düzeylerinde azalma saptanmıştır. Manik dönemde ise TOS düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (228). Kapczinski ve arkadaşları atak dönemlerinde daha belirgin olmak üzere artmış oksidatif hasara ilişkin veriler bildirmiştir, fakat lipid peroksidasyonunda dönemsel fark saptanmamıştır (229). Oksidatif göstergelerden olan malondialdehit ve TBARS seviyelerinde, ötimik, depresif ve manik dönemde sağlıklı kontrollere göre farklılık saptanmayan araştırmalar da mevcuttur (230) (231) (139). Gubert ve arkadaşları bipolar bozukluk ve şizofreni tanılı hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış ve bipolar bozuklukta oksidatif strese değişiklik saptanmadığını bildirmiştir (230). Türkiye’de yürütülen bir araştırmada bipolar manik atak hastaları ile sağlıklı kontroller kıyaslanmış, TOS ve OSİ’de farklılık saptanmazken, TAS düzeylerinin hasta grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir (232). Unipolar ve bipolar depresyon hastalarında yapılan bir meta analizde oksidatif stres göstergelerinin küçük ila orta etki büyüklüğünde arttığını göstermiştir (233). Çalışmaların çoğunda oksidatif parametrelerde artış varken, bir araştırmada mevcut çalışmamıza benzer şekilde oksidatif bir parametre olan NO düzeylerinde serumda azalma saptanmıştır (234). Farklı bir çalışmada da trombositlerde

NO düzeylerinde bipolar bozukluğun tüm dönemlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (235).

Literatürde antioksidan seviyenin artmış (226) (123) (126) (236), azalmış (222) (225) ya da değişmediğini (234) (128) ileri süren araştırmalar mevcuttur. Bazı araştırmacılar bulguları genelleyerek TAS aktivitesinin artmış olduğunu bildirmiştir (117) (237) (238) (194). TAS aktivitesindeki artış, oksidatif strese karşı kompensatuar bir yanıt olarak değerlendirilmiştir. Böyle durumlarda OSİ ile oksidan-antioksidan dengenin hangi yönde arttığına dair fikir edinilebilir. TAS artışının gösterildiği araştırmalarda OSİ indeksinin arttığı, bu durumun hastalarda antioksidan aktivite artışının oksidatif dengeyi sağlamakta yeterli olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (236). Fakat çalışmamızda hasta gruplarında OSİ oranları azalmıştır. Dolayısıyla bu çalışmanın hasta gruplarında TAS artışının kompensatuar dengeyi sağladığı, oksidan aktiviteyi azaltabildiği söylenebilir.

Literatürdeki çelişkili sonuçlardan yola çıkan araştırmacılar yakın tarihte bir meta analiz yayınlamış ve 8 parametreyi incelemiştir: süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, protein karbonil, 3-nitrotirosin, nitrik oksit, DNA/RNA hasarı ve lipit peroksidasyonu. Bu parametrelerden NO, lipit peroksidasyonu ve DNA/RNA hasarında artış olduğu, diğer parametrelerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (178). Oksidatif stres belirteçleri ve antioksidan enzimler birden fazla sayıdadır. Bazılarında daha belirgin değişikliklerin olmuş olması sonuçlardaki çelişkiyi açıklayabilir.

Aynı zamanda literatürdeki verilerin geneliyle uyumlu olarak çalışmamızda biyokimyasal değerler ile yaş, cinsiyet, hastalığın başlama yaşı, yatış sayısı, aile öyküsü, psikotik belirti varlığı, atakların ortalama süresi arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (117). Hastalığın ilerleyen yıllarında, allostatik yük arttıkça oksidatif stresin arttığını bildiren araştırmalar olduğu gibi (239) (240), ilk manik ataktaki oksidatif yükün ikinci veya sonrasındaki manik atak dönemine göre daha yüksek olduğuna da gösteren bir çalışma da vardır (241). 18-24 yaş arasındaki erken evre hastaları inceleyen bir araştırmada oksidatif protein hasarının tüm dönemlerde mevcut olduğu, fakat lipit peroksidasyonu görülmediği bildirilmiştir (242). Benzer şekilde ergen bipolar hastaların orta yaşa göre oksidatif stres düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (237). Bu tip

verilere karşıt olarak antioksidan aktivitenin geç evrede arttığı ve oksidatif strese daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir (198) (125). Bu bilgi bizim çalışmamızla uyumludur, hasta grupları ve kontrol grubu orta yaş sayılabilecek 30-40 yaş aralığındadır. Yaş arttıka kompansevar mekanizma olarak antioksidan aktivitenin artmış ve oksidatif stresin azalmış olduğu söylenbilir. Aynı zamanda ötimik grupta OSİ ve TOS sonuçlarının atak sayısı ile negatif yönde korele olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla bu çalışmada atak sayısı arttıka organizmanın daha iyi bir antioksidan savunma mekanizması kullanabildiği söylenbilir.

Bipolar bozukluk hastalarında DNA hasarının durumsal bir belirteç olduğu söylenbilir. Oksidatif indekste aktif bir yükselme saptanmamasına rağmen DNA hasarının olması, oksidatif dengenin değişken olabileceğini veya DNA hasarının yalnızca endojen değil, birçok faktörden etkilenebileceğini göstermektedir. Yine de çalışmamızda depresif grupta baş uzunluğu ile OSİ ve TOS arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Diğer gruplarda bu bulgunun saptanmamasının sebebi hasta sayılarının yetersiz olması olabilir.

Her ne kadar araştırmamızda hasta gruplarında oksidatif yk azalmış gibi görünse de literatürde de çelişkili veriler mevcuttur. Farklı sonuçlara rağmen bipolar bozuklukta oksidatif metabolizmanın sağlıklı kontrollere göre etkilendiği söylenbilir. Yüksek oksidan konsantrasyonu nekrozu tetiklerken, düşük oksidan konsantrasyonu apoptozisi indükler (108). Düşük oksidatif stresin apoptozla ilişkisi göz önünde bulundurulursa daha önce bahsedilmiş olan hacim değişikliklerinin sebeplerinden biri olabileceği düşünülmüştür. Duygudurum bozukluklarında lenfositler de dahil apoptoz artışına dair veriler mevcuttur (195). Ayrıca, bu sonuçlar değerlendirilirken, oksidatif süreçlerin DNA hasarındakine benzer şekilde; ilaç alımı, ek hastalık varlığı, sigara içimi, metabolik anormallikler, diyet ve yaşam tarzından etkilenebileceği göz önüne alınmalıdır (126). Örneğin; akut egzersiz sonrası oksidatif stres yükünde artış olduğu, bunun antioksidan sistemleri tetikleyerek zamanla organizmanın oksidasyona karşı daha dirençli hale gelmesini sağladığı, C vitamini kullanımının egzersizde oluşan oksidatif stresi önlediği bildirilmiştir (206). Bizim alışmamızda da bu faktörlerin kontrolü mümkün olmamıştır. Bu durum sonuçlar yorumlanırken göz önüne alınmalıdır. Ayrıca literatürdeki bazı çalışmalarda hastaların hangi dönemde oldukları belirtilmemiştir (117). Çalışmamızda ise bipolar bozukluk tanılı hastalar ötimik, depresif ve manik

dönem olarak ayrılmış, kontrol edilebilen parametreler (cinsiyet, kilo, sigara gibi) gruplar arası farklılık olmayacak şekilde dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Hasta grupları arasında farklılık saptanmamasına rağmen, kontrol grubuna göre oksidan aktivitesi daha düşük bulunmuştur. Bu sonucun bir sebebi hastaların tedavi alıyor olması olabilir. Geçmişteki klinik çalışmalarda hastalarda değişmiş olan oksidatif parametrelerde tedavi süreci ile normale yakın sonuçlar elde edilebildiği bildirilmiştir (227) (243). Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun ilaç tedavisi altında olması, bu sonuca yol açmış olabilir. Hasta grupları arasında oksidatif belirteçler açısından farklılık saptanmaması, atak dönemindeki hastaların daha fazla sayıda ve/veya yüksek dozda ilaç kullanımı ile ilişkili olabilir. Geçmişte yapılan bir ikiz çalışmasına benzer şekilde (173), tedavi ile oksidatif yük azalırken, DNA hasarı değişmemektedir.

Bizim çalışmamızda oksidatif yükün azalmış bulunmasının bir sebebi de telafi edici mekanizmalar olabilir. Bipolar bozuklukta ve depresyonda kronik inflamasyona yanıt olarak antiinflamatuvar sitokin ve proteinlerin aktifleştiği, bu sayede inflamasyonun bastırıldığı bildirilmiştir. Bu durumun atak dönemlerinin ilaçsız dahi olsa gerilemesinin bir sebebi ve göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (244). Bazı araştırmacılar, hastalığın erken evrelerinde telafi mekanizmalarının iyi bir şekilde çalışarak oksidan dengeyi sağladığını, fakat yıllar içinde bu dengelenmenin sağlanamadığını ve oksidatif yükün arttığını ileri sürmüştür (120). Hasta gruplarında TAS aktivitesinin yüksek olması bu veriyi destekleyebilir. Oksidatif strese yanıt olarak antioksidan sistemler başarılı şekilde oksidatif dengeyi organizmanın lehine çevirmiş olabilir. Son yıllarda bazı araştırmacılar kronik inflamasyonun sadece belli bir alt grup hastada gözlendiğini, diğer gruplarda ise böyle bir bulgu olmadığını ileri sürmüştür (245). Farklı sonuçların tespit edilmesinin bir sebebi de bu alt grupların ayırt edilememiş olması olabilir. Bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bu araştırma ve literatürdeki bulgulara göre bipolar bozukluk tanılı hastalarda DNA hasarının, dönemden bağımsız sürekli ve değişmeyen bir özellik olduğu, antioksidan aktivite yüksek olsa ve oksidatif yükü azaltsa bile düzelmediği görülmektedir. Araştırmamızda yalnızca depresif grupta oksidatif yük arttıkça baş uzunluğunun arttığı saptanmıştır.

Oksidatif stres, farklı psikiyatrik hastalıklarda da çalışılmış ve sağlıklı kontrollerden farklılıklar gözlenmiştir. Unipolar depresyon, kaygı bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, şizofrenide oksidatif yükün arttığını bildiren araştırmalar mevcuttur. (206) (191).

Özetlenecek olursa bipolar bozukluk hastalarında yapılan oksidatif stres konulu araştırmalarda birçok tutarsız sonuç tespit edilmiştir. Bu tutarsızlıklar hastalığın alt tiplerinden, tedavi, yaş, cinsiyet, beden kütle indeksi, sigara alışkanlığı, diyet farklılıkları, egzersiz alışkanlığı gibi farklı klinik özelliklerden, çalışma tekniklerindeki değişikliklerden ve farklı dokuların kullanımından kaynaklanıyor olabilir (179).

İlaçların DNA Hasarına, Oksidatif Parametrelere ve DNA Tamir Genleri Ekspresyon Düzeyleri Üzerine Etkileri

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak VPA' nın, ötimik grupta DNA hasarını azalttığını tespit ettik. Önceki çalışmalar duygudurum düzenleyici ve antiepileptik bir ilaç olan valproik asitin (VPA) nöroprotektif olduğu göstermiştir. VPA tedavisi, insan nöroblastom hücrelerini DNA fragmantasyonu, kaspaz 3 aktivasyonu, laktat dehidrogenaz salınımı gibi apoptoz belirteçlerinden korumuştur (214). VPA'nın, hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinazı (ERK) aktifleştirip hücre sağ kalımını arttırdığı; nöron aksonlarının büyümesini yönlendirmede ve yeni bağlantılar kurmasında rol oynayan bir protein olan GAP-43 ifadesini aktifleştirdiği bildirilmiştir (246) (247). Bir hayvan çalışmasında kronik VPA tedavisinin moleküler şaperon aktivitesine sahip, Ca⁺² bağlayan ve hücreleri oksidatif hasardan koruyan GRP78 protein aktivitesini arttırdığı ve sitoprotektif olduğu gösterilmiştir. VPA ve lityum aynı zamanda bcl2 protein aktivitesini arttırarak apoptozisi önler. Dolayısıyla VPA' nın hücre sağ kalımını arttırdığı, mitokondriyel zarı stabilize ederek oksidatif stresi engellediği gösterilmiştir (108) (120). VPA ve lityumun histon deasetilazı inhibe ederek DNA metilasyonunu azalttığı; glukojen sentaz kinaz-3 inhibisyonu ile BDNF'yi arttırdığı ileri sürülmüştür (120). Lityumun glukojen sentaz kinaz-3'ü inhibe etmesinin kanser riskini azalttığı, retrospektif bir nüfus çalışmasında tespit edilmiştir (248). VPA ve lityumun yanı sıra lamotrijinin de oksidatif stresi azalttığı ve BDNF'yi arttırdığı gösterilmiştir. Lityum, nöronal canlılık belirteci N-asetil aspartatı ve kortikal gri madde hacmini arttırır (120). Farelerde yapılan bir çalışmada VPA ve lityum tedavilerinin amfetamin ile indüklenmiş

maniye yatıştırdığı, lipid peroksidasyonunu azalttığı ve SOD ve glutatyon peroksidaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (249). Yine lityum tedavisi ile lipid peroksidasyon ürünlerinden biri olan 4-Hydroxynonenal üretiminin azaldığı, dolayısıyla lipid peroksidasyonunun önleildiği bildirilmiştir (243) (250). Farklı bir araştırmada lityum tedavisi ile TBARS seviyelerinin azaldığı, TBARS seviyeleri ile lityuma yanıt arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (251). Valvassori ve arkadaşları lityum ve VPA'nın antioksidan etkinliğini göstermiştir (252). Bir hayvan çalışmasında lamotrijinin ve olanzapinin antioksidan bir enzim olan glutatyon-S-transferaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (253). Çalışmamızda lamotrijin kullanımının depresif grupta DNA hasarını azalttığı tespit edilmiştir. Duygudurum dengeleyici ilaçların oksidatif DNA hasarını azalttığı görülmektedir. Bir çalışmada olanzapinin genotoksitesiteyi direkt olarak arttırmadığı, yüksek dozlarının ise TOS aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (254). Bengesser ve ark. atipik antipsikotikler ile lityum tedavisini oksidatif stres açısından karşılaştırmış, lityumun oksidatif yükü azalttığını, atipik antipsikotiklerin ise arttırdığını göstermiştir (255). Manik ataktaki hastaların EKT ve atipik antipsikotiklerle tedavisi ile oksidatif stres yükü ilişkisini inceleyen bir araştırmada, atipik antipsikotikle tedavi edilen grupta OSI'nin yükseldiği tespit edilmiştir (232). Bizim çalışmamızda ise ketiapin ötimik grupta, risperidon ise manik grupta Comet Assay ile saptanan DNA hasarını arttırmıştır. Geçmişte yapılan bir çalışmada da benzer şekilde atipik antipsikotiklerin DNA hasarı açısından riskli olabileceği, fakat bu durumun yüksek dozlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir (256). Antipsikotiklerle ilgili birçok çelişkili veri olmakla birlikte, duygudurum düzenleyecilerin antioksidan etkinliğine dair bilgiler daha güçlü görünmektedir (126). Buna karşın, lityum ve valproik asitin geçici oksidatif DNA hasarını önlediği, fakat kalıcı DNA hasarını (mikronukleus oluşumu) engelleyemediği de ileri sürülmüştür (177). Antidepresanlardan tianeptin, essitalopram, venlafaksin, mirtazapin, fluoksetinin oksidatif stresi azalttığına dair veriler olduğu gibi, venlafaksin, sertralin, fluoksetin ile oksidatif stres seviyelerinin değişmediğini bildiren araştırmacılar da vardır. Çalışmalarda ilaçların dozuna dikkat çekilmiş, doz arttıkça oksidatif yükün azalabileceği bildirilmiştir. Klomipramin, imipraminin NO düzeylerini azalttığı bildirilmiştir. Sitalopram, fluvoksamin, sertralin, fluoksetin ile lipid peroksidasyonunu azalttığı ileri sürülmüştür (206) (257). Çalışmamızda depresif grupta Lamotrijin oksidatif DNA hasarını azaltmıştır. Benzer şekilde bir hayvan çalışmasında depresyon modeli

oluşturulmuş ve essitalopram, aripiprazol ve en güçlü olarak da lamotrijinle oksidatif stresin azaldığı gösterilmiştir (258).

DNA Onarım Mekanizmaları

Oksidatif DNA hasarı sağlıklı insanlarda da sürekli olarak devam edegelen dinamik bir süreçtir. DNA, özellikle replikasyon sırasında hasarlanır ve mutasyonlara oldukça açıktır. Onarım mekanizmaları sayesinde bu hasarlar düzeltilir. Onarılamayan bir hasar durumunda organizmayı korumak için apoptozis veya immun sistemin aktivasyonu ile hücre ölümü meydana gelir. Bu sürecin sağlıklı ilerleyememesi mutagenezise sebep olur (259) (7). Çalışmamızda DNA onarım genleri OGG1 ve NEIL1 ekspresyon düzeyleri çalışılmış, depresif dönemde NEIL1 düzeyleri azalmış olarak saptanmıştır. Ötimik dönemdeki NEIL1 düzeyleri de azalmış, fakat istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Depresif dönemde DNA hasarı saptanmaması ile birlikte NEIL1 düzeyinde azalma gösterilmiştir. Birçok araştırma NEIL1'in genetik stabilitenin korunmasında ve hastalıkların önlenmesinde kritik olduğunu bildirmiştir. NEIL1 DNA glikozilaz ailesinin bir üyesi olup FapyAde (4,6-diamino-5-formamidopyrimidine), FapyGua (2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine), pirimidin lezyonları tamirinde görev alır (260). Azalmış NEIL1 seviyelerinin spontan mutasyonları arttırabileceği, oksidatif stresle bu mutagenezis sürecinin hızlandığı gösterilmiştir. İnsan karsinom hücrelerinde NEIL1 ekspresyonunun oksidatif stres ile arttığı gösterilmiştir (6). Çalışmamızda NEIL1 ekspresyon düzeylerinin artmış bulunmamasının bir sebebi depresif grupta DNA hasarı ve oksidatif streste artış saptanmaması olabilir. Literatür incelendiğinde bipolar bozukluk ötimik dönem hastalarında OGG1 ekspresyonunda azalma olduğu bildirilmiştir, bu durumun DNA hasarına yanıt olarak enzimin hızlı tüketilmesine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (139). Bir araştırmada akut lösemili unipolar depresyon hastalarında OGG1 aktivitesinde artış bildirilmiştir (261). Bizim çalışmamızda ise DNA hasarı saptanmasına rağmen OGG1 ifadesi düzeylerinde bir farklılık saptanmamıştır. İntiharla ölen bipolar depresyon hastalarında yapılan bir post mortem çalışmada yetersiz DNA onarım mekanizmalarının DNA hasarında artış saptanmasına yol açabileceği ileri sürülmüştür (170). NEIL1'in tükenmesi de depresyon dönemindeki hastalarda DNA hasarı saptanmamasını açıklayabilir. Aynı zamanda, NEIL1 ekspresyonunun azalması, DNA hasarının yeterince onarılamamasına, dolayısıyla hasarlanan hücrelerin erken

ölümüne ve kalan hücrelerde hasar saptanmamasına yol açıyor olabilir. Duygudurum bozukluklarında lenfositler de dahil apoptozun arttığına dair veriler mevcuttur (195) (194). Dolayısıyla bu konuda sebep sonuç ilişkisini anlayabilmek zordur.

Çalışmamızda depresif grupta baş uzunluğu arttıkça OGG1, oksidatif yük arttıkça NEIL1 ekspresyon düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Oksidatif DNA hasarı ve tamir süreçlerinin birçok faktörden etkilenebileceği söylenebilir. Bir kanser araştırmasında malign dokuda baz hasarının daha az olduğu, farklı bir çalışmada iskemik kalp dokusunda DNA baz onarım aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (262) (263). DNA tamirinde görevli enzim indüksiyonu hasar sonrası organizmanın yanıtı olarak artabilir. Bu durumda sağlıklı kontrolle aynı veya artmış saptanabilir. Farklı olarak tüketime bağlı azalmış da saptanabilir (139). Bu verilerden yola çıkarak DNA hasarı arttıkça onarım enzimlerinin de arttığı, telafi edici rolleriyle depresif grupta DNA hasarının saptanamamasına neden olmuş olabileceği söylenebilir. OGG1 ve NEIL1'in bipolar depresyon ile ilişkisi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu olarak hastane çalışanları kullanılmıştır. Genel iş stresi, tükenmişlik, çalışma saatleri ve stres yükünün sağlık çalışanlarında artan oranlarda görüldüğünü bildiren araştırmacılar vardır (264). Oksidatif DNA hasarının psikososyal faktörlerle ilişkili olduğu, çalışma saatlerinin uzamasının DNA hasarıyla pozitif korele olduğu bildirilmiştir (265). Ağır iş yükü, yorgunluk, stres altında hissetmenin, patolojik olmasa bile DNA hasarını arttırdığı ileri sürülmüştür (191). Tıbbi radyasyon maruziyetinin DNA hasarını arttırdığı bildirilmiştir (220). Dolayısıyla kontrol grubu seçimi özellikle oksidatif stres açısından ve aynı zamanda DNA hasarı açısından sonuçları etkilemiş olabilir.

Bu çalışmada periferik lenfosit hücreleri kullanılmıştır. Bu hücrelerin merkezi sinir sistemini ne derecede yansıttığı tartışmalıdır. Beyin dokusunun yüksek oksijen tüketimi, nöron ve astrositlerin oksidatif duyarlılığının yüksek olduğu göz önüne alınırsa, periferdeki bir oksidatif dengesizlik, beyin dokusunda daha ciddi seyrediyor olabilir (221). Farklı hastalıklarda da lenfositler kullanılmış ve oksidatif DNA hasarı saptanmasında iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir (266) (230). Bazı araştırmacılar, psikiyatrik hastalıklarda araştırma için en iyi dokunun beyin olduğunu belirtmiştir (230). Dolayısıyla periferik doku ortamı beyni tam olarak yansıtmayabilir. Bir

çalışmada hipokampuste önemli antioksidan enzimlerin (SOD-1, Gpx-4, GS-transferaz gibi) üretiminde aşağı yönlü düzenlenme (down regulation) saptanmıştır, dolayısıyla merkezi sinir sisteminde perifere göre farklı bir işleyiş olması mümkündür ve araştırmalarda dikkate alınmalıdır (206). Bu çalışmada, lökositlerle çalışmanın daha kolay ve ekonomik olması, periferik beyaz kan hücrelerinin merkezi sinir sistemi ile aynı çevresel koşullardan etkilenmesi, birbirinin durumunu yansıtması ve genetik arka planın tüm vücut hücrelerinde benzer olduğunun düşünülmesi nedeniyle lenfositler kullanılmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın kesitsel olması, örneklem sayılarının az olması, sağlıklı kontrol gruplarının hastane çalışanlarından seçilmesi, oksidatif parametrelerin ve Comet Assay tekniği ile belirlenen DNA hasarının birçok faktörden etkilenebilmesi, hasta gruplarının tedavi alıyor olması, ilaç uyumunu ölçen bir ölçek uygulanmaması sonuçları etkilemiş olabilir.

Özetle; bu çalışmada bipolar bozukluk hastaları her üç döneme ayrılarak sağlıklı kontrollerle oksidatif stres, DNA hasarı ve DNA onarım genleri ekspresyonu açısından karşılaştırılmıştır. Bipolar bozukluk hastalarının oksidatif stres açısından sağlıklı kontrollerden farklılaştığı görülmüştür. DNA hasarı manik ve ötimik grupta gösterilmiş, depresif grupta ise DNA onarım genlerinden NEIL1 ekspresyon düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. İlaçlardan valproik asit, lamotrijin ve aripiprazolun oksidatif parametreler ve DNA hasarında iyileşme sağladığı, ketiapin ve risperidonunsa olumsuz etkisi olduğu görülmüştür. Bu konuda yapılacak ileri araştırmaların, hastalığın etyolojisini anlama ve yeni tedavi stratejileri geliştirmede faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Yeloğlu ÇH, Hocaoğlu Ç. Önemli Bir Ruh Sağlığı Sorunu: Bipolar Bozukluk. Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg 2017; 8(30): 41-54.
2. Murray CJ, Lopez AD. The utility of DALYs for public health policy and research: A reply. Bull World Health Organ 1997; 75(4): 377-381.
3. Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kanser. Türk Biyokimya Dergisi 2007; 32(3): 104-111. .
4. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD ve ark. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 2007; 39(1): 44-84.
5. Defeng W, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stres and free radical damage. Alcohol Res Heath 2003; 27(4): 277-284.
6. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage: Mechanisms, repair and disease. Cancer Lett 2012; 327: 26-47.
7. Kurtoğlu EL, Tekedereli İ. DNA Onarım Mekanizmaları. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi 2015; 4(3): 169-177.
8. Mullins EA, Rodriguez AA, Bradley NP, Eichman BF. Emerging roles of DNA glycosylases an the base excision repair pathway. Trends in Biochemical Sciences 2019; (in press). .
9. Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, Gonçalves CA et al. DNA damage in bipolar disorder. Psychiatry Research 2007; 153(1): 27-32. .
10. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, Whiteford HA. The prevalance and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Bipolar Disorders 2016; 18: 440-450.

11. Kesebir S, İnanç L, Bezgin ÇH, Cengiz F. Kadınlarda Bipolar Bozukluk. *Current Approaches in Psychiatry* 2013; 5(2): 220-231.
12. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 445-457. .
13. Eroğlu MZ, Özpoyraz N. Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi. *Current Approaches In Psychiatry* 2010; 2(2): 206–236.
14. Demirel A. Neurocognitive Deficits in Euthymic Bipolar Patients. *Current Approaches in Psychiatry*. 2012; 4(3):381-395.
15. Sayın A, Aslan D. Duygudurum Bozuklukları İle Huy, Karakter ve Kişilik İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16(4): 276-283.
16. Skeppar P, Adolfsson R. Bipolar II And The Bipolar Spectrum. *Nordic Journal Of Psychiatry* 2006; 60(1): 7-26.
17. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 14.Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, 2016: 261-262.
18. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM III-R. American Psychiatric Association, Washington DC, 1987.
19. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM IV. 4th Ed. American Psychiatric Association, Washington DC, 2000.
20. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM 5. 5th Ed. American Psychiatric Association, Washington DC, 2013.
21. ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: 10th Revision- (ICD-10) World Health Organization, 2015. .
22. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(3): 117-122.
23. Özdemir O. Psikiyatride Boyutsal Yaklaşım. *Current Approaches in Psychiatry* 2012; 4(3): 315-334.

24. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disor* 2003; 73(1-2): 123-131.
25. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(5): 543-552.
26. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(3): 241-251.
27. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zağlı N, Drukker M, Tanık FA et al. İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler. *Turk Psikiyatri Derg* 2012; 23: 149-160.
28. Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH, Undurraga J, Bolzani L, Yildiz A, Khalsa HM et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry* 2012; 11: 40-46.
29. Aydemir O, Eren I, Savaş H, Kalkan Oğuzhanoğlu N, Koçal N, Devrimci Özgüven H et al. Development of a questionnaire to assess inter-episode functioning in disorder: Disorder Functioning Questionnaire. *Turk Psikiyatri Derg* 2007; 18: 344-352.
30. Gültekin BK, Kesebir S, Tamam L. Türkiye’de Bipolar Bozukluk. *Current Approaches in Psychiatry* 2014; 6(2): 199-209.
31. Bauer M, Glenn T, Rasgon N, Marsh W, Sagduyu K, Munoz R et al. Association between age of onset and mood in bipolar disorder: Comparison of subgroups identified by cluster analysis and clinical observation. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 1170-1175.
32. Angst J. The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 189-191.

33. Post RM, Leverich GS, Kupka R, Keck P, McElroy S, Altshuler L, Frye MA et al. Increased parental history of bipolar disorder in the United States: Association with early age of onset. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129: 375-382.
34. Kesebir S, Şayakçı S, Süner Ö. Geç başlangıçlı olan ve olmayan bipolar bozukluk hastalarının karşılaştırılması. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2012; 25: 244-251.
35. Karanti A, Bobeck C, Osterman M, Kardell M, Tidemalm D, Runeson B, Lichtenstein P et al. Gender differences in the treatment of patients with bipolar disorder: A study of 7354 patients. *J Affect Disord* 2015; 174: 303-309.
36. Azorin JM, Bellivier F, Kaladjian A, Adida M, Belzeaux R, Fakra E, Hantouche E et al. Characteristics and profiles of bipolar I patients according to age-at-onset: Findings from an admixture analysis. *J Affect Disord* 2013; 150: 993-1000.
37. Coryell W, Akiskal H, Leon AC, Turvey C, Solomon D, Endicott J. Family history and symptom levels during treatment for bipolar I affective disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1034-1042.
38. Üstündağ MF, Kesebir S. İki uçlu bozuklukta içselleştirilmiş damgalanma: Klinik özellikler, yaşam kalitesi ve tedaviye uyum ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Derg* 2013; 24(4): 231-9.
39. Lewis L. A consumer perspective concerning the diagnosis and treatment of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 442- 444.
40. Ghaemi SN, Hsu DJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Goodwin FK. Bipolar spectrum disorder: A pilot study. *Psychopathology* 2004; 37: 222-226.
41. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(1): 5-13. .
42. Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 1999; 318(7177): 149-153.

43. Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 1999; 318(7177): 149-153.
44. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. Seasonality and bipolar disorder: A systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms. *J Affect Disord* 2014; 168: 210-223.
45. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; 30(6): 279-292.
46. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005; 67(1): 1-8.
47. Morgan VA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: Sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disord* 2005; 7(4): 326-337.
48. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Jr., Frye MA, Denicoff KD, Nolen WA et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3): 420-426.
49. Ateşçi F, Tüysüzoğulları HD, Özdel O, Oğuzhanoğlu NK. Erişkinlerde bipolar I bozukluk ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu eştanısı: Bir ön çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010; 20(1): 66-73.
50. Tamam L, Karakuş G, Özpoyraz N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258(7): 385-393.
51. Tamam L, Karakuş G, Özpoyraz N. Comorbidity of adult attention-deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder: prevalence and clinical correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258(7): 385-393.

52. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ et al. Heritability estimates for psychotic disorders: The Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(2): 162–168.
53. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 1999; 36(8): 585-594.
54. Tsuchiya KJ, Agerbo E, Byrne M, Mortensen PB. Higher socio-economic status of parents may increase risk for bipolar disorder in the offspring. *Psychol Med* 2004; 34(5): 787-793. .
55. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 41: 128-133.
56. Mitchell P, Mackinnon A, Waters B. The genetics of bipolar disorder. *Aust NZ J Psychiatry* 1993; 27(4): 560-80.
57. Machado-Vieira R, Ibrahim L, Zarate CA Jr. Histone deacetylases and mood disorders: epigenetic programming in gene-environment interactions. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17(6): 699-704.
58. Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, Smith CL et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 2006; 15(21): 3132-3145.
59. Dempster EL, Pidsley R, Schalkwyk LC, Owens S, Georgiades A, Kane F, Kalidindi S et al. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 2011; 20(24): 4786-4796.
60. Munkholm K, Vinberg M, Berk M, Kessing LV. State-related alterations of gene expression in bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2012; 14(7): 684-696.
61. Soeiro-de-Souza MG, Andreazza AC, Carvalho AF, Machado-Vieira R, Young LT, Moreno RA. Number of manic episodes is associated with elevated DNA oxidation in bipolar I disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16(7): 1505-1512. .

62. Arısoy Ö, Oral ET. Bipolar bozuklukla ilgili genetik araştırmalar: bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009; 20(3): 282-293.
63. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13(9): 833-857.
64. Blumberg HP, Charney DS, Krystal JH. Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002; 7(4): 243-254.
65. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord* 2011; 132(3): 344-355.
66. Fountoulakis KN, Giannakopoulos P, Kovari E. Assessing the role of cingulate cortex in bipolar disorder: neuropathological, structural and functional imaging data. *Brain Res Rev* 2008; 59(1): 9-21.
67. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, DelBello MP et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord* 2012; 14(4): 313-325.
68. Stanfield AC, Moorhead TW, Job DE, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J et al. Structural abnormalities of ventrolateral and orbitofrontal cortex in patients with familial bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11(2): 135-144.
69. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: a meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21(4): 394-409.
70. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 60(2): 93-105.
71. Vederine FE, Wessa M, Leboyer M, Houenou J. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35(8): 1820-1826.

72. Dager SR, Friedman SD, Parow A, Demopoulos C, Stoll AL, Lyoo IK et al. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(5): 450-458.

73. Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM. Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord* 2002; 4(6): 357-365.

74. Bruno SD, Papadopoulou K, Cercignani M, Cipolotti L, Ron MA. Structural brain correlates of IQ changes in bipolar disorder. *Psychol Med* 2006; 36(5): 609-618.

75. Bhardwaj R, Chakrabarti S, Mittal BR, Sharan P. Single photon emission computerized tomography (SPECT) study of regional cerebral blood flow in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11(2 Pt 2): 334-343.

76. Atesci FC, Ozdel O, Yuksel D, Karadağ F, Kırac S, Oğuzhanoglu NK, Varma G, Akdağ B. Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by 99mTc-HMPAO SPECT in euthymic bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; 258(3): 144-151.

77. Atesci FC, Ozdel O, Yuksel D, Karadağ F, Kırac S, Oğuzhanoglu NK, Varma G, Akdağ B. Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by 99mTc-HMPAO SPECT in euthymic bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; 258(3): 144-151.

78. Yatham LN, Liddle PF, Erez J, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Imperial M et al. Brain serotonin-2 receptors in acute mania. *Br J Psychiatry* 2010; 196(1): 47-51.

79. Sullivan GM, Ogden RT, Oquendo MA, Kumar JS, Simpson N, Huang YY et al. Positron emission tomography quantification of serotonin-1A receptor binding in medication-free bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2009; 66(3): 223-230.

80. Kara K, Verim S, Akarsu S. Bipolar Bozuklukta Nörogörüntüleme. *Current Approaches in Psychiatry* 2013; 5(1): 1-14.

81. Miklowitz DJ, Johnson SL. The psychopathology and treatment of bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2006; 2: 199- 235.

82. Sofuoğlu S, Gönül AS. Bipolar bozukluğun nörobiyolojisi. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi* 2001; 1(6): 288-300.
83. Işık E, Uzbay T. *Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji*. Ankara: Golden Medya, 2008: 205-246.
84. Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front Psychiatry*. 2014; 5: 98.
85. Taylor V, MacQueen G. Associations between bipolar disorder and metabolic syndrome: A review. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(7): 1034-1041.
86. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53(4): 865-871.
87. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Mittelman I, Osher Y, Bersudsky Y. Impaired heart rate variability in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2003; 5(2): 138-143.
88. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect Disord* 2006; 90(2-3): 263-267.
89. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2013; 144(1-2): 16-27.
90. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, Chies JA et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009; 116(3): 214-217.
91. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007; 104(1-3): 91-95.
92. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24-31.

93. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. *Front Neuroendocrinol* 2012; 33(3): 315-327.
94. Savitz J, Frank MB, Victor T, Bebak M, Marino JH, Bellgowan PS, McKinney BA et al. Inflammation and neurological disease-related genes are differentially expressed in depressed patients with mood disorders and correlate with morphometric and functional imaging abnormalities. *Brain Behav Immun*. 2013; 31: 161-171.
95. Bender RE, Alloy LB. Life stress and kindling in bipolar disorder: review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. *Clin Psychol Rev* 2011; 31(3): 383-398.
96. Power MJ. Psychological approaches to bipolar disorders: A theoretical critique. *Clin Psychol Rev* 2005; 25(8): 1101-1122.
97. Johnson SL, Edge MD, Holmes MK, Carver CS. The behavioral activation system and mania. *Annu Rev Clin Psychol* 2012; 8: 243-267.
98. Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. Social zeitgebers and biological rhythms. A unified approach to understanding the etiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(10): 948-952.
99. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Kogan JN, Sachs GS, Thase ME et al. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164(9): 1340-1347.
100. Watson S, Gallagher P, Dougall D, Porter R, Moncrieff J, Ferrier IN, Young AH. Childhood trauma in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2014; 48(6): 564-570.
101. Erten E, Uney AFK, Fıstıkcı N. Bipolar Bozukluk ve Çocukluk Çağı Travması. *Current Approaches in Psychiatry* 2015; 7(2): 157-165.
102. Debeleç-Bütüner B, Kantarcı G. Mutasyon , Dna Hasarı ,Onarım Mekanizmaları Ve Kanserle İlişkisi. *Ankara Ecz. Fak. Derg* 2006;35(2):149-170.

103. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA Damage and Repair Mechanisms. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009; 7(2): 61-70.
104. Diplock, A. Healty lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series. Ilsi Press, 1998:16-20.
105. Gökpinar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal Antioksidanlar. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi* 2006; 23(1): 85-89.
106. 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.
107. De Bont R, Van Larebeke N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data. *Mutagenesis* 2004; 19(3): 169–185.
108. Wang JF, Azzam JE, Young LT. Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience*. 2003; 116(2): 485-489.
109. Aslan R, Dündar Y. Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. Afyon: Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları, 2000: 3-20.
110. Okcu Z, Keleş F. Kalp-damar hastalıkları ve antioksidanlar. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 40(1), 153-160.
111. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules* 2019; 24(8): 1583.
112. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalaycı O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal* 2012; 5: 270.
113. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015; 6(3): 331-336.
114. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015; 97: 55-74.

115. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12 Pt 2): 1819-1828.
116. Cingi Yirün M, Ünal K, Altunsoy Şen N, Yirün O, Aydemir Ç, Göka E. Evaluation of oxidative stress in bipolar disorder in terms of total oxidant status, total antioxidant status, and oxidative stress index. *Noro Psikiyatı Ars* 2016; 53(3): 194-198.
117. Erdem M, Akarsu S, Pan E, Kurt YG. Bipolar disorder and oxidative stress. *Journal of Mood Disorders* 2014; 4(2): 70-79.
118. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochem Res* 2010; 35(9): 1295-1301.
119. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser Jr V, Vargas RS, Kapczinski F et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett* 2007; 421(1): 33-6.
120. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, Yücel M et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35(3): 804-17.
121. Kuloğlu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan E, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct* 2002; 20(2): 171-175.
122. Walz JC, Andreazza AC, Frey BN et al. Serum neurotrophin-3 is increased during manic and depressive episodes in bipolar disorder. *Neurosci Lett*; 415(1): 87–89.
123. Andreazza AC, Kauer-Sant’anna M, Frey BN Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2008; 111(2-3): 135-44.

124. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 2003; 121(2): 109-122.
125. Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna et al. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34(4): 263-271.
126. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Cereser KM, Gomes FA et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(7): 1677-1681.
127. Abdalla DS, Monteiro HP, Oliveira JA, Bechara EJ. Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic-depressive patients. *Clin Chem* 1986; 32(5): 805-807.
128. Raffa M, Barhoumi S, Atig F, Fendri C, Kerkeni A, Mechri A. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39(2): 371-375.
129. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri e organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-341.
130. Özalp DCT (2014). Bipolar Bozuklukta Oksidatif Dna Hasarı, Onarımı Ve Oksidatif Hasarın Nörotrofik Faktörler İle İlişkisi, (Tıpta Uzmanlık Tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.
131. Komakula SSB, Tumova J, Kumaraswamy D, Burchat N, Vartanian V, Ye H, Dobrzyn A et al. The DNA Repair Protein OGG1 Protects Against Obesity by Altering Mitochondrial Energetics in White Adipose Tissue. *Scientific Reports* 2018; 8(1): 14886.
132. Xia H, Ying S, Feng L, Wang H, Yao C, Li T, Zhang Y et al. Decreased 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (hOGG1) expression and DNA oxidation damage induced by Cr (VI). *Chemico-Biological Interactions* 2019; 299, 44-51.

133. Paz-Elizur T, Krupsky M, Blumenstein S, Elinger D, Schechtman E, Livneh Z. DNA repair activity for oxidative damage and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(17): 1312-1319.
134. Hodges NJ, Chipman JK. Down-regulation of the DNA-repair endonuclease 8-oxo-guanine DNA glycosylase 1 (hOGG1) by sodium dichromate in cultured human A549 lung carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2002; 23(1): 55-60.
135. Kladova OA, Grin IR, Fedorova OS, Kuznetsov NA, Zharkov DO. Conformational Dynamics of Damage Processing by Human DNA Glycosylase NEIL1. *Journal of Molecular Biology* 2019; 431(6): 1098-1112.
136. Sengupta S, Yang C, Hegde ML, Hegde PM, Mitra J, Pandey A, Dutta A et al. Acetylation of oxidized base repair-initiating NEIL1 DNA glycosylase required for chromatin-bound repair complex formation in the human genome increases cellular resistance to oxidative stress. *DNA Repair (Amst)* 2018; 66-67: 1-10.
137. Czarny P, Kwiatkowski D, Gelcki P et al. Association between single nucleotide polymorphisms of MUTYH, hOGG1 and NEIL1 genes, and depression. *J Affect Disord* 2015; 184: 90-96.
138. Munkholm K, Peijs L, Vinberg M, Kessing LV. A composite peripheral blood gene expression measure as a potential diagnostic biomarker in bipolar disorder, *Transl Psychiatry* 2015; 5: 14.
139. Ceylan D, Tuna G, Kirkali G, Tunca Z, Can G, Arat HE, Kant M et al. Oxidatively-induced DNA damage and base excision repair in euthymic patients with bipolar disorder. *DNA Repair* 2018; 65: 64-72.
140. Kocyigit 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(1-2): 71-78.
141. Yeni D, Fidan AF, Gündoğan M. Spermatozoon'da Tek Hücre Jel Elektroforezi (SCGE) ile DNA Hasarı Tespiti. *F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.* 2010;24(3):167-173.

142. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Experimental Cell Research* 1988; 175(1): 184-191.

143. Dikilitaş M, Koçyiğit A. Canlılarda “tek hücre jel elektroforez” yöntemi ile DNA hasar analizi (teknik not): comet analiz yöntemi. *HR Ü Z F Dergisi* 2010; 14(2): 77-89.

144. Green MH, Lowe JE, Delaney CA, Green IC. Comet assay to detect nitric oxide-dependent DNA damage in mammalian cells. *Methods Enzymol* 1996;269:243-266.

145. Collins AR. The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. *Mol Biotechnol* 2004; 26(3): 249-261.

146. McKelvey-Martin VJ, Green MH, Schmezer P, PoolZobel BL, De Méo MP, Collins A. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a European review. *Mutat Res* 1993;288(1):47-63.

147. Møller 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(10): 1005-1015.

148. 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(2): 154-159.

149. Rajeswari N, Ahuja YR, Malini U, Chandrashekar S, Balakrishna N, Rao KV, Khar A. Risk assessment in first degree female relatives of breast cancer patients using the alkaline Comet assay. *Carcinogenesis* 2000; 21(4): 557-561.

150. Jałoszyński 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(3): 223-233.

151. Brozovic G, Orsolc N, Knezevic F, Horvat Knezevic A, Benkovic V, Sakic K, Hrgovic Z, et al. Genotoxicity and cytotoxicity of cisplatin treatment combined with anaesthetics on EAT cells in vivo. *Onkologie* 2009; 32(6): 337-343. .
152. 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(1-2): 75-81.
153. Collins AR, Raslová K, Somorovská M, Petrovská H, Ondrusová A, Vohnout B, Fábry R, Dusinská M. DNA damage in diabetes: correlation with a clinical marker. *Free Radic Biol Med* 1998; 25(3): 373-377.
154. 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(1-2): 49-55. .
155. Kleiman NJ, Spector A. DNA single strand breaks in human lens epithelial cells from patients with cataract. *Curr Eye Res* 1993; 12(5): 423-431.
156. 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(1): 48-54.
157. 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(3-4): 167-171.
158. 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(8): 721-728.
159. 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(5): 1752-1762.

160. 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(5): 567-573.
161. Guy W. Clinical Global Impression (CGI). Rush AJ editör. *Handbook of Psychiatric Measures*. Washington DC: American Psychiatric Association 2000: 100-102.
162. Güleç H, Sayar K, Özkorumak E. Depresyonda Bedensel Belirtiler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16(2):90-96.
163. Akdemir A, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4(4): 251-259.
164. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.
165. Karadag F, Oral ET, Aran Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 13: 107-114.
166. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yaşan A, Tomruk N, Kurt E. Türkiye'de bipolar I bozukluğu hastalarının, sosyodemografik ve klinik özellikleri-HOME çalışması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2012; 22(1): 31-42.
167. Grover S, Nehra R, Thakur A. Bipolar affective disorder and its impact on various aspects of marital relationship. *Ind Psychiatry J* 2017; 26(2): 114-120.
168. Chang HC, Huang KC, Chiu WC, Huang KC, Tang CH, Su KP. Change in employment status in bipolar disorder: a longitudinal study using national claims data. *J Clin Psychiatry* 2016; 77(4): 429-435.
169. Burton CZ, Ryan KA, Kamali M, Marshall DF, Harrington G, McInnis MG, Tso IF. Psychosis ,n bipolar disorder: Does it represent a more "severe" illness? *Bipolar Disord* 2018; 20(1): 18-26.

170. Mustak MS, Hegde ML, Dinesh A, Britton GB, Berrocal R, Subba Rao K, Shamasundar NM et al. Evidence of altered DNA integrity in the brain regions of suicidal victims of bipolar depression. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(3):220-228.
171. Buttner N, Bhattacharyya S, Walsh J, Benes FM. DNA fragmentation is increased in nonGABAergic neurons in bipolar disorder but not in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 93(1-3): 33-41.
172. Che Y, Wang JF, Shao L, Young T. Oxidative damage to RNA but not DNA in the hippocampus of patients with major mental illness. *J Psychiatry Neurosci* 2010; 35(5): 296-302.
173. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, Goncalves CA, Kapczinski F. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 283-285.
174. Kuratomi G, Iwamoto K, Bundo M, Kusumi I, Kato N, Iwata N, Ozaki N et al. Aberrant DNA methylation associated with bipolar disorder identified from discordant monozygotic twins. *Mol Psychiatry* 2008; 13(4): 429-441.
175. Fries GR, Li Q, McAlpin B, Rein T, Walss-Bass C, Soares JC, Quevedo J. The role of DNA methylation in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 68: 474-488.
176. Chang CC, Jou SH, Lin TT, Liu CS. Mitochondrial DNA variation and increased oxidative damage in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68(7): 551-557.
177. Andreazza 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): 516-524.
178. Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2014; 218(1-2): 61-68.

179. Tunçel ÖK, Sarısoy G, Bilgici B, Pazvantoglu O, Çetin E, Ünverdi E, Avcı B et al. Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2015; 228(3): 688-694.
180. Munkholm K, Poulsen HE, Kessing LV, Vinberg M. Elevated levels of urinary markers of oxidatively generated DNA and RNA damage in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015; 17: 257–268.
181. Jacoby AS, Vinberg M, Poulsen HE, Kessing LV, Munkholm K. Increased DNA and RNA damage by oxidation in patients with bipolar I disorder. *Transl Psychiatry* 2016; 6(8): 867.
182. Bromberg A, Bersudsky Y, Levine J, Agam G. Global leukocyte DNA methylation is not altered in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2009; 118: 234-239.
183. Huzayyin AA, Andreazza AC, Turecki G, Cruceanu C ve ark. Decreased global methylation in patients with bipolar disorder who respond to lithium. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013; 17: 1-9.
184. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, Amminger P, Allott K, Berk M et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014; 13: 211-223.
185. Sayana P, Colpo GD, Simões LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J, Barichello T. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2017; 92: 160-182.
186. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, Pasquali MA et al. A systemic toxicity index developed to assess peripheral changes in mood episodes. *Mol Psychiatry* 2010; 15(8): 784-786.
187. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32(4): 675-692.
188. Martinsson L, Westman J, Hällgren J, Ösby U, Backlund L. Lithium treatment and cancer incidence in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016; 18(1): 33-40.

189. Yamagata AS, Brietzke E, Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. Medical comorbidity in bipolar disorder: The link with metabolic-inflammatory systems. *J Affect Disord* 2017; 211: 99-106.
190. Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, Teixeira AL. Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 2019; 177: 12-19.
191. Raza MU, Tufan T, Wang Y, Hill C, Zhu MY. DNA Damage in Major Psychiatric Diseases. *Neurotox Res* 2016; 30(2): 251-267.
192. Savitz JB, Price JL, Drevets WC. Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: view from the medial prefrontal cortical network. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 42: 132-147.
193. Manaye KF, Lei DL, Tizabi Y, Dávila-García MI, Mouton PR, Kelly PH. Selective neuron loss in the paraventricular nucleus of hypothalamus in patients suffering from major depression and bipolar disorder. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(3): 224-229.
194. Gigante AD, Young LT, Yatham LN, Andreazza AC, Nery FG, Grinberg LT, Heinsen H et al. Morphometric post-mortem studies in bipolar disorder: possible association with oxidative stress and apoptosis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14(8): 1075-1089.
195. Fries GR, Vasconcelos-Moreno MP, Gubert C, Santos BT, da Rosa AL, Eisele B, Sartori J et al. Early apoptosis in peripheral blood mononuclear cells from patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014; 152-154: 474-477.
196. Berretta S, Pantazopoulos H, Lange N. Neuron numbers and volume of the amygdala in subjects diagnosed with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 884-893.
197. Reynolds LM, Reynolds GP. Differential regional N-acetylaspartate deficits in postmortem brain in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2011; 45: 54-59.

198. Andrezza AC. Combining redox-proteomics and epigenomics to explain the involvement of oxidative stress in psychiatric disorders. *Mol Biosyst* 2012; 8(10): 2503-2512.
199. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2k-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med* 2006; 68: 1–7.
200. Kupper N, Gidron Y, Winter J, Denollet J. Association between type D personality, depression, and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Psychosom Med* 2009; 71: 973-980.
201. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Increased 8-hydroxy-deoxyguanosine, a marker of oxidative damage to DNA, in major depression and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30: 715-722.
202. Lindqvist D, Dhabhar FS, James SJ, Hough CM, Jain FA, Bersani FS, Reus VI et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 76: 197-205.
203. Yi S, Nanri A, Matsushita Y, Kasai H et al. Depressive symptoms and oxidative DNA damage in Japanese municipal employees. *Psychiatry Res* 2012; 200(2-3): 318-322.
204. Jorgensen A, Krogh J, Miskowiak K, Bolwig TG et al. Systemic oxidatively generated DNA/RNA damage in clinical depression: Associations to symptom severity and response to electroconvulsive therapy. *J Affect Disord* 2013; 149(1-3): 355-362.
205. Czarny P, Kwiatkowski D, Kacperska D, Kawczyńska D, Talarowska M, Orzechowska A, Bielecka-Kowalska A et al. Elevated level of DNA damage and impaired repair of oxidative DNA damage in patients with recurrent depressive disorder. *Med Sci Monit* 2015; 21: 412-418.
206. Balmus IM, Ciobica A, Antioch I, Dobrin R, Timofte D. Oxidative stress implications in the affective disorders: main biomarkers, animal models relevance,

genetic perspectives, and antioxidant approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 3975101.

207. Karaman A, Aydın H, Geçkinli B, Çetinkaya A, Karaman S. DNA damage is increased in lymphocytes of patients with metabolic syndrome. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2015; 782: 30-35.

208. Bora E, McIntyre RS, Ozerdem A. Neurocognitive and neuroimaging correlates of obesity and components of metabolic syndrome in bipolar disorder: a systematic review. *Psychol Med* 2019; 49(5): 738-749.

209. Hoffmann H, Högel J, Speit G. The effect of smoking on DNA effects in the comet assay: a meta-analysis. *Mutagenesis* 2005; 20(6): 455-466.

210. Dobrzynska MM, Pachocki KA, Owczarska K. DNA strand breaks in peripheral blood leucocytes of polish blood donors. *Mutagenesis* 2018; 33(1): 69-76.

211. Hussain A, Dulay P, Rivera MN, Aramouni C, Saxena V. Neoplastic Pathogenesis Associated with Cigarette Carcinogens. *Cureus* 2019; 11(1): 3955.

212. Mendoza-Núñez VM, Beristain-Pérez A, Pérez-Vera SP, Altamirano-Lozano MA. Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19(5): 919-926.

213. Ceylan D, Scola G, Tunca Z, Isaacs-Trepanier C, Can G, Andrezza AC, Young LT et al. DNA redox modulations and global DNA methylation in bipolar disorder: Effects of sex, smoking and illness state. *Psychiatry Res* 2018; 261: 589-596.

214. Li R, El-Mallahk RS. A novel evidence of different mechanisms of lithium and valproate neuroprotective action on human SY5Y neuroblastoma cells: caspase-3 dependency. *Neurosci Lett* 2000; 294(3): 147-150.

215. Hacimusalar Y, Eşel E. Major Depresif Bozukluk İçin Önerilen Biyobelirleyiciler. *Arch Neuropsychiatry* 2018;55:280–290.

216. Tek atak ve tekrarlayan depresyon tanılı hastalarda total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması ile ilaç

etkisinin değerlendirilmesi(uzmanlık tezi). Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi 2018. Ş., Aslan.

217. Mamur S, Unal F, Altok K, Deger SM, Yuzbasioglu D. DNA damage in hemodialysis patients with chronic kidney disease; a test of the role of diabetes mellitus; a comet assay investigation. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2016; 800-801: 22-27.

218. Maia Filho PA, Pereira JF, Almeida Filho TP, Cavalcanti BC, Sousa JC, Lemes RPG. Is chronic use of hydroxyurea safe for patients with sickle cell anemia? An account of genotoxicity and mutagenicity. *Environ Mol Mutagen* 2019; 60(3): 302-304.

219. Nemmar A, Karaca T, Beegam S, Yuvaraju P, Yasin J, Ali BH. Lung oxidative stress, DNA damage, apoptosis, and fibrosis in adenine-induced chronic kidney disease in mice. *Front Physiol* 2017; 8: 896.

220. Geric M, Gajski G, Orešcanin V, Garaj-Vrhovac V. Seasonal variations as predictive factors of the comet assay parameters: a retrospective study. *Mutagenesis* 2018; 33(1): 53-60.

221. Andrezza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, Almeida LMV, Nardin P, Cunha AB et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 523-529.

222. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord* 2008; 107: 89-94.

223. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica* 2004; 16: 200-203.

224. Savas HA, Herken H, Yurekli M. Possible role of nitricoxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 57-61.

225. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 697-702.

226. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, Selek S, Tutkun H, Zoroglu SS, Akyol O. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7: 51-55.
227. Yumru M, Savas H, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009; 33: 1070-1074.
228. Bulut M, Altındağ A, Deveci Z, Kaya MC, Bülbül F, Taşkın A, Kocamer Ş et al. İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulzif tedavi ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler. *Journal of Mood Disorders* 2013; 3: 93-99.
229. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV, Kauer-Sant'Anna M, Klamt F, Moreira JC et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2011; 45(2): 156-161.
230. Gubert C, Stertz L, Pfaffenseller B, Panizzutti BS, Rezin GT, Massuda R, Streck EL et al. Mitochondrial activity and oxidative stress markers in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder, schizophrenia, and healthy subjects. *J Psychiatr Res* 2013; 47(10): 1396-1402.
231. Magalhães PV1, Dean OM, Bush AI, Copolov DL, Malhi GS, Kohlmann K, Jeavons S et al. A preliminary investigation on the efficacy of N-acetyl cysteine for mania or hypomania. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; 47(6): 564-568.
232. Kalelioglu T, Genc A, Karamustafalioglu N, Tasdemir A, Can Gungor F, Cansiz A, Incir S et al. Initial and post-treatment total oxidant-antioxidant status and oxidative stress index in male patients with manic episode. *Psychiatry Res* 2014; 218(1-2): 249-251.
233. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51: 164-175.

234. Özcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 89-95.
235. Fontoura PC, Pinto VL, Matsuura C, Resende Ade C, de Bem GF, Ferraz MR, Cheniaux E et al. Defective nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling in patients with bipolar disorder: a potential role for platelet dysfunction. *Psychosom Med* 2012; 74(8): 873-877.
236. Kalenderoğlu A, Çelik M. Psikotik özellikli mani ile psikotik özellik göstermeyen maninin oksidatif stres açısından karşılaştırılması. *Journal of Mood Disorders* 2016; 6(3): 116-123.
237. Bengesser SA, Lackner N, Birner A, Fellendorf FT, Platzer M, Mitteregger A, Unterweger R, Reininghaus B, Mangge H, Wallner-Liebmann SJ et al. Peripheral markers of oxidative stress and antioxidative defense in euthymia of bipolar disorder- Gender and obesity effects. *J Affect Disord* 2015; 172: 367-374.
238. Siwek M, Sowa-Kućma M, Dudek D, Styczeń K, Szewczyk B, Kotarska K, Misztakk P et al. Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacol Rep* 2013; 65(6): 1558-1571.
239. Tsai MC, Huang TL. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) is a state biomarker of oxidative stress in bipolar patients in a manic phase. *J Affect Disord* 2015; 173: 22-26.
240. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargél AA, Kunz M, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14(6): 667-675.
241. Akarsu S, Bolu A, Aydemir E, Zincir S, Kurt YG, Zincir S, Erdem M et al. The relationship between the number of manic episodes and oxidative stress indicators in bipolar disorder. *Psychiatry Investig* 2018; 15(5): 514-519.
242. Magalhães PV, Jansen K, Pinheiro RT, Colpo GD, da Motta LL, Klamt F, da Silva RA et al. Peripheral oxidative damage in early-stage mood disorders: a nested

population-based case-control study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15(8): 1043-1050.

243. Banerjee U, Dasgupta A, Rout JK, Singh OP. Effects of lithium therapy on Na⁺-K⁺-ATPase activity and lipid peroxidation in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 37(1): 56-61.

244. Maes M, Carvalho AF. The Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Depression and Bipolar Disorder. *Mol Neurobiol* 2018; 55(12): 8885-8903.

245. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications. *Brain Sci* 2017; 7(11): 144.

246. Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Gutkind JS, Manji HK, Chen G. The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *J Biol Chem* 2001; 276: 31674–31683.

247. Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci* 1997; 20(2): 84–91.

248. Huang RY, Hsieh KP, Huang WW, Yang YH. Use of lithium and cancer risk in patients with bipolar disorder: population-based cohort study. *Br J Psychiatry* 2016; 209(5): 393-399.

249. Frey BN, Valvassori SS, Réus GZ, Martins MR, Petronilho FC, Bardini K, Dal-Pizzol et al. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31(5): 326-332.

250. Tan H, Young LT, Shao L, Che Y ve ark. Mood stabilizer lithium inhibits amphetamineincreased 4-hydroxynonenal-protein adducts in rat frontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 23: 1-11.

251. de Sousa RT, Zarate CA Jr, Zanetti MV, Costa AC, Talib LL, Gattaz WF, Machado-Vieira R. Oxidative stress in early stage bipolar disorder and the association with response to lithium. *J Psychiatr Res* 2014; 50: 36-41.

252. Valvassori SS, Rezin GT, Ferreira CL, Moretti M, Gonçalves CL, Cardoso MR, Streck EL et al. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with d-amphetamine. *J Psychiatr Res* 2010; 44(14): 903-909.

253. Bakare A, Shao L, Cui J, Young LT et al. Mood stabilizing drugs lamotrigine and olanzapine increase expression and activity of glutathione S-transferase in primary cultured rat cerebral cortical cells. *Neurosci Lett* 2009; 455: 70-73.

254. Türkez H, Toğar B. The genotoxic and oxidative damage potential of olanzapine in vitro. *Toxicol Ind Health* 2010; 26(9): 583-588.

255. Bengesser SA, Lackner N1, Birner A, Platzer M, Fellendorf FT, Queissner R, Filic K et al. Mood stabilizers, oxidative stress and antioxidative defense in euthymia of bipolar disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016; 15(4): 381-389.

256. 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(4): 327-333.

257. Smaga I, Niedzielska E, Gawlik M, Moniczewski A, Krzek J, Przegaliński E, Pera J et al. Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. *Pharmacol Rep* 2015; 67(3): 569-580.

258. Eren I, Naziroğlu M, Demirdaş A. Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochem Res* 2007; 32(7): 1188-1195.

259. Al Aboud NM, Basit H, Al-Jindan FA. Genetics, DNA Damage and Repair. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.

260. Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 2003; 25: 207-218.
261. Zhou F, Zhang W, Wei Y, Zhou D, Su Z, Meng X, Hui L et al. The changes of oxidative stress and human 8-hydroxyguanine glycosylase 1 gene expression in depressive patients with acute leukemia. *Leuk Res* 2007; 31(3): 387-393.
262. Kirkali G, Keles D, Canda AE, Terzi C, Reddy PT, Jaruga P, Dizdaroglu M et al. Evidence for upregulated repair of oxidatively induced DNA damage in human colorectal cancer. *DNA Repair (Amst)* 2011; 10(11): 1114-1120.
263. Yndestad A, Neurauder CG, Oie E, Forström RJ, Vinge LE, Eide L, Luna L et al. Up-regulation of myocardial DNA base excision repair activities in experimental heart failure. *Mutat Res* 2009; 666(1-2): 32-38.
264. Akbolat M, Işık O. Sağlık çalışanlarının tükenmişlik düzeyleri: bir kamu hastanesi örneği. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi* 2008; 11(2): 230-254.
265. Irie M, Asami S, Nagata S, Ikeda M, Miyata M, Kasai H. Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92(3): 367-376.
266. Leuner K, Schulz K, Schütt T, Pantel J, Prvulovic D, Rhein V, Savaskan E et al. Peripheral mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: focus on lymphocytes. *Mol Neurobiol* 2012; 46(1): 194-204.
267. Jackson AL, Loeb LA. The contribution of endogenous sources of DNA damage to the multiple mutations in cancer. *Mutat Res* 2001; 477(1-2): 7-21.
268. Dinçer Y, Kankaya S. DNA Hasarının Belirlenmesinde Comet Assay. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010; 30(4): 1365-1373.
269. 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(3): 206-221.

270. Lin A, Zhang X, Chen M, Cao Q. Oxidative stress and DNA damages induced by cadmium accumulation. *Journal of Environmental Science* 2007; 19(5): 596-602.

271. Gichner T, Znidar I, Szakova J. Evaluation of DNA damage and mutagenicity induced by lead in tobacco plants. *Mutation Research* 2008; 652(2): 186-190.

272. 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(1): 33-40.

273. Diehl LA, Alvares LO, Noschang C, Engelke D, Andreazza AC, Goncalves CAS, Quillfeldt JA 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(4): 700-707.

274. 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): 385-394.

275. 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: 167-175.

276. 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(1-2): 47-60.

277. 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(4): 897-911.

278. Karapidaki I, Ekonomopoulou MT, Akritopoulou K, Anestakis D, Iakovidou Kritsi Z. Cytogenetic effects of valproic acid and ziprasidone in human lymphocyte cultures. *Neuropsychobiology* 2011; 64(4): 219-223.

279. 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): 1225-1232.

280. 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(1-2): 157-160.

281. 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(1): 43-51.

Sosyodemografik Veri Formu

1.Ad ,Soyadı;

Tel:

2.Yaşınız;

3. Boy;

4. Kg;

5.Cinsiyet

a)Erkek b)Kadın

6.Medeni Durumunuz

a) evli
b) bekar
c) boşanmış
d) eşinden ayrı yaşıyor

7.Evinizde kimlerle yaşamaktasınız?

a) yalnız
b) sadece eşinizle
c) eş ve çocuklar
d) anne ve baba
e)diğer.....

8.Eğitim düzeyiniz?

a)Hiç okula gitmemiş
b)İlkokul
c)ortaokul
d)Lise
e) yüksek okul veya üniversite
f) diğer..

9.Sahip olduğunuz çocuk sayısı;

10. Sigara kullanıyor musunuz?

a) evet- günde kaç adet..... ne kadar süredir?.....
b) hayır

11. Alkol kullanıyor musunuz?

a) hiç
b)nadiren
c)haftada 2-3 kez
d)hergün

günlük miktarı?.....

süre.....

12. Madde kullanıyor musunuz?

a) hiç
b)nadiren
c)haftada 2-3 kez
d)hergün

Maddenin türü.....

günlük miktarı?.....

süre.....

13.Şu an yaşadığınız yer?

a)köy
b)İlçe
c)şehir
d)diğer.....belirtiniz

14.Yapmakta olduğunuz bir işiniz var mı?

a) evet.....
b) hayır (yanıtınız hayır ise 16. Soruya geçiniz)

15.Meslekte çalıştığınız süre nedir?

a) 1 yıldan az
b) 1-5 yıl arası
c) 5-10 yıl
d)11 yıl ve üzeri

16. Aylık gelir durumunuz nedir?

a)asgari ücret ve altında
b)asgari ücret-2500 tl arasında
c)2500 tl üzerinde

17.Başka bir kronik fiziksel bir hastalığınız var mı?

a)evet ise lütfen belirtiniz.....
b)hayır

Hasta Grup

18. Hastalığınız kaç yaşında iken başladı?.....

19.Hastalığınız hangi dönemle başladı?

a)Manik
b)Depresif
c)Mikst

20. Ne kadar süredir bu tanı ile takip ediliyorsunuz

a) 1 yıldan az
b) 1-5 yıl arası
c) 5-10 yıl
d)11 yıl ve üzeri

21. Ruhsal hastalığınız nedeni ile hastane yatışınız oldu mu?

a) evet
b) hayır (yanıt hayır ise 23. Soruya geçiniz)

22. Kaç kez hastane yatışınız yapıldı?

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 (yanıt hayır ise 26. Soruya geçiniz)

24. Kaç kür EKT tedavisi aldınız?.....

25.Kaç kez depresif dönem geçirdiniz?.....

26.Kaç kez manik dönem geçirdiniz?.....

27.Hastalığın ortalama aktif dönemi (hafta).....

28.Hastalığın ortalama iyilik dönemi (ay).....

29.Hastalığınızın hangi dönemlerinde hastane yatışınız oldu?

a)Manik.....
b)Depresif.....
c)Mikst.....

30.Ataklarınızda şüphecilik, alınganlık gibi belirtileriniz olur mu?

a) evet
b) hayır

31. Ailenizde bu tanı ile takip edilen başka biri var mı?

a)hayır
b)evet (yakınlığı.....)

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 katılan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

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

2) Hareket ve enerji artışı

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok
1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciyeye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor
1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok
2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

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

8) Düşünce içeriği

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

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

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

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

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

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| 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

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ
(Çalışma grubu için)

‘**Bipolar bozukluklu hastaların lenfositlerinde DNA hasar ve tamir etkinliğindeki farklılıkların değerlendirilmesi**’ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

• **Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Bipolar bozukluk, kronik, ciddi ve yeti yitimine neden olan bir psikiyatrik bozukluktur. Bipolar bozukluğun nörokimyasal mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Son dönemde oksidatif stresin hastalığın fizyopatolojisinde etkili olduğuna dair bulgular artış göstermektedir. Bipolar bozukluk epizodları arasında en önemli farklar klinik alanda olup, her epizodda da gelişimsel etkiler sorumlu tutulmaktadır.

Oksidatif hasarın birikimi ile hücre ölümünün tetiklenmesi veya okside proteinlerin agregasyonu ile hücre ölümü gerçekleşir. Bu patolojik süreçlerin mizacı, duygulanımları, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde gerçekleştiği ve mizacı düzenleyen mekanizmalarda bozulma gelişip, bipolar bozuklukta görülen belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Birçok oksidatif stres belirteci bipolar bozuklukta araştırılmış olmasına karşın, bulgular her zaman tutarlı değildir; Bazı çalışmalar, bipolar bozukluk hastalarında bazı antioksidan enzim düzeylerinin değişmiş olduğunu rapor ederken; diğerleri, DNA, RNA, proteinler ve lipidlerdeki oksidatif hasar üzerinde durmaktadır. Bu çalışmalardan bipolar bozukluk hastalarında oksidatif strese bağlı DNA hasarı ile ilgili yapılmış çalışmaların sayısı oldukça azdır.

Hücreler genomik bütünlüklerini korumak için hasarlı DNA’yı onaran mekanizmalar geliştirmiştir. Fizyolojik koşullarda, oksidatif hasarlar onarım mekanizmaları ile hızla giderilmektedir. Hücrelerde oksidatif DNA hasarı giderilemediği durumlarda genomik kararsızlığı artıran mutasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Oksidatif DNA hasarının değerlendirilmesinde oksidatif süreçler ile birlikte DNA onarım mekanizması da göz önünde tutulmalıdır. Her hücre bazı DNA kusurlarını tanıyan ve DNA glikozilazlar olarak adlandırılan enzimleri içerir. 8-hidroksiguanin-DNA glikozilaz (OGG1), Endonükleaz III benzeri protein (NTH1) ve Endonükleaz VIII benzeri protein (NEIL1, NEIL2 ve NEIL3) DNA onarım genlerinin ekspresyonu ile oluşan substrata özgü glikozilaz enzimleridir. Biz çalışmamızda DNA onarım enzimlerinin (OGG1 ve NEIL1) mRNA ekspresyon düzeylerini de araştırmayı planlamaktayız.

Bipolar bozukluk hastaları, hastalığın kronik seyri nedeni ile çok sayıda psikofarmakolojik tedavi almaktadır. Verilen tedavilerin DNA hasarına karşı koruyucu olabileceği gibi, bunu arttırabilme olasılıklarını da göz önüne almak gereklidir. Güncel bir araştırmada lityuma iyi yanıt veren bir hasta grubundan alınmış lenfoblastik hücrelerde 8-OHdG sağlıklılara göre farklı bulunmamıştır. Bir hayvan modelinde lityum ve valproat tedavilerinin oksidatif dengelyi modüle ederek oksidatif DNA hasarını azalttıkları bildirilmiştir Biz çalışmamızda sağlıklı bireylerin serumlarını, hasta bireylerin kullandığı psikofarmakolojik ajanlara in vitro olarak maruz bırakarak ilaçların neden olabileceği DNA hasarını da değerlendirmeyi planlamaktayız.

Biz de bu çalışmamızda psikiyatrinin bu önemli kronik hastalığında gen hasarı ve tamir süreçlerini, ilaç etkilerini ve genetik bozulma etkenlerini araştırmayı ve farklılıkları ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamız 1 yıllık bir süre içinde tamamlanacak olup; Çalışma, DSM IV’e göre yapılandırılmış görüşme tekniği SCID I kullanılarak tanı konmuş 30 bipolar bozukluk manik atakta, 30 bipolar bozukluk depresif atakta, 30 bipolar ötimik ve yaş, sigara kullanımı ve diyet olarak eşlenmiş 30 sağlıklı gönüllüyle yürütülecektir. Her bir katılımcıdan ya da birinci derecede yakınından bilgilendirilmiş onam formuyla yazılı onamları alınacaktır. Çalışmaya 18-60 yaş arası, fiziksel ve nörolojik hastalığı olmayan, mental kapasitesi olağan, okuma yazma bilen kişiler dâhil edilecektir. Hastalara Hamilton Depresyon Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve CGI (Klinik Global İzlem Ölçeği) uygulanacaktır. Analizler için her bir hastadan 5 ml’lik 4 tüp kan alınacaktır.

NOT: Planlanan hasta sayıları 30 bipolar bozukluk manik atakta, 30 bipolar bozukluk depresif atakta, 30 bipolar ötimik ve yaş, sigara kullanımı ve diyet olarak eşlenmiş 30 sağlıklı gönüllü olmakla birlikte bu sayılara ulaşılamaması durumunda hasta ve sağlıklı gönüllü sayıları 15-20 arasında sınırlandırılacaktır.

- **Bu çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

- **Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

- Çalışmaya katılan gönüllülerin tanı değerlendirmeleri ve kan alma işlemleri Psikiyatri AD'da yapılacaktır. Lenfositlerde comet assay yöntemiyle DNA hasarının ölçülmesi, in vitro yöntem ile ilaç etkisinin ölçülmesi, ELİSA ile TAS, TOS ve OSİ değerleri ölçülmesi, OGG ve NEIL1 gen ekspresyonlarına gerçek zamanlı PCR ile bakılması işlemleri Tıbbi biyoloji AD'da yapılacaktır)
- *İzniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 5 ml'lik 4 tüp kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda* Lenfositlerde comet assay yöntemiyle DNA hasarı, in vitro yöntem ile ilaç etkisi, ELİSA ile TAS, TOS ve OSİ değerleri , OGG ve NEIL1 gen ekspresyonlarına gerçek zamanlı PCR ile bakılacak ve bu tetkikler Tıbbi biyoloji AD'da yapılacaktır.
- *Ayrıca* Hastalara Hamilton Depresyon Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve CGI (Klinik Global İzlem Ölçeği) uygulanacaktır.
- Çalışmamız 1 yıl süresinde tamamlanması planlanmış ve sizin hastalığınız açısından tekrar değerlendirileceğiniz bir çalışma olup, 5 ml'lik 4 tüp kanınızın alınması dışında bir yükümlülüğünüz olmayacaktır. Kanlarınız işlem sonrası imha edilecek ve kişisel bilgileriniz paylaşılmayacaktır.

- **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

Biz de bu çalışmamızda psikiyatrinin Bipolar bozukluk gibi önemli kronik hastalığında DNA hasarını ve tamir süreçlerini, ilaçların bu hasara etkisinin olup olmadığını ve genetik mutasyonları araştırmayı ve hastalığın epizodları arasında bu anlamda varsa farklılıkları ortaya koymayı amaçladık. DNA hasarının varlığında bu hastalıkların kolaylaştırdığı obezite, damar hastalıkları ve kanser gibi olumsuz durumların gelişebileceği öngörüsünden en azından diğer çevresel etkenlerden korunulması konusunda bilgilendirmenin etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Mevcut hastalığınızın genetik etkenlerle ilişkisi yanı sıra genetik hasarların olup olmadığını ortaya koymak önemlidir. Ayrıca kullanılan ilaçların bu hasara etkisi olup olmadığını ortaya koymamıza yardımcı olacaktır.

- **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Araştırmamızın kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Gökçe KAR
GÖREVİ : Araş. Gör. Dr.

TELEFON : 0 258 296 60 00 (4600)

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

..... Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

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

- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim*).
- Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Bilgilendiren Araştırmacı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için gerekli düzenlemeler yapılarak veli veya vasisinin onamı alınacaktır. Psikiyatrik ve Pediatrik çalışmalarda bu formdaki “Görüşme tanığı” kısmının doldurulması zorunludur. Bu örnek form araştırmacılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgileri içermektedir, gerektiğinde eklemeler ve düzenlemeler yapılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve kırmızı ile yazılmış kısımlar çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Araştırmacı dikkat çekmek istediği hususları açıkça vurgulamalıdır. Gönüllünün beyanı ve imzası aynı sayfada yer almalı; kesinlikle FARKLI sayfalarda OLMAMALIDIR.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENETİK MATERYAL ÜZERİNDE YAPILACAK ARAŞTIRMALAR
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

‘Bipolar bozukluklu hastaların lenfositlerinde DNA hasar ve tamir etkinliğindeki farklılıkların değerlendirilmesi’ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni Bipolar bozukluk hastalığınızın bulunması/ psikiyatrik tanı almamış olmanızdır. Denizli Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Genetik çalışmanın amacı ve dayanağı nelerdir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bipolar bozukluk, kronik, ciddi ve yeti yitimine neden olan bir psikiyatrik bozukluktur. Bipolar bozukluğun nörokimyasal mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Son dönemde oksidatif stresin hastalığın fizyopatolojisinde etkili olduğuna dair bulgular artış göstermektedir. Bipolar bozukluk epizodları arasında en önemli farklar klinik alanda olup, her epizodda da gelişimsel etkiler sorumlu tutulmaktadır..

Oksidatif hasarın birikimi ile hücre ölümünün tetiklenmesi veya okside proteinlerin agregasyonu ile hücre ölümü gerçekleşir. Bu patolojik süreçlerin mizacı, uygulanımları, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde gerçekleştiği ve mizacı düzenleyen mekanizmalarda bozulma gelişip, bipolar bozuklukta görülen belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir .

Birçok oksidatif stres belirteci bipolar bozuklukta araştırılmış olmasına karşın, bulgular her zaman tutarlı değildir; Bazı çalışmalar, bipolar bozukluk hastalarında bazı antioksidan enzim düzeylerinin değişmiş olduğunu rapor ederken; diğerleri, DNA, RNA, proteinler ve lipidlerdeki oksidatif hasar üzerinde durmaktadır. Bu çalışmalardan bipolar bozukluk hastalarında oksidatif strese bağlı DNA hasarı ile ilgili yapılmış çalışmaların sayısı oldukça azdır.

Hücreler genomik bütünlüklerini korumak için hasarlı DNA’yı onaran mekanizmalar geliştirmiştir. Fizyolojik koşullarda, oksidatif hasarlar onarım mekanizmaları ile hızla giderilmektedir. Hücrelerde oksidatif DNA hasarı giderilemediği durumlarda genomik kararsızlığı artıran mutasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Oksidatif DNA hasarının değerlendirilmesinde oksidatif süreçler ile birlikte DNA onarım mekanizması da göz önünde tutulmalıdır. Her hücre bazı DNA kusurlarını tanıyan ve DNA glikozilazlar olarak adlandırılan enzimleri içerir. 8-hidroksiguanin-DNA glikozilaz (OGG1), Endonükleaz III benzeri protein (NTH1) ve Endonükleaz VIII benzeri protein (NEIL1, NEIL2 ve NEIL3) DNA onarım genlerinin ekspresyonu ile oluşan substrata özgü glikozilaz enzimleridir. Biz çalışmamızda DNA onarım enzimlerinin (OGG1 ve NEIL1) mRNA ekspresyon düzeylerini de araştırmayı planlamaktayız.

Bipolar bozukluk hastaları, hastalığın kronik seyri nedeni ile çok sayıda psikofarmakolojik tedavi almaktadır. Verilen tedavilerin DNA hasarına karşı koruyucu olabileceği gibi, bunu arttırabilme olasılıklarını da göz önüne almak gereklidir. Güncel bir araştırmada lityuma iyi yanıt veren bir hasta grubundan alınmış lenfoblastik hücrelerde 8-OHdG sağlıklılara göre farklı bulunmamıştır. Bir hayvan modelinde lityum ve valproat tedavilerinin oksidatif dengeyi modüle ederek oksidatif DNA hasarını azalttıkları bildirilmiştir Biz çalışmamızda sağlıklı bireylerin serumlarını, hasta bireylerin kullandığı psikofarmakolojik ajanlara in vitro olarak maruz bırakarak ilaçların neden olabileceği DNA hasarını da değerlendirmeyi planlamaktayız.

Biz de bu çalışmamızda psikiyatrinin bu önemli kronik hastalığında gen hasarı ve tamir süreçlerini, ilaç etkilerini ve genetik bozulma etkenlerini araştırmayı ve farklılıkları ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamız 1 yıllık bir süre içinde tamamlanacak olup; Çalışma, DSM IV'e göre yapılandırılmış görüşme tekniği SCID I kullanılarak tanı konmuş 30 bipolar bozukluk manik atakta, 30 bipolar bozukluk depresif atakta,30 bipolar ötimik ve yaş, sigara kullanımı ve diyet olarak eşlenmiş 30 sağlıklı gönüllüyle yürütülecektir. Her bir katılımcıdan ya da birinci derecede yakınından bilgilendirilmiş onam formuyla yazılı onamları alınacaktır. Çalışmaya 18-60 yaş arası, fiziksel ve nörolojik hastalığı olmayan, mental kapasitesi olağan, okuma yazma bilen kişiler dâhil edilecektir. Hastalara Hamilton Depresyon Ölçeği, Young Mani Derecelendirme Ölçeği ve CGI (Klinik Global İzlem Ölçeği) uygulanacaktır. Analizler için her bir hastadan 5 ml'lik 4 tüp kan alınacaktır.

NOT: Planlanan hasta sayıları 30 bipolar bozukluk manik atakta, 30 bipolar bozukluk depresif atakta,30 bipolar ötimik ve yaş, sigara kullanımı ve diyet olarak eşlenmiş 30 sağlıklı gönüllü olmakla birlikte bu sayılara ulaşılabilmesi durumunda hasta ve sağlıklı gönüllü sayıları 15-20 arasında sınırlandırılacaktır.

Bu genetik çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Genetik araştırma nasıl yapılacak?

a. Hangi örnek (ler) alınacak ve nasıl alınacak ?

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, 10 çay kaşığı veya 5 ml'lik 4 tüp kadar bir miktarda kolunuzdan kan alınacaktır Bu kandan genetik materyal, DNA elde edilecektir. Genellikle bir tek örnekleme yeterlidir ancak bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir. Kan alınamadığı durumlarda biyolojik örneğin bulunabileceği, yanak içinden alınan az bir miktarda sürüntü, tek bir tel saç, idrar gibi örnekler almamız gerekebilir.

b. Örnekte neler araştırılacak ?

Lenfositlerde comet assay yöntemiyle DNA hasarının ölçülmesi, invitro assay yöntemiyle ilaç etkisinin ölçülmesi, ELİSA ile TAS, TOS ve OSİ değerleri ölçülmesi, OGG ve NEIL1 gen ekspresyonlarına gerçek zamanlı PCR ile bakılması işlemleri yapılacaktır.

c. Örnekler nerede çalışılacak?

Araştırma verileri, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD'da toplanacak, genetik analizler ise Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD'da yapılacaktır.

d. Genetik örneğin gelecekte nasıl imha edilmesi planlanıyor?

Tarafımdan alınan örnekler gelecekte de kullanılabilir mi?

Tarafınızdan alınan örneğin saklanması ve ileride yapılacak diğer çalışmalarda kullanımı ancak sizin izninize tabidir. Bu örnekler uzun yıllar isminiz (kimlik bilgileriniz) korunmak ya da yok edilmek kaydı ile saklanabilir. Lütfen aşağıdaki seçeneklerden size uygun olan bir tanesini işaretleyiniz.

1- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin* yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

2- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileri çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

3- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

4- Tarafımdan alınan kodlanmış örneğin önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum, ve gelecekte de her türlü genetik çalışmada anonim (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

*Kodlanmış örnek: Sizden alınan örneğe bir kod numarası verilir. Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve sizin kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileriniz gizli tutulmuş olur.

Çalışmanın riskleri nelerdir?

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz ve kolda morarma olabilir. Düşük bir olasılık da olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması, veya enfeksiyon riski vardır. (Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.)

Yapılacak genetik teste bağlı oluşabilecek riskler: Yapılan testler sizin veya ailenizin bir ferdinin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötüye kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de olumsuz etkileyebilir.

Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferdinin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığımızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz.

Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır.

Çalışmanın yararları nelerdir?

Biz de bu çalışmamızda psikiyatrinin Bipolar bozukluk gibi önemli kronik hastalığında DNA hasarını ve tamir süreçlerini, ilaçların bu hasara etkisinin olup olmadığını ve genetik mutasyonları araştırmayı ve hastalığın epizodları arasında bu anlamda varsa farklılıkları ortaya koymayı amaçladık. DNA hasarının varlığında bu hastalıkların kolaylaştırdığı obezite, damar hastalıkları ve kanser gibi olumsuz durumların gelişebileceği öngörüsünden en azından diğer çevresel etkenlerden korunulması konusunda bilgilendirmenin etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Mevcut hastalığınızın genetik etkenlerle ilişkisi yanı sıra genetik hasarların olup olmadığını ortaya koymak önemlidir. Ayrıca kullanılan ilaçların bu hasara etkisi olup olmadığını ortaya koymamamıza yardımcı olacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar verirsiniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz, araştırmada yer alan diğer araştırmacılar kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Size ait bulgular üçüncü kişilere, onayınız dışında hiçbir şekilde açıklanmayacaktır. Çalışmanın sonunda, size ait tüm sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız olduğu gibi böyle bir bilgiyi öğrenmeyi reddetme hakkınız da vardır. Lütfen aşağıdaki kutucuklardan size uygun olanı işaretleyiniz:

- Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istiyorum
- Bu çalışmada elde edilecek kendimle ilgili bilgileri öğrenmek istemiyorum.

Kendinizle ilgili genetik bilgiyi öğrenmeyi seçmeniz durumunda size (varsa) sağaltım ile ilgili bilgiler ve genetik danışmanlık hizmeti verilecektir.

Çalışma sonuçları çalışma bitiminde bilimsel yayınlarda kullanılabilir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- Kanınız genetik faktörler açısından test edilecek ve elde edilen bilgi sizin hakkınızda bize genetik bilgi verecektir. Genetik testler, bu araştırma ile ilgisi olmayan size ait çok özel başka bilgiler de verebilir. Böyle bir durumda da gizlilik ilkesine bağlı kalınacak ve bilgiler üçüncü şahıslara sizin onayınız olmaksızın açıklanmayacaktır.)
- Kan Örneklerinin Saklanması
 - Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışma onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

a. Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışmanın ticari bir yönü var mıdır?

Gönüllülerden elde edilen bilgilerden, tıbbi testler ya da tedaviler geliştirilebilmesi gibi ticari bir fayda sağlanabilir. Böyle bir durum olursa, gönüllüler herhangi bir şekilde ticari gelir temin etmeyeceklerdir.

Göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

- Araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahalenin yapılacağını; bu konudaki tüm harcamaların üstlenileceğini belirtiniz.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksinim duyduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Gökçe KAR
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi Doktor
TELEFON: 0258 296 60 00 (4600)

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

PAÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. tarafından genetik bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

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

- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim).
- Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, gerekli gördüğü şartlarda tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Gökçe KAR'ı Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Hastanesi 0258 296 60 00 (4600) nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu genetik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı ve tarihli bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için gerekli düzenlemeler yapılarak veli veya vasisinin onamı alınacaktır.

Psikiyatrik ve Pediatrik çalışmalarında bu formdaki "Görüşme tanığı" kısmının doldurulması zorunludur.

Bu örnek form araştırmacılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve kırmızı ile yazılmış kısımlar çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyanı ve imzası aynı sayfada olmalı; kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır.