



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİPOLAR BOZUKLUKTA SERUM KORTİZOL DÜZEYİ VE
TELOMER UZUNLUĞUNUN İLİŞKİSİ**

Dr. Derya GÜL BİLEN

Tıpta Uzmanlık Tezi

DİYARBAKIR-2021

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUKTA SERUM KORTİZOL DÜZEYİ
VE TELOMER UZUNLUĞUNUN İLİŞKİSİ**

Dr. Derya GÜL BİLEN

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Dr. Öğrt. Üyesi Elif ATEŞ BUDAK

DİYARBAKIR-2021



ÖNSÖZ

Dört yıllık asistanlık sürecim boyunca, Dicle Üniversitesi Psikiyatri servisinde hayata dair ve mesleki olarak çok şey öğrendiğimi, değiştiğimi ve büyüdüğümü belirtmek isterim. Bu süreçte bilgi ve tecrübelerini paylaşma noktasında hep desteklerini hissettiğim, değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah ATLI 'ya, Prof. Dr. Mahmut BULUT 'a, Doç. Dr. Mehmet Cemal KAYA 'ya ve diğer tüm hocalarıma, sabrı ve desteği için tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğrt Üyesi Elif ATEŞ BUDAK 'a; birlikte güzel zamanlar geçirdiğimiz, tez sürecinde hep yanımda olan asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, kendilerinden çok şey öğrendiğim hastalarım;

Bana çok şey katan ve katmaya devam edecek olan kıymetli dostum Gülnur'a;

Sonsuz desteği, sabrı, emeği ve koşulsuz sevgisi için biricik eşim Abdullah'a ve güzel kızım Alin Zerya'ma; hep yanımda olan annem Cemile'ye ve çok özlediğim babam Hasan'a, canım abilerim ve ablama ve ailemin diğer üyelerine;

Teşekkür ederim.

ÖZET

Bipolar bozuklukta serum kortizol düzeyi ve telomer uzunluğunun ilişkisi

Dr. Derya GÜL BİLEN

Amaç: Bipolar bozukluğun ve klinik özelliklerinin telomer kısalması ile ilişkili olup olmadığını araştırmak ve bipolar bozuklukta kortizol düzeyinin telomer uzunluğu üzerine olan etkilerini ortaya koymak

Yöntem: Çalışmaya, bipolar I bozukluk tanısı konan 38 hasta ve yaş, cinsiyet açısından eşleştirilmiş 32 kontrol dahil edildi. Tüm hastalar HAMD, YMRS ve CGI ile değerlendirildi. İki grubun kan örnekleri alınarak TL uzunluğu ve serum kortizol düzeyleri ölçüldü. Lökosit telomer uzunluğunu belirlemek için Real Time Quantitative PCR yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun telomer uzunlukları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Kortizol değerleri ise hasta grubunda daha yüksek olmakla beraber anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İlk atak sayısı, psikotik özellik, mevsimsel özellik, tam düzelmenin varlığı ve hospitalizasyona göre TL bakıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır ($p<0.05$).

Sonuç: Bu araştırma bipolar bozukluk tanılı hastalarda kortizol düzeyi ile TL arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı hastaların telomer uzunluklarının sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha kısa olduğunu saptadık. Bipolar bozukluk ve telomer uzunluğu arasındaki ilişkinin, hastalığın klinik özelliklerinden bağımsız olduğu sonucuna vardık. Bulgularımız bipolar hastalarda kısalmış telomer uzunluğunun serum kortizol düzeyi ile ilişkili olduğu hipotezini desteklememiştir.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, telomer uzunluğu, kortizol düzeyi

ABSTRACT

Relationship between serum cortisol level and telomere length in bipolar disorder

Dr. Derya GÜL BİLEN

Objective: To investigate whether bipolar disorder and its clinical features are associated with telomere shortening and to reveal the effects of cortisol level on telomere length in bipolar disorder.

Methods: The study included 38 patients diagnosed with bipolar I disorder and 32 age- and sex-matched controls. All patients were evaluated with HAMD, YMRS and CGI. TL length and serum cortisol levels were measured by taking blood samples from both groups. Real Time Quantitative PCR was performed to determine the leukocyte telomere length.

Results: A significant difference was found between the telomere lengths of the patient and control groups ($p<0.01$). Although cortisol values were higher in the patient group, no significant difference was found ($p>0.05$). There was no significant difference between the groups according to the number of first attacks, psychotic features, seasonal features, presence of complete recovery and hospitalization ($p<0.05$).

Conclusion: This is the first study to evaluate the relationship between cortisol level and TL in patients with bipolar disorder. In our study, we found that patients with bipolar disorder had significantly shorter telomere lengths compared to healthy controls. We concluded that the relationship between bipolar disorder and telomere length is independent of the clinical features of the disease. Our findings did not support the hypothesis that shortened telomere length is associated with serum cortisol level in bipolar patients.

Key words: Bipolar disorder, telomere length, cortisol level

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Bipolar bozukluklar için DSM - 5 atak ölçütleri

Tablo 2. Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyet dağılımları

Tablo 3. Çalışmaya alınan kişilerin yaş dağılımları

Tablo 4. Hastaların medeni durum özelliklerinin dağılımı

Tablo 5. Çalışmaya alınan kişilerin eğitim süresi dağılımları

Tablo 6. Hastaların çalışma durumlarının dağılım özellikleri

Tablo 7. Hastaların diğer sosyodemografik özellikleri

Tablo 8. Hastalık başlangıç yaşı ve süresi

Tablo 9. Hastaların ilk atak tipi

Tablo 7. Hastaların duygudurumu

Tablo 11. Hastalık özellikleri

Tablo 12. Hastaların tedavi özellikleri

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun telomer uzunluğu ve kortizol değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun eşleştirilmiş özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 15. Telomer uzunluğu ve kortizol değerlerinin sosyodemografik özelliklere göre karşılaştırılması

Tablo 16. Klinik özelliklere göre Telomer uzunluğunun U tablosu

Tablo 17. Klinik özelliklere göre kortizol düzeyinin U tablosu

Tablo 18. Telomer uzunluğu ve kortizolün klinik özellikler ile ilişkisi

Tablo 19. Telomer uzunluğu ve kortizolün klinik ölçekler ile ilişkisi

Tablo 20. Telomer uzunluğu ve Li kullanımı U tablosu

Tablo 21: Eğitim süresinin Telomer Uzunluğuna Etkisine İlişkin Lineer Regresyon Analizi

Tablo 22: Katılımcıların grupları ve eğitim düzeyleri kontrol edilmesine ilişkin kovaryans sonuçları.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH: Adrenocorticotrophic Hormone (Adrenokortikotropik hormon)

APA: American Psychological Association

BB: Bipolar Bozukluk

BKİ: Beden Kitle İndeks

CAR: Cortisol Awakening Response

CGI: Clinical Global Impressions

CRH: Corticotropin Releasing Hormone

DD: Duygudurum Düzenleyici

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskısı)

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskısı)

DÜBAP: Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

EDTA: Etilen Diamin tetraasetik asit

FDA: United States Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

GWAS: Genome-wide Association Study

HAMD: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HPA: Hipotalamik-hipofiz-adrenal

KD: Kortizol Düzeyi

MDB: Major Depresif Bozukluk

PCR: Polymerase chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)

qRT-PCR: quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction (Sayımsal gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu)

TERT: Telomerase Reverse Transcriptase (Telomerez Ters Transkriptazı)

TL: Telomere Length (Telomer Uzunluğu)
YMRS: Young Mani Derecelendirme Ölçeği



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 BİPOLAR BOZUKLUK	2
2.1.1 TARİHÇE	2
2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ	4
2.1.3 KOMORBİDİTELER.....	5
2.1.4 BİPOLAR BOZUKLUKLAR İÇİN DSM - 5 ATAK ÖLÇÜTLERİ	6
2.1.5 ETİYOLOJİ	9
2.1.5.1 Genetik	9
2.1.5.2 Patofizyoloji	10
2.1.5.3 Çevresel ve tıbbi faktörler	11
2.1.6 KLİNİK GİDİŞ VE SONLANIM	12
2.1.7 TEDAVİ	13
2.2 TELOMER	15
2.2.1 TELOMER BİYOLOJİSİ	15
2.2.2 TELOMERAZ	15
2.2.3 REPLİKATİF YAŞLANMA	16
2.2.4 TELOMER BOYUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER	17
2.2.5 TELOMER VE PSİKİYATRİK HASTALIKLAR	18
2.2.5.1 Şizofreni	19
2.2.5.2 Depresyon.....	20
2.2.5.3 Bipolar Bozukluk	20
2.3 KORTİZOL	23
2.3.1 KORTİZOL VE TELOMER	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 ÖRNEKLEM	25

3.2	İŞLEM.....	27
3.3	TELOMER ÖLÇÜMÜ	28
3.4	KORTİZOL DEĞERİNİN ÖLÇÜMÜ	31
4.	İSTATİKSEL ANALİZ.....	32
5.	BULGULAR	33
5.1	SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	33
5.2	KLİNİK VERİLER.....	35
5.3	TELOMER UZUNLUĞU VE KORTİZOL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	37
5.4	TELOMER UZUNLUĞUNA ETKİ EDEBİLECEK FAKTÖRLERİN REGRESYON ANALİZİ VE KOVARYANS ANALİZİ	41
6.	TARTIŞMA.....	42
7.	SONUÇLAR.....	50
8._	KAYNAKLAR.....	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

HücreSEL yaşlanmanın iyi çalışılmış bir göstergesi telomer uzunluğudur (TL). Telomerler, kromozomların sonunu kaplayan ve onları hasardan koruyan tekrarlanan TTAGGG nükleotid dizilerine sahip DNA-protein kompleksleridir [1]. Telomerler, her hücre bölünmesi sırasında tam olarak kopyalanmaz, bu da mitotik hücrelerin, yaşam süresi boyunca kademeli olarak kısalmasına neden olur [2]. Telomerler kritik derecede kısalduğunda; apoptoz riski artar ve proliferasyon durdurulur, bu da sonunda doku yenileme kapasitesini ve işlevini tehlikeye atar [3]. Telomer uzunluğu bu nedenle yaşlanmaya katkıda bulunan bir 'moleküler saati' temsil edebilir [2]. Bazı psikiyatrik bozuklukların gelişiminde önemli olduğu düşünülen fizyolojik bozuklukların (örn: İnflamasyon ve oksidatif stres) telomer kısalmasını da hızlandırabileceği ileri sürülmüştür [4, 5].

Bipolar bozukluk (BB), depresyon, mani, hipomani ya da karma dönemlerle seyreden, herhangi bir düzen olmaksızın yineleyen, dönemler arası tamamen normal olan ya da az miktarda belirti bulunan, yüksek mortalite, morbidite ve mesleki, sosyal, ailesel alanlarda işlev kaybına yol açan kronik seyirli bir ruhsal bozukluktur. Bipolar bozukluklar küresel popülasyonun % 1'inden fazlasını etkiler [6]. Tahmini yaşam boyu yaygınlık, bipolar I bozukluk için % 0,6, bipolar II bozukluk için % 0,4, bipolar bozuklukların eşik altı belirtileri için % 1,4 ve bipolar bozuklukların daha geniş bipolar spektrumu için % 2,4'tür [6].

Bipolar bozukluklar diğer psikiyatrik bozukluklarla (anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, kişilik bozuklukları dâhil) eşanlı olup bu durum bipolar bozuklukların teşhisini ve yönetimini daha zor hale getirebilir. Psikiyatrik olmayan komorbiditeler benzer şekilde bipolar bozukluğu olan hastalarda oldukça yaygındır ve metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz ve fibromiyaljinin yanı sıra diğer endokrin ve kardiyovasküler bozuklukları içerir [7, 8]. Metabolik sendromla ilgili olarak, primer yordayıcılar hastalıktan ziyade sağlıklı bir yaşam tarzı ve antipsikotik ilaçların kullanımını içerir [9]. Komorbid bozuklukların varlığı, bipolar bozukluğu olan hastalarda genel popülasyona göre daha fazla erken ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir [10].

Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen (HPA), organizmanın metabolizma ve bağışıklık ile ilgili periferik fonksiyonlarını düzenler, hipokampus ve amigdala gibi yapılarda nöronal hayatta kalma ve nörogenez üzerinde önemli etkileri vardır [11]. HPA ekseninin düzensizliğinin bipolar bozukluğun patofizyolojik mekanizmasının bir parçası olarak kabul edilmesinden bu yana yaklaşık 40 yıl geçti ve o zamandan beri bu düzensizliğin genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu nedeniyle meydana geldiği belirlendi [12]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar kortizolün telomer kısalması üzerindeki etkisini incelemeye başlamıştır. Bu çalışmalardan bazıları, yüksek kortizol maruziyetinin telomer kısalmasını hızlandırdığını göstermiştir [13, 14]. Psikolojik strese tepki olarak yüksek bazal kortizol seviyelerinin ve artan kortizol reaktivitesinin kısa telomer uzunluğu ile ilişkili olduğunu bulmuştur [15-18]. Bununla birlikte, diğer çalışmalar kortizol ve telomer uzunluğu arasında bir ilişki bulamamıştır [19, 20].

Son yıllarda, telomer uzunluğu ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkinin araştırılması konusunda giderek artan bir ilgi vardır. Bu konuda yapılmış bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızın birincil amacı bipolar bozukluk ve telomer uzunluğu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak, bu ilişkiyi araştırırken olası karıştırıcı faktörleri minimize etmektir. İkincil amacımız ise bipolar bozuklukta telomer uzunluğu ve serum kortizol arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 BİPOLAR BOZUKLUK

Bipolar bozukluk (BB), depresyon, mani, hipomani ya da karma dönemlerle seyreden, herhangi bir düzen olmaksızın yineleyen, dönemler arası tamamen normal olan ya da az miktarda belirti bulunan, yüksek mortalite, morbidite ve mesleki, sosyal, ailesel alanlarda işlev kaybına yol açan kronik seyirli bir ruhsal bozukluktur [21].

2.1.1 Tarihçe

Yaklaşık 3.000 yıldır duygudurum bozuklukları tıp literatüründe tanımlanmıştır. Hem psikiyatri hem de tıp tarihinde ki en eski terimlerden bazıları

mani ve melankolidir. Hipokrat'tan Kapadokya'lı Aretaeus'a, Kraepelin'e, Falret'e, Aubrey Lewis ve Sir Martin Roth'a, Fred Goodwin, Hagop Akiskal ve diğer önde gelen araştırmacılara kadar birçok araştırmacı bipolar bozukluğu tanımlamıştır. Bipolar bozukluk; yeti yitimi az ve iyi prognoz gösteren epizodik bir bozukluk olup muhtemelen gelişimsel, kronik, engelleyici, toplum için önemli yük oluşturan ve küresel maliyeti olan bir hastalık olarak tanımlanmıştır [2-4]. Hipokrat (M.Ö 5. Yüzyıl), melankoliyi 'kara safra'ya bağlamış ve umutsuzluk, yeme ve uyku bozukluğu, sinirlilik olarak tanımlamıştır. Bu tanım bugün depresyonu tanımladığımızla benzer şekildedir. Maniyi ise vücutta ki 'sarı safra' fazlalığına bağlamış; coşkulu duygudurum, enerji artışı, yıkıcı ve saldırgan davranışlar, dürtüsellik ile tanımlamıştır [5].

Bildiğimiz tanımla bipolar bozukluğu ilk tanımlayan Kapadokya'lı Arteus (M.S 2. Yüzyıl); mani ve melankoli arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmiştir. Ardından başlayan araştırmalar da maninin şiddetli bir melankoli formu olduğu düşünülmüş olup, mani ve melankoli birbiriyle ilişkili sendromlar olarak tanımlanmışlardır. Ancak 1854'de Fransız psikiyatrist Falret; la folie circulaire adını verdiği döngüsellikten bahsetmiş ve iki durumu tek bir hastalığa entegre etmiştir. Yine aynı tarihte Falret'ten bağımsız olarak Baillarger aynı sonuca varmıştır. Baillarger, hastalığın bifazik seyreden bir ruhsal hastalık olduğunu bildirmiştir [6,7]. Daha sonra Emil Kraepelin 1899'da yayınlanan psikiyatri ders kitabında; bipolar bozukluğu, manik-depresif psikoz olarak tanımlamış ve bunu demantia precox olarak tanımladığı şizofreniden ayırmıştır. Bu ayırımı uzunlamasına takipler sonucunda, kalıtsal özellikler ve daha iyi prognoza dayandırmıştır [4].

Amerika Psikiyatri Birliği (APA) tarafından 1952'de oluşturulan DSM-I'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ilk olarak "manik depresif reaksiyon" tanımlaması kullanılmıştır [5]. 1959'da Karl Leonhard, "bipolar bozukluk" teriminin "manik depresyon" un yerini alması gerektiğini öne sürmüş ve ayrıca "monopolar" (tek kutuplu depresyon) ve "bipolar" hastalık arasında bir ayırım yapmıştır [5]. Daha sonraları bu terimler kullanıma girmiş ve hiç manik atak geçirmemiş, sadece depresyon geçirmiş hastalar 'unipolar' olarak adlandırılmıştır. DSM- III'de depresyon ve bipolar bozukluk duygudurum

bozuklukları başlığı altında ayrı hastalıklar olarak belirtilmiştir. DSM-IV ve DSM-IV-R'de de aynı şekilde duygudurum bozuklukları içinde tanımlanan bipolar bozukluk, DSM-5, 2013'de yayımlandığında bipolar ve ilişkili bozukluklar olarak tanımlanmıştır [22].

2.1.2 Epidemiyoloji

Bipolar bozukluklar küresel popülasyonun % 1'inden fazlasını etkiler [6] . Tahmini yaşam boyu yaygınlık, bipolar I bozukluk için % 0,6, bipolar II bozukluk için % 0,4, bipolar bozuklukların eşik altı belirtileri için% 1,4 ve bipolar bozuklukların daha geniş bipolar spektrumu için % 2,4'tür [6] . Bazı çalışmalar daha yüksek oranlar önermektedir: örneğin, DSM-5 kriterlerine göre bipolar I bozukluk için küresel 12 aylık prevalans %1.5 ve yaşam boyu prevalans %2.1 olarak bildirilmiştir [23]. Bipolar bozuklukların başlangıcı etnik köken, milliyet ve sosyoekonomik durumdan bağımsızdır. Bipolar I bozukluğun prevalansı erkeklerde ve kadınlarda benzerdir, ancak bipolar II bozukluk kadınlarda daha yaygındır [24] . Bipolar bozukluğun, ortalama başlangıç yaşı 20'dir [25]. Daha erken başlangıç yaşı, daha fazla komorbidite ve depresif epizod ile başlayan hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Teşhis ve tedavi genellikle genç yetişkinlikte başlar [26]. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda semptomların başlangıcından tanıya kadar 5 yıllık bir gecikme gösterilmiş olmasına rağmen, değişken veriler bildirilmiştir. Ek olarak, komorbiditeleri olan ve depresif epizod ile başlayan hastalarda tanıya kadar geçen süre daha uzundur [26]. Tedavi edilmeyen hastalığın süresi (yani, ilk atak ile yeterli tedavi arasındaki süre) prognozu belirler ve daha uzun süre tedavi edilmeyen hastalık, artan sayıda intihar girişimi ve kötü prognoz ilişkilendirilmiştir [27].

Küresel hastalık yükü tahminleri göstermiştir ki; en büyük 20 engellilik nedeninin 5'inin zihinsel hastalıklar oluşturmaktadır. Bipolar bozukluklar; depresyon, anksiyete bozuklukları, şizofreni ve distimiden sonra küresel hastalık yükünün 17. önde gelen nedenidir [28]. Global Hastalık Yükü Çalışmasına dâhil edilen tüm bozukluklar arasında, zihinsel hastalık, engellilikle geçen yılların% 32,4'ünü ve engelliliğe göre ayarlanmış yaşam yıllarının% 13'ünü oluşturmuştur [28]. Gerçekte, ömür boyu süren ve tekrarlayan bir hastalık olarak, bipolar bozukluklar sıklıkla fonksiyonel bozukluğa ve yaşam kalitesinin düşmesine neden

olur. Ek olarak, bipolar bozukluklar ekonomik olarak aktif nüfusu etkilediğinden, doğrudan sağlık hizmetleri maliyetleri ve engelliliğin maliyetleri açısından topluma yüksek maliyetlere sebep olmaktadır [29]. Bipolar bozukluklar yaşa özgü gelişim, ilişki, eğitim ve mesleki kilometre taşlarının kazanılmasını engellediğinden, bu etki muhtemelen daha genç bireylerde daha fazladır [30].

2.1.3 Komorbiditeler

Bipolar bozukluklar diğer psikiyatrik bozukluklarla (anksiyete bozuklukları, madde kullanım bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, kişilik bozuklukları dâhil) eşanlı olup bu durum bipolar bozuklukların teşhisini ve yönetimini daha zor hale getirebilir. Komorbidite varlığı aynı zamanda daha kötü sonuçlarla da ilişkilidir [31]. Psikiyatrik olmayan komorbiditeler benzer şekilde bipolar bozukluğu olan hastalarda oldukça yaygındır ve metabolik sendrom, diabetes mellitus, osteoporoz ve fibromiyaljinin yanı sıra diğer endokrin ve kardiyovasküler bozuklukları içerir [7, 8]. Metabolik sendromla ilgili olarak, primer yordayıcılar hastalıktan ziyade sağlıklı bir yaşam tarzı ve antipsikotik ilaçların kullanımını içerir [9]. Komorbid bozuklukların varlığı, bipolar bozukluğu olan hastalarda genel popülasyona göre daha fazla erken ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir [10]. Ek olarak, komorbid obezite, lityum veya ketiyapin gibi tedavilerin istenmeyen etkileriyle ilişkilidir [32]. Yaşamın sonraki dönemlerinde ortaya çıkan bir mani, altta yatan tıbbi bir komorbiditeyi düşündürüyor olabilir [33].

Duygudurum bozuklukları arasında bipolar bozukluklar en yüksek intihar oranına sahiptir ki bu oran genel popülasyondan 20 kat daha yüksektir [34]. Bipolar bozukluğu olan hastaların yaklaşık üçte biri ila yarısı en az bir kez intihara teşebbüs ederler ve intihar girişimlerinin % 15-20'si ölümcüldür [35]. İntihar girişimi için risk faktörleri arasında erken başlangıç, kadın cinsiyet, depresif epizod, anksiyete bozukluğu, madde kötüye kullanımı ve kişilik bozukluğu komorbiditesi; tamamlanmış intihar için ise risk faktörleri arasında birinci derece yakınlarında intihar öyküsü ve erkek cinsiyet yer alır [35]. İntihar riski, tedavi edilmeyen hastalarda duygudurum düzenleyici ilaçlarla tedavi edilenlere göre daha yüksektir. Özellikle lityum ile yeterli süre ve uygun şekilde yapılmış tedavinin, bipolar

bozukluk popülasyonunda intihar davranışlarının, intihar düşüncesinin ve intihara bağlı ölümün azaltılması üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmektedir [36].

2.1.4 Bipolar bozukluklar için DSM - 5 atak ölçütleri

Bipolar bozukluklar için DSM - 5 atak ölçütleri [37]

Bipolar I Bozukluğu

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır

B. Mani veya major depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoaftif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk veya tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğeri iki uçlu bozukluk ile daha iyi açıklanamaz.

Mani Dönemi

A. Kabarmış, taşkın veya 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 veya hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte veya etkinlikte artış olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü veya daha fazlası, çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

- 1- Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
- 2- Uyku gereksiniminde azalma
- 3- Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
- 4- Düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
- 5- Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir veya öyle olduğu gözlenir.
- 6- Amaca yönelik etkinlikte artma veya psikomotor ajitasyon ya da amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik.
- 7- Olumsuz sonuçlanabilecek aktivitelere aşırı katılma

C. Bu bozukluk, işlevsellikte belirgin düzeyde azalmaya neden olacak seviyede veya kişinin kendisine veya diğer kişilere bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek düzeyde ağırdır veya psikotik özellikler vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin veya sağlık durumunun fizyolojiyle ilişkili etkilerinden bağımsızdır.

Major Depresyon Dönemi

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi ya da daha fazlası bulunmuştur ve önceki işlevsellik durumunda bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygudurum veya ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

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

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya veya çeşitli alanlarda işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilişkili etkilerinden bağımsızdır.

İki uçlu I bozukluğu, o sıradaki ya da en son dönemin türü için uygulanabilecek bütün belirleyiciler belirtilir:

- Bunaltılı sıkıntılı
- Karma özellikler gösteren
- Hızlı döngülü
- Melankoli özellikler gösteren
- Atipik özellikler gösteren
- Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren
- Duygudurumla uyumsuz psikoz özellikler gösteren
- Katatoni ile giden
- Peripartum başlayan
- Mevsimsel özellik gösteren

Bipolar Bozuklukla İlişkili Belirleyiciler

Karma özellikler gösteren: Bu belirleyici, bipolar bozuklukta, o sıradaki mani ya da depresyon dönemine uygulanabilir.

Mani dönemi, karma özellikler gösteren:

A. Mani dönemi tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıştır ve o sıradaki veya en son mani döneminin çoğu gününde aşağıdaki belirtilerden en az üçü vardır:

- 1- Belirgin disfori veya çökkün duygudurumun kişinin kendisi tarafından bildirilmesi veya başkalarınca gözlenmesi.
- 2- Neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide azalma ya da bunlardan zevk alamama.
- 3- Neredeyse her gün, psikomotor yavaşlama.
- 4- Halsizlik yorgunluk şeklinde içsel enerji düşüklüğü.
- 5- Değersizlik, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları.
- 6- Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici intihar düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

Depresyon dönemi, karma özellikler gösteren:

A: Major depresyon dönemi için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıştır ve o sıradaki veya en son depresyon döneminin çoğu gününde aşağıdaki mani belirtilerinden en az üçü vardır:

- 1- Kabarmış, taşkın duygudurum.
- 2- Benlik saygısında abartılı bir artış veya grandiyöz düşünceler.
- 3- Her zamankinden daha konuşkan olma veya konuşmaya tutma
- 4- Düşünce uçuşması veya düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine dair öznel yaşantı.
- 5- İçsel güçte veya amaca yönelik etkinlikte artış
- 6- Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere katılımda artış
- 7- Uyku gereksinimde azalma.

2.1.5 Etiyoloji

2.1.5.1 Genetik

Bipolar bozuklukta kalıtsal faktörlerin önemli olduğu bilinmektedir. Bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü yaygındır. Dahası, bir veya daha fazla depresif epizod ile başvuran bir hastada manik epizod olmasa bile, ailede bipolar bozukluk öyküsünün olması, hastalığın bipolar bozukluk şeklinde seyredebileceğinin önemli bir yordayıcısıdır. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile yapılan genetik epidemiyolojik araştırmalarda da, klinik gözlemlerle tutarlı olarak, genlerin bipolar bozukluğa yatkınlığı etkilediğine dair kuvvetli kanıtlar gösterilmiştir [38]. Birinci derece akrabalarında bipolar bozukluk öyküsü olan bireylerde görülme riski %3-8 olup, bu durumun hastalık riskini tek başına 4-8 kat arttırabildiği saptanmıştır [39]. Bipolar bozuklukta, çift yumurta ikizlerinde konkordans oranı %14 iken, tek yumurta ikizlerinde bu oran % 57 olarak bulunmuştur [40]. Bipolar bozukluğu olan ebeveynlerin çocuklarında, sağlıklı ebeveynlerin çocuklarına göre, bipolar bozukluk riski 4 kat daha fazla, diğer ruhsal hastalık tanısı alma riski 2,7 kat fazla olduğu bildirilmiştir [41, 42].

Bipolar bozukluklar, genetik olarak karmaşık bozukluklardır. Ortak ve nadir varyantlar gibi hem genetik faktörler hem de çevresel faktörler bu karmaşık genetik yapıya katkıda bulunur [43, 44]. Bipolar bozukluklar kalıtsallığı en yüksek

hastalıklardan biridir. Bu oranın % 85'e kadar çıktığı tahmin edilmektedir ancak bu bozukluğa en iyi uyan modelin çok faktörlü bir gen-çevre etkileşimi modeli olduğuna inanılmaktadır [25]. Kalıtsal açıdan özellikle moleküler genetikte son yıllarda yapılan bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları oldukça umut vericidir. Erken ilişkilendirme çalışmaları aday genlere odaklanmış olsa da, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), uzun zamandır beklenen sağlam ve tekrarlanabilir bulgular üretmiştir. Ancak bu bulguları doğrulamak için büyük vaka-kontrol örneklerine ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [45].

2.1.5.2 Patofizyoloji

Bipolar bozuklukların patogenezi ve patofizyolojisi hakkındaki bilgiler, moleküler teknolojilerdeki gelişmelerle birlikte hızla ilerlemiştir. Ancak hala yeterince açıklanmış değildir. Tarihsel olarak duygudurum bozukluklarının, serotonin, noradrenalin ve özel dopamin yolları dâhil olmak üzere monoamin nörotransmitter sistemlerindeki bir dengesizlikten kaynaklandığı düşünülüyor. Bununla birlikte, bu monoamin sistemlerinden hiçbirinin tek başına işlev bozukluğu tanımlanmamıştır [25]. Noradrenerjik aktivasyon özellikle mani oluşumu ile ilişkilendirilmiş olup ve "Noradrenerjik-kolinerjik" nörotransmitter yolları arasındaki denge bozukluğundan bahsedilmektedir [46]. Birçok çalışmada, mani döneminde idrarda ve BOS'da noradrenalin metabolitlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Vücut ısısı, iştah, cinsel istek, uyku-uyanıklık gibi önemli işlevlerde rol alan Serotonin ve serotonin prekürsörlerinin yüksek dozda verilmesi mani benzeri tablo oluşturmaktadır. En genel anlamıyla depresyonun monoaminlerdeki azalma, maninin ise monoaminlerdeki artmayla ortaya çıktığı ileri sürülmüştür [47].

Değişen endokrin fonksiyonlar, kandaki ve idrardaki hormon seviyelerinin analizi ve nöroendokrin sistemlerin, özellikle hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini ve hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenleri duygudurum bozukluklarıyla ilişkisi geniş çapta incelenmiştir [25]. Bipolar hastalarda CRH ACTH ve kortizol yanıtı sağlıklı kontrollere göre artmış olarak bulunmuş ve genellikle deksametazon supresyon testinde bozulma bildirilmiştir [48].

Beyin görüntüleme ile elde edilen bulgular etiyolojik anlam taşıyamayabileceği gibi, araştırmalar sonucunda çelişkili bulguların varlığı bu sonuçların genellenebilir olmasını da engellemektedir. Beyin görüntüleme bulguları arasında; ventroparyetal frontal korteks hücre yoğunluğunda azalma, lateral ventriküllerde genişleme, derin beyaz cevher ve subkortikal gri cevher alanlarında hiperintensite artışı, , amigdala hacminde artma ya da azalma, hipokampus hacminde azalma, bazal ganglionlarda hiperintens lezyonlarda artış ya da glial hücre azalması sayılabilir [49].

2.1.5.3 Çevresel ve tıbbi faktörler

Bipolar bozukluğun kalıtımı yüksek olmasına rağmen, hastalığın başlangıcını ve seyrini değiştirebilecek çevresel faktörler de dikkate alınmalıdır. Genel olarak, bipolar bozuklukta çevresel faktörlerin rolü ile ilgili literatür sınırlıdır, ancak çeşitli çevresel faktörler tanımlanmıştır. Örneğin, sezaryenle doğum [50], maternal influenza enfeksiyonu [46], hamilelik sırasında annenin sigara içmesi [51] ve paternal yaş [52] gibi perinatal risk faktörleri, bipolar bozukluk risk faktörleri arasında yer almaktadır. Stresli yaşam olayları, özellikle çocukluk çağı kötü yaşantıları, klasik olarak bipolar bozukluğun risk faktörleri arasında yer almış ve daha şiddetli bir seyrin yordayıcıları olarak tanımlanmıştır [53, 54]. Uyuşturucu kötüye kullanımı da aynı role sahiptir. Gerçekten de ergenlik döneminde esrar veya diğer uyuşturucu maddelerin tüketimi, bipolar bozuklukların erken başlamasına ve daha şiddetli bir seyir sürmesine neden olabilir [55]. Kortikosteroidler, androjenler, elektrokonvülsif tedavi (EKT), izoniazid ve klorokin gibi bazı tedaviler bipolar bozuklukta duygudurum değişikliğine yol açabilirler [25]. Multipl skleroz, inme, sistemik lupus eritematozus ve Cushing sendromu ve Addison hastalığı gibi endokrin bozuklukları gibi bazı tıbbi hastalıklar da bipolar riski ile ilişkili bulunmuşlardır [25]. Ayrıca subklinik hipotiroidizm, hızlı döngülü bipolar bozuklukla yakından ilişkilidir [56]. Ek olarak, özellikle mevsim geçişleri ve artan ışığa maruz kalma, bipolar bozukluğun tetikleyicileri ve prognoz belirleyicileri olarak tanımlanmıştır [57].

2.1.6 Klinik Gidiş ve Sonlanım

Daha önce manik depresif hastalık olarak bilinen bipolar bozukluk, mani, hipomani ve mani ile iç içe geçmiş depresyon epizodları ile karakterize ciddi bir kronik duygudurum bozukluğudur. Henüz ruhsal bozuklukların tanısı için herhangi bir biyobelirteç onaylanmamıştır ve tanı klinik kriterlere dayanır [58]. En yaygın kabul gören tanı sınıflandırmaları, Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasının (ICD-10) 10. revizyonu ve Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın 5. Baskısıdır (DSM-5) [22, 59]. Bipolar bozukluklar, genellikle eşik altı semptomların varlığıyla karakterize edilen uzunlamasına seyre göre sınıflandırılır [60]. Bipolar I bozukluk majör depresif dönemlerin belirgin olduğu ancak tanı için en az bir manik dönemin gerektiği, bipolar II bozukluk ise manik dönemin olmadığı tanı için majör depresyon ve hipomanik atakların gerekli olduğu bozukluktur. Bipolar I bozukluk, kesitsel semptomlar nedeniyle bipolar II bozukluğundan daha şiddetli prognoza sahip gibi görünse de, bipolar II bozukluğu yüksek atak sıklığına, yüksek psikiyatrik komorbidite oranlarına ve yaşam kalitesini bozan tekrarlayan intihar girişim oranlarına sahiptir [61].

Başlangıç yaşı genellikle 15 ile 24 yaşları arasındadır, ancak tedavi edilmeden önce yaklaşık 5-10 yıllık bir süre geçtiği bildirilmiştir [62]. Bipolar bozukluk genellikle depresyon ile başlar, depresyon tanısı ile takip edilen hastaların % 5-10'luk bir diliminde geçirilen mani veya hipomani atağı sonrası bipolar bozukluk tanısı aldıkları düşünülmektedir [63, 64]. Semptomların başlangıcı 60 yaşından sonra ortaya çıkarsa, durumun diğer tıbbi nedenlere (travma, neoplazma, MS, epilepsi, hipertiroidizm, Cushing hastalığı) ikincil olabileceği unutulmamalıdır. Bipolar bozukluk yüksek bir nüks oranına sahiptir; tek bir manik atak geçiren bireylerin% 90'ından fazlası tekrar atak geçirir [65]. Hastalığın doğal seyri oldukça değişken olmakla beraber hastaların% 10-15'i yaşamları boyunca ondan fazla epizod geçirir [25, 62]. Çok sayıda çalışma derlendiğinde, bipolar bozukluğu olan hastaların %15'inde tam düzelme, %45'inde sık tekrarlayan epizodlar, %30'unda kısmi düzelme ve %10'luk bir kesimde kronik bir seyir gösterdiği belirtilmektedir [66].

Kronik seyri, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir, bu da bipolar bozukluğu genç ve çalışma çağındaki insanlar arasındaki engelliliğin ana nedenlerinden biri haline getirir. Erken müdahale stratejilerinin uygulanması, hastalığın sonucunu değiştirmeye ve bipolar bozukluğu olan hastalara potansiyel olarak geri döndürülemez zararı önlemeye yardımcı olabilir, çünkü erken aşamalar tedaviye daha duyarlı olabilir ve daha az agresif tedavilere ihtiyaç duyabilir [67].

Genel olarak, daha az atak sayısı ve daha kısa hastalık süresi olan kişilerde iyileşme oranları daha yüksektir ve bu da zamanında teşhis ve etkili tedavinin başlatılması ihtiyacının altını çizmektedir. Dahası, klasik klinik tablosu olan (örn. öforik mani), istikrarlı epizodik hastalık seyrini gösteren, psikososyal desteği olan ve özel tedavi programları aracılığıyla bakım gören bireyler, bu özelliklere sahip olmayanlara göre daha iyi prognoza sahiptir. Hızlı döngü ve komorbiditenin eşlik etmesi ise daha kötü prognozla ilişkilidir [67].

2.1.7 Tedavi

Bipolar bozuklukların yönetiminde yol gösterici ilkeler, kanıta dayalı tedavilere öncelik vermek, kısa vadeli ve uzun vadeli güvenliği ve tolere edilebilirliği (örneğin, kilo alımı) dikkate almak, kılavuza dayalı tedaviyi entegre etmek, hem zihinsel hem de fiziksel refahı önceliklendirmek, hastaları ve bakımverenlerini tedaviye karar verme sürecine dahil etmektir. Bipolar bozukluklarda birincil tedavi modaliteleri, farmakoterapötik, psikososyal, nörostimülatör tedaviler (elektrokonvülsif terapi) ve yaşam tarzı modifikasyonudur [25].

Akut mani, hastanın kendisine ve başkalarına zarar verme riski nedeniyle acil tedavi gerektiren tıbbi bir durumdur. Antimanik etkinlik birden fazla ajan için, ancak özellikle antipsikotikler, lityum, valproat ve karbamazepin için belirtilmiştir. Lityum veya valproat ile kombinasyon halindeki bir antipsikotiğin, etkinlik açısından tek başına bir antipsikotiğe üstün olup olmadığı bilinmemektedir. Meta-analitik veriler, antipsikotik ajanların manik semptomları azaltma süresi açısından lityum veya valproattan daha üstün olabileceğine dair bazı kanıtlar sağlar [68].

Lityum, altın standart duyudurum dengeleyici ajan olarak kabul edilir. Özellikle akut tedavilerin seçimi sırasında lityumun duyudurum dengeleyici özellikleri için başlanması önemlidir çünkü bipolar bozukluğu olan birçok kişi, başlangıçta akut semptomlar için reçete edilen tedavide kalır. Lityuma karşı iyi bir

tedavi yanıtının göstergeleri arasında, tam remisyon dönemleri ile ayrılmış, iyi tanımlanmış mani ve depresyon epizodları, hızlı döngü olmaması, karışık duygudurum durumları ve psikotik semptomların olmaması, ailede bipolar bozukluk öyküsü, lityum uygulamasından önce kısa hastalık süresi, ileri yaş yer alır [69]. Lityumun intihar önleyici etkileri bir başka avantajdır. Bipolar bozukluğu olan yetişkinlere yaygın olarak reçete edilen diğer ajanlarda intihar önleyici etkiler gözlenmez [70]. Lityum ile tolere edilebilirlik endişeleri arasında titreme, poliüri, bilişsel bozukluk ve kilo alımı yer alır. Lityuma ilişkin güvenlik endişeleri dar terapötik indeks, aşırı doz, hipotiroidizm, ilaç etkileşimleri, uzun vadeli böbrek toksisitesi ve teratojenisitedir [71].

Valproat, akut manide etkili olan bir diğer ilaçtır. Ancak depresyondaki etkililik ve nüksün uzun vadede önlenmesi tam olarak belirlenmemiştir. Ek olarak, valproat'ın üreme çağındaki kadınlarda adet düzensizlikleri, polikistik over sendromu, hepatotoksosite, pankreatit, kilo alımı, sedasyon ve teratojenite gibi pek çok tolerans ve güvenlik endişesi vardır. Özellikle ilk trimesterde, hamilelik sırasında valproat kullanımı majör gelişimsel malformasyonlar için önemli bir doza bağımlı riski ile ilişkilidir [72]. Valproat gibi karbamazepin de akut manide etkilidir, ancak karbamazepinin bipolar bozukluklarda akut veya uzun vadeli profilaktik etkilerini gösteren yeterli kanıt yoktur. Karbamazepinin kendi klirensini ve diğer ilaçların klirensini indüklemeye kabiliyetine bağlı ilaç-ilac etkileşimleri, tolere edilebilirlik ve güvenlikle ilgili endişeler vardır. Kognitif bozukluklar, döküntü, titreme, teratojenite, Stevens-Johnson sendromu gibi yan etkileri bulunmaktadır [73]. Bipolar bozukluğu olan kişilere reçete edildiğinde lityum, valproat ve karbamazepin kan düzeyleri yakından izlenmelidir.

Bipolar bozukluğun tedavisinde, hem manide hem depresyonda hem de koruyucu tedavide antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Özellikle risperidon, olanzapin, aripirazol, ketiyapin en sık kullanılan antipsikotiklerdir. Antipsikotikler monoterapi olarak veya antidepresan ve duygudurum düzenleyicilerle kombine olarak kullanılabilirler [74].

Bipolar bozukluğun tedavisinde antidepresan kullanımı geçmişten bugüne tartışmalı konular arasında yer almış ancak klinik pratikte kullanımı devam etmiştir. Antidepresanlar, bipolar bozukluğu olan kişilerde tedaviyle ortaya çıkan mani, duygudurum dengesizliği, disfori indüksiyonu ve intihar eğilimi ile ilişkilidir. Uluslararası Bipolar Bozukluklar Derneği'nin fikir birliği beyanı, stabil, epizodik

bipolar depresyonu olan ve hızlı döngü, karma özellikler, önceki antidepresan kaynaklı mani/hipomani öyküsü veya bunların kombinasyonları bulunmayan kişilerde yardımcı ajanlar olarak antidepresanların kullanılmasını önermektedir [75]. Antidepresanlar, duygudurum dengeleyici farmakolojik ajanlara (örneğin, lityum, lamotrijin ve ikinci nesil antipsikotikler) ek olarak uygulanabilir.

Bir monoterapi veya farmakolojik tedavilere yardımcı bir terapi olarak EKT, özellikle refrakter mani olan veya agresif davranış ve / veya psikoza olan hastalarda akut maninin tedavisi için ayrıca bipolar deresyon ve intihar düşünceleri olan hastalarda kullanılabilir [76].

2.2 TELOMER

2.2.1 Telomer biyolojisi

Hücresel yaşlanmanın iyi çalışılmış bir göstergesi telomer uzunluğudur (TL). Telomerler, kromozomların sonunu kaplayan ve onları hasardan koruyan tekrarlanan TTAGGG nükleotid dizilerine sahip DNA-protein kompleksleridir. TL büyük ölçüde genetik olarak belirlenir, ancak aynı zamanda gelişimsel ve çevresel faktörlere de bağlıdır [1]. Telomer uzunluğu ortalama 6 ila 12 kilobaz (kb) kadardır ve her yıl yaklaşık 30 baz çifti kısalma olmaktadır [77]. Telomerler, her hücre bölünmesi sırasında tam olarak kopyalanmaz, bu da mitotik hücrelerin, yaşam süresi boyunca kademeli olarak kısalmasına neden olur [2]. Başlıca telomer uzatma enzimi olan telomeraz, telomer boyunun kısalmasını engelleyici role sahiptir. Telomerler kritik derecede kısalduğunda; telomer boyu özellikle 2.8 kilobazın altına indiğinde apoptoz riski artar ve proliferasyon durdurulur, bu da sonunda doku yenileme kapasitesini ve işlevini tehlikeye atar [3]. Telomer uzunluğu bu nedenle yaşlanmaya katkıda bulunan bir 'moleküler saati' temsil edebilir [2]. Bazı psikiyatrik bozuklukların gelişiminde önemli olduğu düşünülen fizyolojik bozuklukların (örn: İnflamasyon ve oksidatif stres) telomer kısalmasını da hızlandırabileceği ileri sürülmüştür [4, 5].

2.2.2 Telomeraz

Telomeraz, bir katalitik alt birim, telomeraz ters transkriptaz (TERT) ve telomerik nükleotid tekrarlarının uzatılması için bir şablon görevi gören bir RNA bileşeninden (TERC) oluşur [78, 79]. Bir dizi yardımcı molekül telomeraz

biyogenezi, hücre altı lokalizasyonunu ve işlevi düzenler [80, 81]. Yardımcı proteinlerden bazıları şunlardır; NHP2, Gar1, NOP10, pontin/reptin ile TCAB1. Ayrıca, ATPazlar, reptin ve pontin gibi yardımcı proteinlerin, TERT ve diskerin ile etkileşime girerek telomeraz oluşumunda yer aldığı gösterilmiştir [82]. Pontin ve reptin, TERT'nin TERC ve diskerin ile birleşmesini kolaylaştırır veya olgun telomeraz kompleksini yeniden şekillendirir [83]. Telomeraz, kendi alt birimlerini kullanarak kromozom alt uçlarına TTAGGG tekrarları ekleyerek telomerin kısalmasına engel olmaktadır. İnsan ökaryotik hücrelerindeki telomeraz enzimi embriyonik hücrelerde, erişkin kök hücrelerinde ve ölümsüz kanser hücrelerinde aktif halde saptanmaktadır. Bu durum hücrenin sürekli bölünmesine neden olmaktadır [84]. Bu enzimin normal somatik hücrelerde bulunmadığı düşünülmekle beraber bazı çalışmalarda tespit edilebilse bile düşük düzeyde bulunduğu saptanmıştır. Düşük düzeydeki telomeraz aktivitesi bazı hücrelerin sınırlı sayıda çoğalabilmesini açıklamaktadır. Hipokampus gibi bazı yetişkin beyin bölgelerinde nöroenezisin devam etmesi o bölgelerde telomeraz bulunmasıyla ilişkilidir. Ayrıca özefagus epitel, hematopoetik hücreler, epidermis gibi yenilenebilen bazı dokularda da telomeraz aktivitesi düşük düzeyde devam etmektedir [85].

Son yıllarda artan çalışmalarla beraber telomerazın; telomerleri korumanın yanında ayrıca, plastisite ile bağlantılı olduğu ve lityum gibi bazı ilaçların tedavi hedefi olduğu düşünülmüştür [86, 87].

2.2.3 Replikatif yaşlanma

Yaşlanma sürecinde yaklaşık 50-200 bç (baz çifti) telomerik DNA her çoğalma sırasında kaybolur, böylece hücrelerin replikasyon kapasitesi sınırlandırılır [88]. Bu telomerik kısalma devam ederken kromozom stabilitesini korumak adına hücreler büyümeyi durdurup metabolik olarak faaliyetlerine devam ederler. Buna replikatif yaşlanma (replikatif senesens) denir. Replikatif yaşlanma irreversible olup bu hücrelerin çoğalma kapasitesi yoktur [89]. Replikatif yaşlanma sürecinde bazı tümör supresör genlerin aktivasyonu ile beraber hücre ölümü gerçekleşir bununla beraber kontrolsüz ve hatalı çoğalma engellenmiş olur [90].

2.2.4 Telomer boyunu etkileyen faktörler

Telomer yapısının incelenmesi, uzunluğunu etkileyen faktörlerin anlaşılması insan yaşlanmasının mekanizmalarını ve çeşitli hastalıkları anlamak için önemlidir. Kalıtsallık düzeyi değişkenlik göstermesine rağmen, telomer uzunluğunun hem çevresel faktörlerden etkilendiği hem de kalıtsallık gösterdiği saptanmıştır [91, 92]. Bu nedenle telomer uzunluğu kronolojik yaşın yanında kişinin biyolojik durumunu ve biyolojik yaşlanmasını temsil ettiği düşünülmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar, telomer uzunluğunun kalıtsal özelliklerinin karmaşık olduğunu ve ikiz çalışmalardan elde edilen tahmini kalıtım derecesi %36 ila %82, ailesel çalışmalarda ise bu oran %34 ila %50 arasında değiştiğini bildirir [93, 94].

Telomer uzunluğunu etkileyen diğer bazı faktörler arasında oksidatif stres, inflamasyon, yaşam tarzı faktörleri, fizyolojik stres ve kanserojenlere maruz kalma yer alır [95, 96]. Telomer uzunluğu ile çevresel, mesleki ve sağlık risk faktörleri arasındaki ilişki, birkaç kesitsel epidemiyolojik çalışmada bildirilmiştir [95, 96]. Oksidatif stresin telomer kısalmasının en önemli nedenlerinden biri olduğu ve antioksidanlar ile reaktif oksijen türleri (ROS) arasındaki dengesizliği yansıttığı bildiriliyor [97, 98]. Yüksek guanin içeriği nedeniyle telomerler, hızlandırılmış kıalmaya neden olan önemli bir oksidatif stres belirteci olan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-oksodG) oluşumu yoluyla oksidatif hasarın hedefleridir [98, 99]. Hafif düzeyde oksidatif stres koşullarında daha çok telomerlerde biriken tek iplikli kopmaların olduğu gösterilmiştir ve bu kopmalar replikasyon çatalının durmasına ve sonuç olarak da telomer kısalmasına neden olur [100].

Bazal kortizol düzeyi ve telomer uzunluğu arasındaki veriler sınırlı olmakla beraber yapılan bir meta analizde psikososyal stresörlere karşı kortizol reaktivitesi ile telomer uzunluğu arasında negatif bir ilişki bulunmuş; ancak bazal kortizol seviyeleri ile telomer uzunluğu arasında bir ilişki ortaya çıkmamıştır [101]. Bu metaanaliz çalışmasında kortizol reaktivitesi ve telomer uzunluğu arasındaki ilişkinin, çocuklarla yapılan çalışmalarda (yetişkinlere göre) ve sadece kadın katılımcılarla yapılan çalışmalarda (her iki cinsiyeti içerenlere göre) daha yüksek

olduğu bulunmuştur. Genel olarak, kortizol reaktivitesi ile telomer uzunluğu arasında bir ilişkinin varlığının desteklendiği ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir [101]. Bir diğer çalışmada, erken yaşam stresi, depresyon ve hipokortizolemi, TL ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu da daha kısa telomerlerin yaşamdaki stresin kümülatif bir ölçüsü olabileceğini düşündürmektedir [102].

Sigara, obezite ve egzersiz eksikliği gibi diğer yaşam tarzı faktörleri telomer kısalma oranını artırır. 84 çalışmaya dayanan bir meta-analizde, sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha kısa telomerlere sahip olduğu bildirilmiştir [103]. Sosyo-ekonomik durumun çeşitli yönleri, özellikle eğitim düzeyi ve sosyal destek, medeni durum ve algılanan stresin telomer uzunluğunu etkilediğini göstermiştir [104, 105]. Ayrıca paternal yaşın, bebeğin doğumdaki telomer uzunluğu ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir [106]. Telomer uzunluğunun kadınlarda erkeklere oranla daha uzun olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [107]. Kadınların hem oksidatif stres ürünlerini daha az ürettiği hem de östrojen hormonu aracılığıyla oksidatif stres ürünlerini daha iyi metabolize edebildiği bildirilmektedir [108].

2.2.5 Telomer ve psikiyatrik hastalıklar

Bazı psikiyatrik bozuklukların gelişiminde önemli olduğu düşünülen enflamatuvar süreçler, oksidatif stres veya steroidlerdeki fizyolojik bozukluklar telomer kısalmasını hızlandırabilir [4, 109]. Psikiyatrik bozukluklar hastalar üzerinde ağır bir psikolojik hastalık yükü oluşturur, ayrıca bu hastalarda tıbbi eşanılar ve erken ölüm riski de artmıştır. Meta analizler, psikiyatrik bozukluğu olan bireylerin kardiyovasküler hastalık, inme, demans, diyabet ve obezite gibi genellikle yaşlanmayla ilişkili olarak kabul edilen hastalıklardan muzdarip olduklarını göstermektedir [110, 111]. Artan riskin bir kısmı yaşam tarzı farklılıkları ile açıklanabilse de, psikiyatrik bozukluğu olan kişilerin sigara içmesi, alkol alması, yetersiz beslenmesi ve daha az egzersiz yapması daha olası olduğundan [112], psikiyatrik durum ve tıbbi morbidite arasındaki ilişkiler, bu faktörler doğrultusunda önemli olmaya devam etmektedir [111, 113]. Bu bulgular, fizyolojik mekanizmaların psikiyatrik bozukluklar ve fiziksel sağlık arasındaki ilişkide önemli bir rol oynadığını ve bu ilişkinin hızlandırılmış hücresel yaşlanmaya aracılık edebileceği hipotezine yol

açtığı göstermektedir [113]. Ayrıca, psikiyatrik bozukluklarda telomer kısalmasının daha hızlı olması, belirli fizyolojik mekanizmalardan ve psikiyatrik tanı kategorilerinden çok endofenotiplerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu da, bazı psikiyatrik bozuklukların kendi içinde telomer uzunluğu farklılığı göstermesini açıklamaya yardımcı olabilir [114, 115].

2.2.5.1 Şizofreni

Şizofreni, sanrılar ve varsanılar ile karakterize ciddi, kronik bir zihinsel bozukluktur. Bazı çalışmalar, şizofreninin hızlandırılmış telomer kısalması ve hızlandırılmış yaşlanma ile ilişkisini desteklemektedir. Bu nedenle, şizofreni hastaları, aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle kıyasla daha yüksek mortalite göstermektedir. Şizofreninin etiyolojisi multifaktöriyel olmakla beraber, genetik ve çevresel faktörleri de içerir [116]. Şizofrenide kronik inflamasyon ve oksidatif stresin şizofreni hastalığının seyrinde, kardiyovasküler hastalığın erken başlamasında, yaşlanmanın hızlanmasında ve erken ölümlerde rol oynadığı öne sürülmüştür [116].

Şizofrenide erken hücrel yaşlanma ile ilgili kesin nedenler ve mekanizmalar ve hastalığın patogenezinde ve klinik prognozunda olası önemi hala tam olarak anlaşılamamıştır. TL kısalmasının bu sürece dâhil olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, şizofrenide TL'nin kontrollere göre daha kısa [117-119], benzer [120, 121] veya daha uzun [122, 123] olabileceğini bildiren çalışmalarla, farklı grupların sonuçları arasında farklılıklar vardır. Ayrıca, yakın zamanda yapılan bir çalışmada psikoz açısından ultra yüksek risk altındaki hastalarda kısa telomerler de rapor edilmiştir [124]. TL'yi incelemek için kullanılan farklı tekniklerden epidemiyolojik parametrelere (yaş, cinsiyet, etnik köken veya yaşam tarzı gibi) veya klinik yönler (hastalığın ilerlemesi, tedavi yanıtı veya komorbiditelerin varlığı) kadar bu tutarsızlıkları açıklamaya yardımcı olabilecek farklı nedenler vardır. Özellikle ilgi çekici olan, telomer uzunluğunun Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) [123] kullanılarak değerlendirildiğinde, pozitif puanlarla ilişkili olduğu bulgusudur. Ancak bu kısıtlılıklara rağmen, en son çalışmalar ve meta-analizler şizofreni hastalarında telomer kısalmasının varlığını desteklemektedir.

2.2.5.2 Depresyon

Mevcut literatüre göre telomer uzunluğu, Majör Depresif Bozukluğun (MDB) nörobiyolojik temeli hakkındaki anlayışımızı genişletmek için uygulanabilecek hücre yaşlanması için güçlü bir belirteci temsil edebilir. Bununla birlikte, sonuçların hala çelişkili olduğunu ve henüz bir sonuca varılamayacağını belirtmek gerekir. Son on yılda, klinik araştırmalar kısalmış telomerler ve MDB arasındaki potansiyel ilişkiyi aydınlatmaya çalışmışlardır [125-128]. Çoğu çalışma MDB hastalarında önemli ölçüde kısalmış telomerler bulsa da [102, 129-131], bazı çalışmalar da çelişkili bulgular da bulmuştur [132-134]. Bu tutarsızlıkların muhtemelen, çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar, ruhsal bozuklukların tanısal değerlendirmeleri, telomer uzunluğu ölçüm yöntemleri ve genel çalışma tasarımları ile açıklanabileceği belirtilmiştir. Yukarıda belirtilen faktörlere ek olarak bazı çalışmalar, potansiyel biyolojik karıştırıcıların MDB'da telomer uzunluğu üzerinde önemli bir rol oynayabileceğini kuvvetle göstermektedir [125, 135]. Daha spesifik olarak, MDB'li hastalarda telomerlerin yıpranması, bu karıştırıcıların beklenen bir sonucu olarak kabul edilebilir [136].

Azalmış telomer uzunluğunun çok sayıda önemli biyokimyasal moderatörü, yani inflamasyon, anormal hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen, metabolik düzensizlikler (özellikle diabetes mellitus) ve norötrofik faktörler, MDB ve telomer arasındaki potansiyel ilişkileri değerlendiren çalışmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir [137]. Ayrıca, çalışmalarda telomer uzunluğu ölçümü ve olası karıştırıcıları değerlendirmek için uygulanan yöntemler, çalışmalar arasında çok heterojendir. Bu nedenle, telomer uzunluğunun kısalmasının MDB için spesifik bir biyobelirteç mi, duygulanım bozuklukları için daha genel bir biyobelirteç mi yoksa genel olarak zihinsel bozuklukları kolaylaştıran süreçler için bir biyobelirteç mi temsil ettiği hala belirsizdir [137].

2.2.5.3 Bipolar Bozukluk

Bipolar bozuklukta telomer uzunluğu ile ilgili yapılan araştırmaların sonuçları tartışmalıdır. Birkaç çalışma, bipolar hastalarda daha kısa telomerler bildirmiş olsa da [125, 138-140], bazı çalışmalarda ise hastalığın hem erken hem de geç evrelerinde bipolar bozukluk ve telomer uzunluğu arasında bir ilişki bulunamamıştır

[141-143] . Bu konuda yapılmış bir meta-analizde bipolar hastalar ve sağlıklı kontroller arasında telomer uzunluğunda anlamlı farklılıklar olduğuna dair hiçbir kanıt bulunamıştır [144]. Telomerlerin kısalması, bipolar bozukluk ile ilişkili olan kronik somatik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Örneğin, tip II diyabet [145] ve metabolik sendrom [146] telomer erozyonuyla ilişkilendirmiştir. Bipolar bireylerde kardiyometabolik riskin yüksek olmasının, genel popülasyona kıyasla yaşam beklentisinin önemli ölçüde daha kısa olmasına büyük katkıda bulunduğu saptanmıştır [147, 148]. Bir çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla bipolar hastalarda TL'nin arttığı bile bulunmuştur [149]. Bu belirsizliği gidermek için, yakın zamanda on farklı çalışmadan, 570 hasta ve 551 kontrolden oluşan bir meta-analiz yapılmış ve bu meta-analiz, duygudurum durumu veya telomerleri ölçmek için kullanılan yöntem ne olursa olsun, bipolar hastalarda telomerlerin sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha kısa olduğunu bulmuştur [150]. İlginç bir şekilde, bir çalışmada hem bipolar bozukluğu olan hastalarda hem de etkilenmemiş kardeşlerinde daha kısa TL bulunmuştur. Araştırmacılar, daha kısa telomerlerin, bipolar bozukluk geliştirmede genetik bir risk oluşturabileceği sonucuna varmıştır ancak bu, TL'nin doğal kalıtılabilirliği ile de açıklanabilir [151].

Majör depresif bozukluk ile TL arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlara dayanarak, depresif atak sayısının TL üzerindeki etkisi bipolar bozuklukta da incelenmiştir. İki çalışma bipolar bozuklukta depresif atak sayısı ile daha kısa TL arasında ilişkiler bulmuştur [140, 149], ancak daha sonra yapılan bir çalışmada, 40 bipolar hastadan oluşan bir alt örnekleme depresif epizot sayısı ile daha kısa TL arasında bir ilişki bulamamıştır [152]. Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda manik/hipomanik atak sayısı ile TL arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. TL, hastalık alt tipleri [152], hızlı döngü [140, 149] veya intihar girişimleri [152] gibi belirli bipolar bozukluk özellikleri ile ilişkilendirilmemiştir. Bipolar hastalarda yapılan bir çalışmada komorbid panik bozukluğu ile TL arasında bir ilişki bulunmuş, ancak komorbid anksiyete bozuklukları, alkol veya madde kötüye kullanımı ile bir ilişki bulunmamıştır [152]. Hastalık süresinin TL ile ilişkili olmadığı görülmektedir [140, 153]. Ancak bu klinik özellik küçük örneklemelerde değerlendirilmiştir ve bu çalışmaların birinde tanıdan itibaren geçen süre tam olarak belirlenememiştir [152].

Kronik hastalığın TL üzerindeki etkisinin olmadığını doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Lityum tedavisi, bipolar bozukluklu olan hastalarda daha uzun telomerlerle ilişkilendirilmiştir [149, 154]. Birkaç klinik çalışma, lityumun telomer kısalmasını azaltabileceğini ve muhtemelen TL'yi artırabileceğini göstermektedir. Bu konuda yapılmış ilk önemli çalışmada genel olarak lityum ile tedavi edilen bipolar tanılı hastalarının yanı sıra lityum monoterapisi alan hastaların kontrollere göre %35 daha uzun telomerlere sahip olduğu bulunmuştur [149]. Ayrıca, 30 aydan fazla tedavi gören hastalarda TL, lityum tedavisinin süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve lityuma yanıt verenlerin, yanıt vermeyenlere göre daha uzun TL'ye sahip olduğu sonucuna varılmıştır [149]. Daha sonra, birkaç çalışma bu ilk bulguyu tekrarlamıştır. Squassina ve ark. benzer şekilde iki yıldan fazla tedavi gören hastalarda lityum tedavisinin süresi ile lökosit TL arasında pozitif bir ilişki bulmuştur [154]. Powell ve ark. lityum ile tedavi edilen BD hastalarından alınan yanak yaymalarında lityum tedavisi almayan hastalara kıyasla daha uzun TL bildirirken [155], Coutts ve ark. bipolar tanılı hastalarında kronik lityum tedavisi ile daha uzun TL'si arasında bir ilişki buldu [156]. Son zamanlarda, Pisanu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada lityum tedavisi öyküsü olan bipolar hastalar ve hiç lityum ve diğer duygudurum düzenleyici ilaçlar ile tedavi edilmemiş olanlar sağlıklı kontroller ile kıyaslanmış ve lityum kullanım öyküsü olanların daha uzun TL sahip olduğunu bildirmiştir [157]. Lityumun TL üzerindeki etkisi üzerine bugüne kadar yapılan tek prospektif klinik çalışmada Köse Çınar ve ark., manik BP hastalarında TL'nin sağlıklı kontrollerden daha kısa olduğunu ve lityum ve antipsikotiklerle tedavi sonrası remisyonda TL'nin önemli ölçüde arttığını bulmuşlardır [158].

Lityum tedavisinin TL üzerindeki etkisi de çeşitli hayvan modellerinde incelenmiştir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, sıçan depresyon modeli The Flinders Sensitive Line'da altı haftalık lityum tedavisinin TL'yi önemli ölçüde artırdığını bulunmuştur [159]. Daha sonra, Alzheimer Hastalığı'nın (3xTg-AD) bir üçlü transgenik fare modeli kullanılarak Cardillo ve ark. [160] fare beyninin farklı bölgelerinde kronik lityum tedavisinin TL üzerindeki etkisini belirlemişler. Kronik lityum tedavisinin hipokampus ve parietal kortekste daha uzun telomerlerle ilişkili

olduğunu ve lityumun telomer uzatma etkisinin lityum konsantrasyonlarına ve dokunun özelliklerine bağlı olduğunu bulmuşlardır [160]

Postmortem çalışmalara baktığımızda bipolar hastaların beyinlerinde TL'yi araştıran iki çalışmada da amigdala, prefrontal korteks, substansia nigra gibi beyin bölgeleri ile telomer uzunluğu arasında ilişki bulunamamıştır [161, 162]. Zhang ve arkadaşları, 46 bipolar hastadan alınan serebellar gri maddede TL'yi, 48 sağlıklı kontrol ile kıyaslamıştır. Çalışma, hastalık durumu ile TL arasında bir ilişki olmadığını ve yaş, cinsiyet ve yaşam boyu antipsikotik kullanımının TL üzerine etkisinin olmadığını bulmuştur [162]. Mamdani ve arkadaşları MDB hastaların hipokampusünde TL'nin azaldığını göstermiş, ancak bipolar hastalar ile diğer psikiyatrik hastalıkları olanlar veya sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir [161]. Yazarlar, önceki çalışmalarda bipolar hastaların periferik kanında bildirilen daha kısa TL'nin beyindeki TL ile korele olmayabileceği sonucuna varmışlardır. Ancak, daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Bipolar bozuklukluğun patofizyolojisinde yer alan nöroprogresyon ve hızlandırılmış yaşlanma nedeni olarak düşünülen; artmış oksidatif stres, kronik enflamatuvar süreçlerin ortaya çıkması, apoptoz ve hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenindeki stres yanıtında dengesizliktir [163-165]. Ancak şimdiye kadar hiçbir çalışmada bipolar bozuklukta telomer uzunluğunun kortizol ile olan ilişkisi incelenmemiştir. Bu anlamda çalışmamız bir ilk olmuştur.

Bireysel çalışmalardan elde edilen sonuçların çeşitliliği, bipolar bozuklukta telomer uzunluğunu etkileyebilecek önemli klinik, sosyodemografik ve farmakolojik faktörler açısından farklılıklar ile açıklanabilir. Daha önce bahsedilen çalışmalar, bu olası karıştırıcıları değişen derecelerde kontrol ettiğinden ve hiçbirini hepsini kontrol etmediğinden, sonuçların yorumlanması güçleşir. Bu nedenle, bipolarda telomer kısalması sıklıkla bildirilse de, bu ilişkiyi netleştirmek için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.

2.3 KORTİZOL

Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen (HPA), organizmanın metabolizma ve bağışıklık ile ilgili periferik fonksiyonlarını düzenler, hipokampus ve amigdala gibi

yapılarda nöronal hayatta kalma ve nöroenez üzerinde önemli etkileri vardır [11]. Akut stres medüller adrenal sempatik sistemi uyararak “savaş ya da kaç” gibi tepkileri tetikler ve katekolamin yolunu aktive ederken, kronik stres HPA eksenini boyunca kortizol salınımının artmasına yol açan bir dizi fizyolojik modifikasyon ve davranışsal adaptasyon üretir [166]. Duygudurum bozukluklarının stresle yakın bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Özellikle manik hecme ile akut başlayan bipolar bozukluk tanılı hastalarda, atakların stres tarafından tetiklenebildiği bildirilmiştir [167]. HPA ekseninin düzensizliğinin bipolar bozukluğun patofizyolojik mekanizmasının bir parçası olarak kabul edilmesinden bu yana yaklaşık 40 yıl geçti ve o zamandan beri bu düzensizliğin genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonu nedeniyle meydana geldiği belirlendi [12]. Özellikle, yakın tarihli bir meta-analiz, yalnızca sabah saatlerinde ölçülen kortizole dayanan çalışmaları dâhil etmiş ve BB'nin kortizol düzeylerinde önemli artışlarla ilişkili olduğunu bulmuştur [168]. Uzun süreli hiperkortizolemi, duygudurum veya psikotik semptomların başlangıcını tetikleyebilir [169, 170]. Bu nedenle, yoğun psikososyal stresin ardından artan HPA eksenini düzensizliği, BB nüksünden kısmen sorumlu olabilir [171]. Bipolar bozukluğu olan hastalar hiperaktif bir HPA eksenini, daha yüksek sistemik kortizol seviyeleri gösterirler, deksametazon (DXM) ve deksametazon/kortikotropin salma hormonu (DXM/CRH) baskılama testlerine yanıt vermezler [172]. Ayrıca, bipolar bozukluktan muzdarip hastaların çocuklarının da daha yüksek bazal kortizol seviyelerine sahip olduğu ve ayrıca DXM/CRH baskılama testine yanıt vermediği gösterilmiştir [173].

2.3.1 Kortizol ve telomer

Stres yanıtında merkezi nöroendokrin sistem olan hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktivitesi telomer uzunluğu ile bağlantılıdır [15, 17-19]. HPA eksenini, HPA ekseninin son ürünü olan kortizol, tükürük, kan ve idrar dahil olmak üzere çeşitli vücut sıvılarından örneklenebilir [174]. Kortizol seviyeleri uyandıktan 30 dakika sonra yüksek bir artışla sirkadiyen ritim (kortizol uyanma tepkisi; CAR) ve daha sonra gün boyunca azalır (günlük kortizol eğimi) [175, 176]. Bu sirkadiyen kortizol parametrelerinden bazılarını (örneğin, günlük kortizol eğimi) elde etmek için günde birden fazla kortizol numunesi toplamak

gereklidir; ancak çoğu zaman kortizol, hormonal günlük varyasyonu kontrol etmek için belirli bir zaman aralığında toplanan tek bir örnekten ölçülür. Bu tek kortizol ölçümü, genellikle bazal kortizol seviyelerinin bir göstergesi olarak tanımlanır. Toplam günlük kortizol çıktısının göstergesi olan eğrinin altındaki alan ölçümlerine ayrıca bazal kortizol seviyeleri denir [177].

Son zamanlarda yapılan çalışmalar kortizolün telomer kısalması üzerindeki etkisini incelemeye başlamıştır. Bu çalışmalardan bazıları, yüksek kortizol maruziyetinin telomer kısalmasını hızlandığını göstermiştir [13, 14]. Psikolojik strese tepki olarak yüksek bazal kortizol seviyelerinin ve artan kortizol reaktivitesinin kısa telomer uzunluğu ile ilişkili olduğunu bulmuştur [15-18]. Bununla birlikte, diğer çalışmalar kortizol ve telomer uzunluğu arasında bir ilişki bulamamıştır [19, 20]. Kortizol ölçümü, numune özellikleri ve mevcut çalışmalar arasındaki değişkenlik göz önüne alındığında, tutarsız bulgular şaşırtıcı bulunmamıştır. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, daha fazla çalışma, sistematik derleme ve meta-analize ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Örneklem

Çalışmamızın örneklemini Kasım/2020 ile Haziran/2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran bipolar hastalardan oluşturulup tüm katılımcılar psikiyatrist tarafından değerlendirildi. Çalışmamızın hasta grubu Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Beşinci Baskı (DSM-5)'ya göre bipolar bozukluk I tanısı konmuş araştırmaya gönüllü 38 kişiden oluşturuldu. Kontrol grubuna ise herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan çalışma kriterlerine uygun sağlıklı gönüllülerden 32 kişi dâhil edildi. Hasta seçiminde araştırmaya sadece Bipolar bozukluk I tanısı olan hastalar dâhil edilmiş olup, Bipolar bozukluk II veya diğer duygudurum bozukluğu tanısı alanlar dâhil edilmemiştir. Kontrol grubu, hasta grubu ile benzer

sosyodemografik özelliklere sahip kişilerden oluşturularak hastaların yaş, cinsiyet gibi faktörlerin telomer uzunluğunu etkilemesini önlemeyi amaçladık.

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 22.10.2020 tarih ve 326 protokol numarası ile onay alındı. Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.20.048 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ARAŞTIRMAYA DÂHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ

1. Bipolar I duygudurum bozukluğu tanısı olmak,
2. 18-65 yaş arasında olmak
3. Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmiş olmak ve onam formunu imzalamak
4. Onay verebilecek yeterlilikte olmak
5. Kişilik ya da mental durumu etkileyecek psikiyatri dışı organik ya da sistemik bir rahatsızlığı olmaması
6. Komorbid psikiyatrik rahatsızlığı olmayanlar

ARAŞTIRMAYA DÂHİL EDİLMEME (HARİÇ BIRAKILMA) ÖLÇÜTLERİ:

1. 18 yaşından küçük ya da 65 yaşından büyük hastalar
2. Nörolojik ek hastalığı bulunan hastalar (Demans, Parkinson, SVH)
3. Mental retardasyonu olan hastalar
4. Gebe hastalar
5. Romatolojik hastalığı olanlar
6. Kardiyovasküler hastalıklığı olanlar
7. Vaskülit gibi damarsal hastalıklar
8. Herhangi bir nedenle psikiyatrik hastalığı dışında ilaç kullanımı olanlar
9. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar
10. Diabetes mellitus, hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olanlar

3.2 İşlem

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı polikliniği veya yatan hastalardan DSM-5 ölçütlerine göre bipolar tip I bozukluğu olup; manik depresif veya ötimik dönemde olanları, dâhil edilme ve dâhil edilmeme kriterleri gözetilerek çalışmaya alındı. Herhangi bir psikiyatrik tanı tedavi öyküsü olmayan, halen fiziksel ruhsal şikayeti olmayan kişiler dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya sağlıklı kontrol grubu olarak alındı.

Hasta grubunun psikiyatrik muayeneleri yapılarak; Onam Formu, Sosyodemografik Veri Formu, Young-Mani Değerlendirme Ölçeği (YMRS), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Klinik Global İzleme Ölçeği (CGI) uygulandı. Ayrıca tüm katılımcıların sabah aç karnına boy (cm) ve vücut ağırlığı (kg) kaydedilerek beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı.

Araştırmaya katılan dâhil edilme kriterlerini karşılayan tüm bireylerden kan alınarak, hücresel yaşlanmanın önemli bir biyolojik belirteci olan TL değerleri ve kan kortizol değeri hesaplandı. Kan örnekleri, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan hemşireler tarafından alınmış olup, işlem esnasında katılımcılarda veya kan alan hemşirelerde sağlığı tehdit edecek bir komplikasyon oluşmamıştır. Katılımcılar ve hasta yakınları araştırma ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmiştir. Tüm katılımcılardan etik kurul şartlarına uygun olacak şekilde hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu aracılığıyla yazılı onayları alınmıştır.

Sosyodemografik Veri Formu: Çalışmaya katılan hastaların sosyodemografik özelliklerini değerlendirmek amacıyla çalışma için hazırlanan bu form; hastaların yaşını, cinsiyetini, yaşadığı yeri, medeni durumunu, eğitim ve çalışma durumunu, ailede ruhsal hastalık öyküsünü, intihar girişimi ve hastaneye yatış öyküsünü, alkol-madde kullanımını, ilaç uyumunu, mevcut tedavisini, atak sayısı ve atakların özelliklerini, hastalığın başlangıç yaşını içerir. Bu form görüşmeci tarafından doldurulmuştur. Veriler hasta, hasta yakınları ve hastane kayıtlarından yararlanılarak temin edilmiştir.

Klinik Global İzleme Ölçeği (CGI): Hastalığın şiddeti, hastanın tedaviye ne ölçüde cevap verdiği ve tedaviye uyumunu değerlendiren bir ölçektir. Herhangi bir hastalığın şiddeti ile hastalık belirtilerindeki düzelmeyi genel olarak değerlendiren bir ölçüm aracıdır. Ölçeği kullanan klinisyen, söz konusu hastalıkla ilgili bilgi ve deneyimlerinin ışığında, hastalığın şiddeti ile belirtilerdeki düzelmenin derecesini, 1’den 7’ye uzanan Likert tipi bir derecelendirme üzerinde değerlendirecektir.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): Hamilton ölçeği görüşmeye dayanan gözlemlerin sistematik olarak kayıt edildiği bir çizelgedir. Suçluluk duyguları, intihar, anksiyete gibi 17 madde 5 dereceli bir ölçekle değerlendirilerek, toplam puan elde edilir. Ölçeğin Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır [178].

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS): Maninin şiddetini ve şiddet düzeyindeki değişimi izleyebilmek için geliştirilmiştir. Görüşmeci tarafından doldurulmaktadır. Ölçeğin Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır [179].

3.3 Telomer ölçümü

DNA İzolasyonu: EDTA’lı tüpe alınan venöz taze kan örneklerinden lenfosit izolasyonu yapılmış ardından genomik DNA elde etmek için Exgene Blood SV kullanılarak protokole uygun yöntemlerle total DNA izole edildi. Bu yöntemde öncelikle;

1. 1.5 ml tüp içerisine 20 uL Proteinase K eklenir.
2. Üzerine 200 ul tam kan eklenir.
3. 20 ul RNase A eklenir. Pipetaj yapılır. Oda sıcaklığında 2 dk bekletilir.
4. Daha sonra 200ul BL Buffer eklenir. 56°C 10 dk inkübe edilir.
5. 200ul absolute ethanol eklenir.
6. Kolona aktarılır ve 10,000rpmde 2 dk santrifüj edilir.
7. 600ul BW Buffer eklenir. 10,000rpm de 2 dk santrifüj. Collection tüp yenilenir.
8. 700ul TW Buffer eklenir. 10,000rpm de 2 dk santrifüj edilir.
9. Boş olarak full speed 14,000rpm de 2 dk santrifüj edilir.

10. Temiz ve etiketlenmiş tüp içerisine alınır. 60ul AE Buffer eklenir. 14.000 rpm, 2 dk santrifüj yapılır.

Telomer ölçümü: DNA izolasyonundan sonra Real-Time PCR aşamasına geçilmiştir. Real-Time PCR için ScienCell Research Laboratories markalı ve Absolute Human Telomere Length Quantification qPCR Assay Kit isimli kit kullanılmıştır.

Kit içerisinden çıkan liyofilize TEL primer seti üzerine 200 µl Nuclease-free H₂O eklenmiş ve primer stok solüsyonu hazırlanmıştır. Tam kan örneklerinden izole edilen 70 adet DNA örneği ve kit içerisinden çıkan 1 adet referans DNA örneği olmak üzere toplam 71 adet DNA örneği için TEL primer seti kullanılarak master mix hazırlanmıştır. Master mix bilgileri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

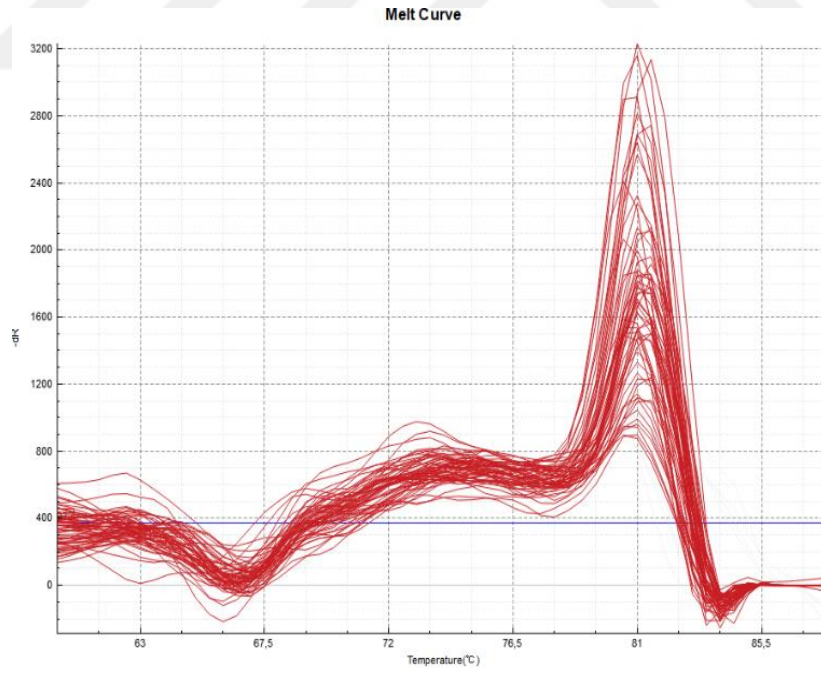
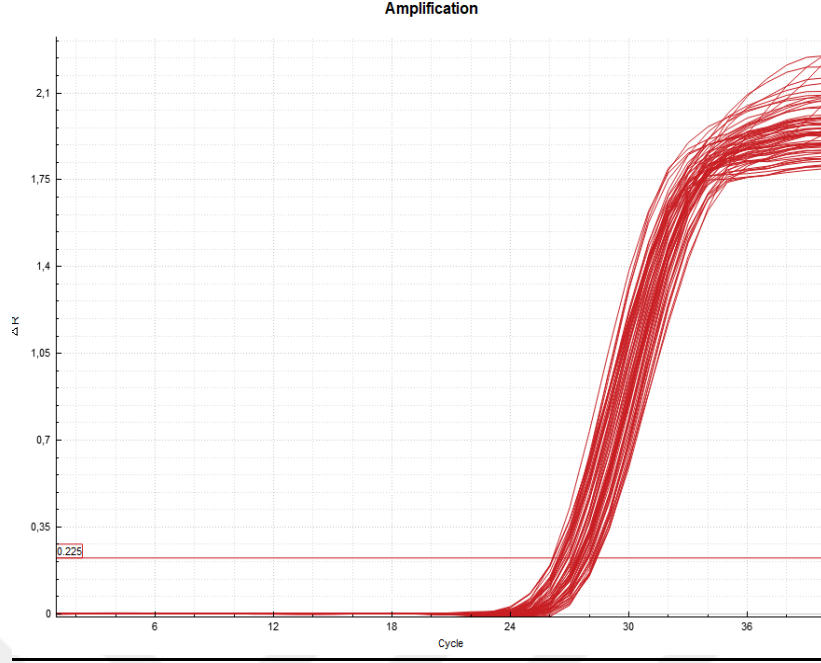
Real-Time PCR için Hazırlanan Master Mix Bilgileri	
Bileşen	Hacim (µl)
2X GoldNStart TaqGreen qPCR master mix	10
Telomer (TEL) primer set	2
Nuclease-free H ₂ O	7
DNA Template	1
TOPLAM	20

Mastermix hazırlandıktan sonra Real-Time PCR reaksiyonu başlatılmıştır. Real-Time PCR için kullanılan reaksiyon koşulları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Real-Time PCR reaksiyonu LongGene Q2000B Real-Time PCR cihazında gerçekleştirilmiştir

Real-Time PCR Reaksiyon Koşulları			
PCR Adımı	Temp (°C)	Time	Cycle
Initial Denaturation	95	10 dk.	1
Denaturation	95	20 sn.	40
Annealing (Okuma)	52	20 sn.	
Extension	72	45 sn.	
Melting Curve	60-95	Continuous	1
Hold	20	-	1

TEL primerleri kullanılarak gerçekleştirilen Real-Time PCR reaksiyonu amplifikasyon ve melting curve grafiği aşağıdaki şekildedir.



3.4 Kortizol değerinin ölçümü

Kortizol değerinin ölçümü: Dokular -80 de saklanarak muhafaza edildi. Çalışmaya başlamadan önce - 20 ye alındı daha sonra +4 C ye alınarak kademeli

olarak çözülmesi sağlandı. Dokular Nüve marka santrifüj cihazında 3000 devirde +4 Cde 5 dakika santrifüj edildi, süpernatant kısmı pipetle ependorflara aktarıldı ve elisa için çalışmaya hazır hale getirildi. Siemens marka ADVIA Centaur XP model Immunoassay System cihazlarda hormon testleri çalışıldı (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY 10591-5097 USA). Sonuçlar için standart çözeltiden elde edilen optik dansite değerleri ve std konsantrasyonu alınarak cihazın excel programında dağılım grafiği çizildi. Eğriye göre hesaplanan formül ile numunelerin optik dansiteleri karşısında konsantrasyonları hesaplandı.

4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatiksel analizler SPSS 24.0 (Statistical Package For The Social Sciences) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli verilerde ortalama ve standart sapma, kesikli verilerde frekans ve yüzdeler kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup $y = -3,3781x + 38,697$ $R^2 = 0,9496$ 0 5 10 15 20 25 4 5 6 7 8 9 10 Ct LOG [36B4 kopyaları] uymadığının değerlendirilmesi Kolmogorov Smirnov/Shapiro Wilk testi ile gerçekleştirildi. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda kesikli veriler için Ki-kare / Fisher's Exact test, normal dağılım gösteren sürekli verilerde Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi, normal dağılmayan verilerin korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Eğitim düzeyinin TL'e etkisini değerlendirmek için telomer uzunluğunun bağımlı değişken, eğitim düzeyinin bağımsız değişken olduğu lineer regresyon modeli uygulanmıştır. Bağımlı değişken (TL) ile ilişkisi bulunan bağımsız değişkenlerin (grup ve eğitim düzeyi) istatistiksel olarak kontrol edilmesini sağlamak için kovaryans analizi (ANCOVA) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,005$ olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmamıza 38 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 32 sağlıklı gönüllü dâhil edilerek alınan kan örnekleri analiz edilmiştir. Hasta grubunun tamamı bipolar bozukluk Tip I olup çalışmamızda bipolar bozukluk tip II tanılı hastalar bulunmamaktadır.

5.1 Sosyodemografik özellikler

Yaş ve cinsiyet

Bipolar bozukluk tanılı hasta grubunda 13 (%34.2) kadın ve 25 (%65.8) erkek, sağlıklı kontrol grubunda ise 10 (%31.2) kadın ve 22 (%68.8) erkek bulunmakta olup, hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Hasta grubunda yaş ortalaması $31,65 \pm 7,36$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $31,18 \pm 5,84$ idi. İki grup yaş ortalamaları açısından karşılaştırıldıklarında benzerdi (Tablo 3).

Tablo 2: Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyet dağılımları

	Bipolar bozukluk		Sağlıklı kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Kadın	13	34,2	10	31,2	23	32,9
Erkek	25	65,8	22	68,8	47	61,1
Toplam	38	100	32	100	70	100

Tablo 3: Çalışmaya alınan kişilerin yaş dağılımları

	Bipolar bozukluk		Sağlıklı kontrol	
	Min-Max	Ort±SS	Min-Max	Ort±SS
Yaş	19-45	$31,65 \pm 7,36$	23-42	$31,18 \pm 5,84$

Medeni durum ve Eğitim düzeyi

Medeni durumlarına bakıldığında hasta grubundaki katılımcıların 16'sı (%42.1) evli, 19'u (%50) bekar ve 3'ü (%7.8) dul/boşanmış/ayrı idi (Tablo 4). Hastaların eğitim durumlarına bakıldığında (yıl) toplam eğitim yılı ortalaması $10,68 \pm$

4,88 olup, sağlıklı gönüllülerin toplam eğitim yılı ortalaması $15,53 \pm 3,67$ olduğunu tespit ettik (Tablo 5).

Tablo 4: Hastaların medeni durum özelliklerinin dağılımı

	n	%
Bekar	19	50,0
Evli	16	42,1
Boşanmış/ayrı/dul	3	7,8
Total	38	100.0

Tablo 5: Çalışmaya alınan kişilerin eğitim süresi dağılımları

	Bipolar bozukluk	Sağlıklı kontrol
	Ort±SS	Ort±SS
Eğitim	10,68 ± 4,88	15,53 ± 3,67

Çalışma özellikleri

Hastaların çalışma özelliklerini incelediğimizde hastaların 14'ü (%36.8) düzenli işe sahipken, 5'i (%13.2) düzensiz işe sahipti. Hastaların 16'sı (%42.1) çalışmıyor ve 3'ü (%7.9) öğrenciydi (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların çalışma durumlarının dağılım özellikleri

	n	%
Düzenli iş	14	36,8
Düzensiz iş	5	13,2
Çalışmıyor	16	42,1
Öğrenci	3	7,9

Diğer sosyodemografik özellikler

Hastaların 30'u şehirde 8'i kırsalda yaşamaktaydı. Hastaların 34'ü ailesiyle 3'ü yalnız ve 1'i arkadaşlarıyla (diğer) yaşamaktaydı. Haneye gelen toplam gelir

değerlendirildiğinde hastaların 21'i asgari ücretin altında ve 17'si asgari ücretin üstünde ekonomik gelire sahipti (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların diğer sosyodemografik özellikleri

	n	%
Yaşadığı yer		
Şehir merkezi	30	21,1
Kırsal	8	78,9
Kiminle yaşadığı		
Ailesi	34	89,4
Yalnız	3	7,8
Diğer	1	2,6
Sosyoekonomik durum		
Asgari ücretin altı	21	55,2
Asgari ücretin üstü	17	44,7

5.2 Klinik veriler

Hastalık özellikleri

Çalışmaya katılan hastaların başlangıç yaş ortalaması $21,7 \pm 5,25$ yıl, hastalık süresi ortalamaları ise $9,92 \pm 5,71$ yıl olarak tespit edildi (Tablo 8). İlk atağı mani olan hasta sayısını 26 (%68,4) ve ilk atağı depresyon olan hasta sayısını 12(%31,6) olarak tespit ettik (Tablo 9).

Tablo 8: Hastalık başlangıç yaşı ve süresi

	Minimum	Maximum	Ort.	S.S.
Hastalık başlangıç yaşı	12,00	35,00	21,97	5,25
Hastalık süresi	1,00	24,00	9,92	5,71

Tablo 9: Hastaların ilk atak tipi

	n	%
Mani	26	68,4
Depresyon	12	31,6

Telomer uzunluğu ölçümü sırasında hastaların 8'i manik atak 15'i depresif atak özellikleri gösterirken 15'i ötimik dönemdeydi (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların duygudurumu

	n	%
Mani	8	21,1
Depresyon	15	39,5
Ötimik	15	39,5

Hastalık özellikleri incelendiğinde hastalık başlangıç yaşı $21,97 \pm 5,25$ yıl, hastalık süresi ortalaması $19,92 \pm 5,71$ yıl, tedaviye başlanan ortalama yaş $23 \pm 5,51$ yıl, ilk yatış yapıldığı yaş $23,76 \pm 5,33$ hastaların toplam atak sayısının $2,2 \pm 2,84$ olduğunu saptadık (Tablo 11).

Tablo 11: Hastalık özellikleri

	Minimum	Maximum	Ort.	S.S.
Hastalık başlangıç yaşı	12,00	35,00	21,97	5,25
Hastalık süresi	1,00	24,00	9,92	5,71
Tedaviye başlanan yaş	16	40	23,47	5,51
Yatış yapıldığı yaş	18	40	23,76	5,33
Toplam yatış sayısı	0	10	2,02	2,84
Atak sayısı	1	28	7,21	5,99

Tedavi özellikleri

Hasta grubunun tedavi özellikleri incelendiğinde, hastaların 13'ü (%34,2) lityum, 13'ü (%34,2) valproat, 4'ü (%10,5) hem lityum hemde valproat kullanmakta olup 8'i (%21) her ikisini de kullanmamaktaydı (Tablo 12).

Tablo 12: Hasta grubunun tedavi özellikleri

	n	%
Lityum	13	34,2
Valproat	13	34,2
Lityum+Valproat	4	10,5
Yok	8	21

5.3 Telomer uzunluğu ve kortizol değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arası

Hasta ve kontrol grubunun tek kromozom telomer uzunlukları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Kortizol değerleri ise hasta grubunda daha yüksek olmaklar beraber anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun telomer uzunluğu ve kortizol değerlerinin karşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk n=38		Sağlıklı Kontrol n=32		P
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.	
Telomer	5,68	2,73	10,60	2,53	<0,01**
Kortizol	10,19	5,32	8,70	4,80	>0.05

**p<0,01

Yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi açısından karşılaştırma

Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi açısından karşılaştırılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tablo 14’de hasta ve sağlıklı gönüllü gruplarının yaş, BKİ ortalamaları ve cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması verilmiştir. Örneklemimizde BKİ’lerine bakıldığında obez bireylerin oranı %14.3’tür.

Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunun eşleştirilmiş özelliklerinin karşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk n=38		Sağlıklı Kontrol n=32		t	P
	Ort.	S.S.	Ort.	S.S.		
Yaş	31,65	7,36	31,18	5,58	0,296	>0.05
BKİ	26,3	3,55	24,83	3,11	1,821	>0.05
	n	%	n	%	χ^2	P
Cinsiyet					0,069	>0.05
Kadın	13	34,2	10	31,2		
Erkek	25	65,8	22	68,8		

t, Student t test; χ^2 , Ki kare test

Telomer uzunluğu ve kortizol değerlerinin sosyodemografik özelliklere göre değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubunda, telomer uzunluğu ve kortizol değeri sosyodemografik özelliklere göre karşılaştırıldığında; cinsiyet, medeni durum, yaşadığı yer, kiminle yaşadığı, alkol ve sigara kullanımı anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Madde kullanımı, grup çok küçük olduğundan karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışma durumunda öğrenci grubu sayısı 10 olduğu için dahil edilmemiştir. Ancak düzenli işi olan ve olmayan şeklinde gruplandırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$). Hasta ve kontrol grubu gelir düzeyine göre asgari ücretin altı ve üstü diye karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.01$) (Tablo15).

Tablo 15: Telomer uzunluğu ve kortizol değerlerinin sosyodemografik özelliklere göre karşılaştırılması

	n	Telomer uzunluğu		Kortizol düzeyi	
		Ort.	p	Ort.	p
Cinsiyet			>0,05		>0,05
Kadın	23	8,40±3,16		7,83±4,31	
Erkek	47	7,69±3,81		10,33±5,30	
Gelir			<0,01**		>0,05
Asgari ücret altı	26	5,87±3,33		9,14±3,21	
Asgari ücret üstü	44	10,63±5,55		8,88±4,77	
Çalışma			<0,01**		>0,05
Düzenli iş	39	9,14±3,12		8,57±4,69	
Düzensiz iş/çalışmıyor	21	5,11±2,78		10,37±5,78	
Sigara			>0,05		<0,05*
Yok	39	8,01±3,62		8,22±4,07	
Var†	31	7,83±3,62		11,15±5,83	
Alkol			>0,05		>0,05
Yok	15	7,96±3,60		9,65±5,11	
Var†	55	7,80±3,74		9,02±5,25	

Student t test

* $p<0.05$; ** $p<0.01$

†Sigara/alkol kullanımı geçmişte veya halen mevcut

Telomer uzunluğu ve kortizol değerlerinin klinik özelliklere göre değerlendirilmesi

İlk atak tipi, psikotik özellik, mevsimsel özellik, tam düzelmenin varlığı ve hospitalizasyona göre TL bakıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Klinik özelliklere göre telomer uzunluğunun U tablosu

	n	Sıra ortalaması	Telomer uzunluğu		p
			Sıra toplamı	z	
İlk atak				-1,303	>0,05
Depresyon	26	21,10	548,50		
Mani	12	16,04	192,50		
Psikotik özellik				-1,373	>0,05
Var	23	17,50	402,50		
Yok	15	22,57	338,50		
Mevsimsel özellik				-0,439	>0,05
Var	14	20,54	287,50		
Yok	24	18,90	453,50		
Remisyon durumu				-0,760	>0,05
Tam düzelme	18	20,94	377,00		
Kısmi düzelme	20	18,20	364,00		
Hospitalizasyon				-0,974	>0,05
Var	26	18,31	476,00		
Yok	12	22,08	265,00		

İlk atak tipi, psikotik özellik, mevsimsel özellik ve tam düzelmenin varlığına göre KD bakıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 17). Ayrıca hastaların şimdiki duygudurumlarına göre TL ve kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında manik, depresif ve ötimik hastalar arasında hem TL hem de kortizol düzeylerinde anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0.05$, Kruskal Wallis testi).

Tablo17: Klinik özelliklere göre kortizol düzeyinin U tablosu

	n	Sıra ortalaması	Kortizol düzeyi		p
			Sıra toplamı	z	

İlk atak				-0,534	>0,05
Depresyon	26	20,15	524		
Mani	12	10,08	217		
Psikotik özellik				-0,463	>0,05
Var	23	18,83	433		
Yok	15	20,53	308		
Mevsimsel özellik				-0,303	>0,05
Var	14	20,21	283		
Yok	24	19,08	458		
Remisyon durumu				-0,994	>0,05
Tam düzelme	18	21,39	385		
Kısmi düzelme	20	17,80	356		
Hospitalizasyon				-0,063	>0,05
Var	26	19,58	509		
Yok	12	19,33	232		

Telomer uzunluğunun klinik özellikler ile ilişkisine bakıldığında anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 18). YMRS, HAM-D ve CGI ile de telomer uzunluğu arasında da anlamlı ilişki saptanamamıştır (Tablo 19).

Tablo 18: Telomer uzunluğu ve kortizolün klinik özellikler ile ilişkisi

		Hastalık süresi	Hastalık başlangıç yaşı	Epizod sayısı	Tedaviye başlanan yaş	İlk kez yatarak tedavi aldığı yaş	Toplam yatış sayısı
TL	R	0.064	-0.199	0.066	0.242	0.161	-0.086
Kortizol	R	-0.151	0.159	0.085	0.108	-0.068	0.071

Tablo 19: Telomer uzunluğu ve kortizolün klinik ölçekler ile ilişkisi

		Kortizol	THAMD	TYMRS	CGI hastalık şiddeti	CGI düzelme
TL	r	-0,037	0,114	-0,184	-0,180	-0,071
Kortizol	r	1	0,182	-0,163	0,047	-0,202

Telomer uzunluğu ve lityum kullanımı

Li kullanan ve Li kullanmayan hastalar olarak gruplandırdığımızda Lityum grubunun TL değeri daha uzun saptanmıştır ancak grup sayısı nedeniyle nonparametik yöntem ile gruplar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Lityum kullanan gruba DDD olarak sadece lityum alan hastalar dahil edilmiş olup, lityum ile kombine başka duyurudum düzenleyici kullanan hastalar dahil edilmemiştir. Hasta grubunda lityum kullanan ve kullanmayan hastaların TL değerleri ve Li kullanımına göre telomer uzunluğunun karşılaştırıldığı tablo aşağıda verilmiştir (Tablo 20).

Tablo 20: Lityum kullanımına göre TL değerleri ve gruplar arası U tablosu

	N	Ort±SS	SO	ST	z	p
Li kullanan	13	6,52±3,25	20,08	261,00	-1,187	0,235
Li kullanmayan	21	5,26±2,35	15,90	334,00		

SO: Sıra ortalaması, ST: Sıra toplamı

5.4 Telomer uzunluğuna etki edebilecek faktörlerin regresyon analizi ve kovaryans analizi

Yapılan korelasyon analizlerinde eğitim süresinin TL ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanması üzerine lineer regresyon analizi yapılmıştır. Katılımcıların telomer uzunluğunun bağımlı değişken, eğitim süresinin bağımsız değişken olarak alındığı lineer regresyon analizi sonucunda eğitim süresinin TL üzerinde anlamlı belirleyicileri olduğu tespit edilmiştir (Tablo 21)

Tablo 21: Eğitim süresinin Telomer Uzunluğuna Etkisine İlişkin Lineer Regresyon Analizi

Değişken	B	Standart hata	Beta	t	p
Sabit	320,541	98,136	-	3,266	0,002
Eğitim	31,712	7,104	0,476	4,464	0,000*

F=19,929; Ayarlanmış R^2 : 0,215, * $p<0,001$

Katılımcıların grupları ve eğitim düzeyleri kontrol edildiğinde bağımlı değişken olarak telomer uzunluğuna etkisini değerlendirmek amacıyla kovaryans analizi (ANCOVA) yapılmıştır. Eğitim durumu sabitlendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşurken (Eta değeri 0,348; $p<0.001$); gruplar

sabitlendiğinde ise telomer uzunluğu üzerine eğitim düzeyinin anlamlı bir etkisi olmadığını bulduk (Eta değeri 0,049; $p=0.066$) (Tablo 22).

Tablo 22: Katılımcıların grupları ve eğitim düzeyleri kontrol edilmesine ilişkin kovaryans sonuçları

	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	P	Kısmi eta kare
Düzeltilmiş model	3763504,587 ^a	2	1881752,293	32,957	0,000	0,496
Sabit	2354820,354	1	2354820,354	41,243	0,000	0,381
Grup	2043493,325	1	2043493,325	35,79	0,000	0,348
Eğitim süresi	198970,799	1	198970,799	3,485	0,066	0,049
Hata	3825489,674	67	57096,861			
Toplam	44854277,4	70				
Düzeltilmiş toplam	7588994,261	69				

Bağımlı değişken: Telomer uzunluğu
Ayarlanmış R^2 : 0,481

6. TARTIŞMA

Telomer uzunluğu hücrel yaşlanmanın önemli bir biyolojik göstergesi olmakla beraber psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi son yıllarda dikkat çeken konulardan biri olmuştur. Bu çalışmada telomer uzunluğu ile bipolar bozukluk arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı ve serum kortizol düzeyinin bu ilişki üzerindeki etkilerini saptamayı hedefledik.

Çalışmamıza 38 bipolar bozukluk tip 1 hasta ve 32 sağlıklı gönüllü kontrol katılmıştır. Telomer uzunluğu ölçümü sırasında hastaların 8'i manik atak 15'i depresif atak özellikleri gösterirken 15'i ötimik dönemde olup karma dönem özelliği gösteren hasta bulunmamaktadır. Çalışmamızda yalnızca bipolar bozukluk tip 1 hastalar alınırken, komorbid herhangi bir hastalığı olan hastalar dâhil edilmemiştir. Birinci derece yakınlarında bipolar bozukluk tanısı olan sağlıklı gönüllüler dâhil edilmemiştir. Biz bu çalışmamızda, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında bipolar

hastalarda TL anlamlı olarak daha kısa bulduk ve bipolar hastalarda TL uzunluğunun hastalığın klinik özellikleri ile arasında anlamlı ilişki bulamadık. Çalışmamızda serum kortizol düzeyi ile TL uzunluğu arasında da anlamlı ilişki saptanmadı.

Bipolar bozukluk ve telomer uzunluğunun ilişkisi

Bipolar bozukluk ve telomer uzunluğu arasındaki ilişki hala tartışmalı olup literatürde çeşitli sonuçlar bulunmaktadır. Biz de çalışmamızda literatürün büyük bir kısmıyla uyumlu olarak bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı kısalmış TL saptadık.

2006 yılında Simon ve ark. , sağlıklı gönüllüler ile duygudurum bozukluğu olan hastaları karşılaştırmış ve hasta grubunda kısalmış telomerleri bildiren ilk kişi olmuştur [133]. Daha sonra başka çalışmalarda da benzer bulgular bildirilmiştir ve literatüre bakıldığında birçok çalışmada bipolar bozukluğu hızlandırılmış telomer kısalmasıyla ilişkili bulunmuştur [125, 138-140]. Buna karşın Colpo ve ark 2015’de yaptıkları bir metaanalize 7 çalışmayı dâhil etmiş ve telomer uzunluğu, bipolar bozukluğu olan katılımcılar ile sağlıklı kontroller arasında farklılık göstermemiştir; bu bulgu, bipolar bozukluğun hızlandırılmış hücresel yaşlanma ile ilişkili bir hastalık olduğu görüşünü desteklememektedir [144]. Ancak bu çalışmanın örneklem azlığı, çalışma grupları arasındaki heterojenite bulunması, çalışmalardaki ölçüm yöntemlerinin farklı olması ve potansiyel karıştırıcıların kontrol edilmemesi gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır.

Martinsson ve ark 2013’da yaptıkları bir çalışmada sağlıklı kontrollerde bipolar hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzun telomer sonuçları elde etmiştir. Araştırmacılar ayrıca lityum tedavisine iyi yanıt veren bipolar hastalarının zayıf yanıt verenlere göre daha uzun TL'ye sahip olduğunu buldular [149]. Şimdiye kadar yapılmış çalışmalar arasında benzer bir sonuç elde edilmemiş olması bu çalışmayı önemli kılmıştır. Ancak bu sonucun özellikle lityum olmak üzere katılımcıların ilaç kullanımıyla ilişkili olabileceği düşünülmekle beraber bu konuda tedavi almamış hastalarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Biz çalışmamızda, hastaları lityum kullanan ve kullanmayan hastalar olarak sınıflandırıp karşılaştırdık. Lityum kullanan grubun TL’nin daha uzun olduğu, ancak istatistiksel

olarak anlamlı olmadığı sonucuna vardık. Bu durumun örneklem büyüklüğünün az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Powell TR ve ark. 2018’de yaptıkları bir çalışmada, bipolar bozuklukta ailesel risk ve hastalık ekspresyonu ile bağlantılı olarak telomer uzunluğunu araştırmıştır. 63 bipolar hastadan, 74 birinci derece akrabadan (49 akrabada yaşam boyu psikopatoloji yok ve 25 akraba hasta olarak bildirilmiş) ve 80 akraba olmayan sağlıklı gönüllüden alınan bukkal yaymalardan telomer uzunluğu araştırılmıştır. Katılımcılara ayrıca hipokampal hacimleri belirlemek için manyetik rezonans görüntüleme ve epizodik hafızayı değerlendirmek için bilişsel değerlendirme testleri uygulanmıştır. Psikiyatrik hastalığı bulunmayan akrabalarda telomer uzunluğu, sağlıklı gönüllülere göre daha kısa bulunmuştur. Akrabalarda (psikiyatrik durumdan bağımsız olarak) ve lityum kullanmayan bipolar hastalarda telomer uzunluğu da lityum ile tedavi edilen bipolar hastalara göre daha kısa bulunmuştur. Bu çalışma, kısalmış telomer uzunluğunun bipolar bozukluk için ailesel risk ile ilişkili olduğuna dair kanıt sağlamaktadır. Bu çalışmada hastalığı olmayan akrabalarda da sağlıklı kontrollere göre TL daha kısa bulunmuştur. Tüm örnekte telomer uzunluğu, sol ve sağ hipokampal hacim ve gecikmiş hatırlama ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur [155].

Literatüre önemli katkı sağlayan çalışmalardan biri de Huang Yu-Chi ve ark yaptığı meta-analizdir.[150] Mevcut meta-analize toplam 579 hasta ve 551 kontrolden oluşan 10 çalışmayı dâhil edilmiş ve bipolar hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha kısa TL gözlemlenmiştir. Alt grup analizi yoluyla, ister manik, ister depresif veya ötimik bir durumda olsunlar, BP hastalarının sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde daha kısa TL sergiledikleri bulunmuş ve farklı TL ölçüm yöntemleri, bipolar hastalarında TL'deki anlamlı kısalmayı değiştirmemiştir. Erken ve geç gruplandırmadan sonra, hem erken hem de geç evre bipolar hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla önemli TL yıpranması saptanmıştır. Meta-analizin sonuçları, bipolar bozukluğu olan hastalarda hızlandırılmış yaşlanma hipotezini desteklemektedir.

TL uzunluğunu etkileyen diğer faktörler göz önüne alındığında, BB ve TL arasındaki ilişkide çok fazla potansiyel karıştırıcı faktör bulunmaktadır. Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyeti eşitleyerek, komorbid

hastalıkları dışlarayarak ve birinci derece yakınlarında BB tanısı olmayan sağlıklı kontroller seçerek olası karıştırıcı faktörleri minimize ettik. Araştırmamızın sonucunda, bipolar bozukluğun bağımsız bir değişken olarak hızlandırılmış TL kısalmasını etkilediği hipotezimizi destekleyen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk. Bu sonuç mevcut literatürün çoğunluğuyla paralel yöndedir.

Sosyodemografik özellikler ve TL arasındaki ilişki

Hastaların sosyodemografik özellikleri araştırılıp telomer uzunluğu ile kıyaslandığında; eğitim düzeyi ile TL arasında bir ilişki bulduk ancak diğer parametrelerle TL uzunluğu arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Sigara kullanımı ve alkol kullanımını geçmişte kullanmış ve halen kullanmakta olan katılımcılar olarak gruplandırdık ve sigara ve alkol kullanan ve kullanmayanlar arasında TL açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Ayrıca cinsiyet, medeni durum, yaşadığı yer, kiminle yaşadığı ve ailede bipolar bozukluk öyküsü ile TL uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunu gelir düzeyine göre asgari ücretin altı ve üstü diye karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı fark saptadık. Eğitim düzeyi ile TL uzunluğu arasında pozitif bir ilişki saptadık. Bipolar bozukta telomer uzunluğunu etkileyen pek çok faktör olduğundan, bipolar bozukluğun eğitim düzeyinden bağımsız bir değişken olarak telomer üzerindeki etkisini saptamak için lineer regresyon analizi ve ANCOVA testi yapıldı. Bu analizlerin sonuçlarına göre; eğitim durumu sabitlendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşurken, telomer boyu üzerine eğitimin anlamlı bir etkisi olmadığını bulduk. Bu anlamda bipolar bozukluğun eğitim düzeyinden bağımsız bir değişken olarak telomer uzunluğu üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olduğunu bulduk.

Lima ve ark. yaptığı çalışma birçok nedenden dolayı önemlidir. İlk olarak, alt tipten bağımsız olarak bipolar bozukluk tanılı hastalar alınmış. İkinci olarak, 85 bipolar hasta ve eşleştirilmiş 95 sağlıklı gönüllü ile oldukça büyük bir çalışmadır. Bir bütün olarak, hastalar sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı TL kısalması göstermiştir [152]. Ayrıca çalışmalarında yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyleri kıyaslandığında telomer üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Elvashagen 2011de yaptığı çalışmasında özellikle, hastalar ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, eğitim, BKİ,

sigara içme yani telomer uzunluğunu etkilediği gösterilen faktörler açısından farklılık saptamadı [140]. Yu-Chi 2018de yaptığı meta-analizde, meta-regresyon kullanarak, genel örneklem üzerinde veya alt grup analizinde ortalama yaşın, kadın cinsiyetinin veya hastalık süresinin önemli bir düzenleyici etkisi bulunmamıştır [150].

Literatür tarandığında benzer bulgulara saptandı [180-183]. Tüm bu çalışmalarla benzer olarak bizde çalışmamızda, hastaların sosyodemografik özelliklerinin TL üzerinde anlamlı bir ilişkisinin olmadığını bulduk. Bu nedenle, bipolar bozukluğun doğrudan olumsuz etkilerinin hastalarda telomer kısalmasına katkıda bulunmuş olabileceğini düşünüyoruz.

Hastalığın klinik özellikleri ve TL arasındaki ilişki

Araştırmamızda bipolar bozukluğun klinik özellikleri olan hastalık süresi, tedavi başlangıç yaşı, yatış sayısı, intihar girişimleri, manik veya depresif epizod sayısı ile telomer uzunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar tarandığında çalışmamızı destekleyen bulgular saptanmıştır. Hiçbir çalışma manik/hipomanik atak sayısı ile TL arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Depresif epizod sayısı ile ilgili değişken veriler vardır. İki çalışma bipolar bozuklukta depresif atak sayısı ile daha kısa TL arasında ilişkiler bulmuştur [140, 149], Ancak daha sonra yapılan bir çalışmada, 40 bipolar hastadan oluşan bir alt örnekleme depresif epizod sayısı ile daha kısa TL arasında bir ilişki bulamamıştır [152]. TL, hastalık alt tipleri [152], hızlı döngü [140, 149] veya intihar girişimleri [152] gibi belirli bipolar bozukluk özellikleri ile ilişkilendirilmemiştir. Lima ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada panik bozukluğu ile komorbidite ve TL arasında bir ilişki bulmuş, ancak komorbid anksiyete bozuklukları, alkolizm veya uyuşturucu kullanımı ile bir ilişki bulamamıştır[152]. Çalışmamıza komorbid psikiyatrik hastalığı ve diğer tıbbi hastalıkları olanlar dâhil edilmemiş olup buda çalışmamızın güçlü yönlerinden birini oluşturmaktadır. Hem bizim çalışmamızda hem de mevcut diğer çalışmalarda hastalık süresinin TL ile ilişkili olmadığı görülmektedir [140, 153]. Biz çalışmamızda, hasta grubunu erken ve geç evre diye ayırmadık ancak hastalık süresi ile TL uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Barbe-Tuana ve ark.'nın çalışmasında, hastalığın erken ve geç evresi karşılaştırılmış ve TL arasında fark bulunamıştır [139]. Bu sonucun çalışmamızın bulgusunu desteklediğini

düşünmekteyiz. Ancak bu klinik özellik küçük örneklemelerde değerlendirilmiştir ve kronik hastalığın TL üzerindeki etkisinin olmadığını doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Araştırmamızda 38 bipolar bozukluk tanılı hastanın 8'i manik, 15'i depresif ve 15'i ötimik dönemde olup, hastaların YMRS ve HAMD ölçek puanları ile TL uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulduk. Geçmiş araştırmalara bakıldığında telomer uzunluğu ölçümü sırasındaki duygudurumun telomer uzunluğu ile ilişkili olmadığını gördük [150, 152]. Araştırmamız bu anlamda literatür ile uyumludur. Ancak şunu belirtmekte fayda var, biz hastaların klinik bilgilerini sadece tıbbi kayıtlardan değil hasta ve yakınlarından aldık. Dolayısı ile geçmişe dönük klinik özelliklerde yanılma payı olmuş olabilir. Bu da araştırmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Tedavi ve TL arasındaki ilişki

Araştırmamızda sadece lityum kullanan ve lityum kullanamayan hastaları karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Hasta grubunu ilaç gruplarına göre (duygudurum düzenleyici, antipsikotik vb.) sınıflandırdığımızda, istatistiksel olarak değerlendirilme yapılamayacak kadar küçük örneklem boyutları olduğundan hastaları lityum kullanan ve kullanmayan olarak sınıflandırıp karşılaştırdık. Bu sınıflandırmaya antipsikotik kullanımını dâhil etmedik. Lityum kullanan grubun TL'nin daha uzun olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna vardık.

Lityum tedavisi, bipolar bozukluklu olan hastalarda daha uzun telomerlerle ilişkilendirilmiştir. Birkaç klinik çalışma, lityumun telomer kısalmasını azaltabileceğini ve muhtemelen TL'yi artırabileceğini göstermektedir [154-158]. Bir çalışma da genel olarak lityum ile tedavi edilen bipolar hastaların yanı sıra lityum monoterapisi alan hastaların kontrollere göre %35 daha uzun telomerlere sahip olduğu bildirilmiştir [149]. Ayrıca, 30 aydan fazla tedavi gören hastalarda TL, lityum tedavisinin süresi ile pozitif korelasyon göstermiş ve lityuma yanıt verenler, yanıt vermeyenlerden daha uzun TL'ye sahip olduğu bulunmuştur [149]. Daha sonra, benzer çalışmaların sayısı artmıştır. Lityumun TL üzerindeki etkisi üzerine başka bir çalışmada; manik bipolar hastaların TL'nin sağlıklı kontrollere göre daha kısa

olduğunu, lityum ve antipsikotiklerle tedavi sonrası remisyonda TL'nin önemli ölçüde arttığını saptanmıştır [158].

Sonuçlarımız literatürle uyumlu olmayıp bu durumun, araştırmamızın kesitsel tasarımı, örneklem gruplarının küçüklüğü, lityuma yanıtın değerlendirilmemiş olması, DD kan düzeylerinin tespit edilmemiş olması ve lityum kullanmayan popülasyonun da düzenli lityum dışı DD kullanıyor olması ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

BKİ ve TL arasındaki ilişki

Araştırmamızda hem hasta grubunda hem de tüm katılımcılarda BKİ ve TL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Oksidatif strese ve enflamatuvar sürece uzun süreli maruz kalma, hızlandırılmış telomer yıpranması ve "stres kaynaklı erken yaşlanma" ile ilişkilendirilmiştir[184-186]. Obezite, artan proinflamatuvar sitokinler, insülin direnci ve daha fazla diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer metabolik sonuçların düzenlenmesinde çok önemli bir faktör olarak kabul edilir [187]. Bu nedenle obezite ve hızlandırılmış telomer kısalması arasında olası bir ilişki olabileceğini düşündük. Bu konuda yapılmış çalışmalara baktığımızda bu hipotezi destekleyen ve desteklemeyen yayınlar bulunmaktadır. Valdes ve ark. 2005 yılında 1122 katılımcıyı dâhil ettiği bir çalışmada ve 2008'de Hunt ve ark., 2011'de Lee ve ark. yaptıkları çalışmalarında BKİ ile TL arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır [182, 188, 189]. Ancak 2007'de Brouillette ve ark., 2010'da Diaz ve ark., 2012'de Hovatta ark. ve 2017'de Köse Çınar ve ark., yaptıkları araştırmalarında BKİ ve TL arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır [158, 190-192]. Köse Çınar ve ark., yaptığı çalışma BB tanılı hastalarda yapılmış olup bulgularımız bu çalışmayla paralellik göstermektedir [158]. Köse Çınar sadece BKİ 18.5-24.9 arasını alıp TL üzerine etki edebilecek faktörleri azaltmaya çalışmıştır, bu nedenle BKİ çok dar bir örneklem olduğundan, BKİ'nin TL üzerine etkisi gösterilmemiş olabilir. Bizim örneklemimizde ise BKİ daha heterojendir ve obez bireylerin oranı %14,3'tür. Bu Türkiye 2019 ortalaması olan %21,1'in altındadır [193]. Bunun nedeni örneklemimizde komorbid hastalıkları dışlamamız ile açıklanabilir. Yine de genel

popülasyonda BKİ ile TL arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmaların varlığı ve bipolar hastalarla yapılan çalışmaların örneklem boyutlarının azlığı göz önüne alındığında bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kortizol düzeyi ve TL arasındaki ilişki

Bipolar hastalarda serum kortizol düzeyi ile telomer uzunluğu arasında ki ilişki daha önce araştırılmamış olup bu anlamda çalışmamız bir ilk olmuştur. Çalışmamızda bipolar bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllüler kıyaslandığında serum kortizol düzeyi ve telomer uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Serum kortizol seviyeleri ile TL arasındaki ilişki çok net değildir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar kortizolün telomer kısalması üzerindeki etkilerini incelemeye başlamıştır ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. In vitro çalışmalar, yüksek kortizol maruziyetinin telomer kısalmasını hızlandığını göstermiştir [13, 14]. Psikolojik strese tepki olarak yüksek bazal kortizol seviyelerinin ve artan kortizol reaktivitesinin kısa telomer uzunluğu ile ilişkili olduğunu bulunmuştur [15-18]. Bununla birlikte, diğer çalışmalar kortizol ve telomer uzunluğu arasında hiçbir ilişki bulamamıştır [19, 20]. Cushing sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda, TL ve kortizol seviyeleri kesitsel olarak ilişkili bulunmamış, ancak TL hastalar remisyona girdikten sonra önemli ölçüde uzadığı tespit edilmiştir [194]. Buna karşılık, kısaltılmış TL, daha açık bir şekilde artan idrar katekolamin konsantrasyonları veya artan sempatik sinir sistemi aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Artmış inflamasyona, daha yüksek kortizol uyanma tepkilerine ve artmış kalp hızlarına sahip bireyler, bu tür düzensizliklerin sayısı arttıkça giderek daha kısa telomerler sergilemişlerdir[4].

Çalışmamızda günlük tek bir kortizol değeri ölçülmüş olup; serum kortizol düzeyi değerlendirilmiştir. Bazal kortizol seviyeleri ile telomer uzunluğu arasındaki bağlantı üzerine yapılan araştırmalar, kortizol ölçümü için saç ve tırnak gibi nispeten yeni örnek tiplerini düşünmek fayda sağlayabilir. Saç kortizol ve tırnak kortizol değerleri uzun vadeli HPA eksenini aktivitesini yansıttığı ve bu nedenle kronik fizyolojik stresin daha geçerli ve güvenilir göstergeleri olabileceği düşünülmektedir [195, 196]. Çalışmamız sonucunda bipolar hastalarda serum kortizol değeri ile TL uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olup, bunun örneklem azlığı veya saç, tırnak kortizolü gibi uzun vadeli HPA aktivitesini yansıtan bir ölçüm yöntemi

kullanılmamasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu anlamda bu kısıtlamaları gidermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Araştırmamızın güçlü yönleri hasta ve kontrol grubu oluşturulurken komorbid hastalıkların dışlanmış olması, hasta grubunun bipoların tüm dönemlerini içermesi, kontrol grubunun birinci derece yakınlarında bipolar bozukluk öyküsünün olmaması, bipolar bozuklukta kortizolün telomer uzunluğu üzerine etkilerini araştıran ilk çalışma olmasıdır.

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Örneklem hacminin küçük olması, araştırmamızın kesitsel tasarımı, lityuma yanıtın değerlendirilmemiş olması, DD kan düzeylerinin tespit edilmemiş olması, hastaların klinik bilgilerini sadece tıbbi kayıtlardan değil hasta ve yakınlarından alınmış olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda bipolar bozukluk tip 1 hastalar ile sağlıklı kontrol grubu, hücresel yaşlanmanın iyi çalışılmış bir göstergesi telomer uzunluğu açısından karşılaştırıldı. Ayrıca bipolar bozukluk hasta grubunda klinik verilerin telomer uzunluğu üzerine olan etkilerini ve serum kortizol düzeyleri ölçülerek telomer uzunluğu üzerine olan etkileri araştırıldı.

1. Araştırmamızda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bipolar bozukluk 1 tanısı almış hastaların telomer uzunluğunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa olduğunu saptadık. Bu bulgu bipolar bozukluğun biyolojik erken yaşlanmayla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. TL uzunluğu üzerine etkili olduğu bilinen metabolik, kardiyovasküler ve diğer komorbid tüm hastalıklar hariç bırakıldığından; bipolar bozukluk ile TL arasındaki ilişkide olası karıştırıcı faktörler minimize edilmeye çalışılmıştır.
2. Bipolar hastalarda saptanan TL kısalmasının, TL üzerinde etkili olduğu bilinen sigara ve alkol kullanımı, cinsiyet, medeni durum, yaşadığı yer ve ailede bipolar öyküsü gibi sosyodemografik özelliklerden etkilenmediği sonucuna vardık.
3. Eğitim düzeyi ile TL uzunluğu arasında pozitif bir ilişki saptadık. Bipolar bozukta telomer uzunluğunu etkileyen pek çok faktör olduğundan, bipolar bozukluğun eğitim düzeyinden bağımsız bir değişken olarak telomer üzerindeki etkisini saptamak için lineer

regresyon analizi ve Ancova testi yapıldı. Bu analizlerin sonuçlarına göre; eğitim durumu sabitlendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşurken, telomer boyu üzerine eğitim düzeyinin anlamlı bir etkisi olmadığını bulduk. Bu anlamda bipolar bozukluğun eğitim düzeyinden bağımsız bir değişken olarak telomer uzunluğu üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olduğunu sonucuna vardık.

4. Hasta grubunda yapılan istatistiksel analizde, telomer kısalması ile hastalığın klinik gidişatı arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Atak sayısı, psikotik özellik, mevsimsel özellik, tam düzelmelerin varlığı ve hospitalizasyona göre TL bakıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Bu da literatürün büyük kısmıyla uyumludur ve bipolar bozukluğun klinik özelliklerden bağımsız tek başına bir değişken olarak TL üzerine etkili olduğu hipotezini desteklemektedir.
5. Araştırmamızda hasta grubunu sadece Li kullanan ve Li kullanmayan hastalar olarak gruplandırdığımızda telomer uzunluğu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç literatürle uyumlu değildir. Bu sonuçların, araştırmamızın kesitsel tasarımı, örneklem gruplarının küçüklüğü, lityuma yanıtın değerlendirilmemiş olması, DD kan düzeylerinin tespit edilmemiş olması ve lityum kullanmayan hastaların da düzenli lityum dışı DD kullanıyor olması ile açıklanabileceği düşünülmüştür.
6. Araştırmamızda hasta grubunda ve tüm örnekleme BKİ ve TL arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde BKİ ve telomer arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir.
7. Bipolar hastalarda serum kortizol düzeyi ile telomer uzunluğu arasında ki ilişki daha önce araştırılmamış olup bu anlamda çalışmamız bir ilk olmuştur. Çalışmamız da bipolar bozukluk tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllüler kıyaslandığında serum kortizol düzeyi ve telomer uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda günlük tek bir kortizol değeri ölçülmüş olup; kortizol

ölçümü yöntemi, örnek özellikleri ve örneklem boyutu göz önüne alındığında bu kısıtlamaları gidermek için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR

1. Broer, L., et al., *Meta-analysis of telomere length in 19 713 subjects reveals high heritability, stronger maternal inheritance and a paternal age effect*. European journal of human genetics, 2013. **21**(10): p. 1163-1168.
2. Blackburn, E.H., *Switching and signaling at the telomere*. Cell, 2001. **106**(6): p. 661-673.
3. Blasco, M.A., *Telomere length, stem cells and aging*. Nature chemical biology, 2007. **3**(10): p. 640-649.
4. Révész, D., et al., *Dysregulated physiological stress systems and accelerated cellular aging*. Neurobiology of aging, 2014. **35**(6): p. 1422-1430.
5. Kiecolt-Glaser, J.K., et al., *Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial*. Brain, Behavior, and Immunity, 2013. **28**: p. 16-24.

6. Merikangas, K.R., et al., *Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative*. Archives of general psychiatry, 2011. **68**(3): p. 241-251.
7. Williams, L.J., et al., *Bipolar disorder and adiposity: a study using whole body dual energy X-ray absorptiometry scans*. Acta neuropsychiatrica, 2011. **23**(5): p. 219-223.
8. Bortolato, B., et al., *Fibromyalgia and bipolar disorder: emerging epidemiological associations and shared pathophysiology*. Current molecular medicine, 2016. **16**(2): p. 119-136.
9. Vancampfort, D., et al., *Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis*. World Psychiatry, 2016. **15**(2): p. 166-174.
10. Roshanaei-Moghaddam, B. and W. Katon, *Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review*. Psychiatric services, 2009. **60**(2): p. 147-156.
11. Martin, E.I., et al., *The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology*. Psychiatric Clinics, 2009. **32**(3): p. 549-575.
12. Grunze, H., *The clinical side of bipolar disorders*. Pharmacopsychiatry, 2011. **44**(S 01): p. S43-S48.
13. Choi, J., S.R. Fauce, and R.B. Effros, *Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol*. Brain, Behavior, and Immunity, 2008. **22**(4): p. 600-605.
14. Vartak, S., A. Deshpande, and S. Barve, *Reduction in the telomere length in human T-lymphocytes on exposure to cortisol*. Current Research in Medicine and Medical Sciences, 2014. **4**(2): p. 20-25.
15. Epel, E.S., et al., *Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors*. Psychoneuroendocrinology, 2006. **31**(3): p. 277-287.
16. Gotlib, I., et al., *Telomere length and cortisol reactivity in children of depressed mothers*. Molecular psychiatry, 2015. **20**(5): p. 615-620.
17. Nelson, B.W., N.B. Allen, and H. Laurent, *Infant HPA axis as a potential mechanism linking maternal mental health and infant telomere length*. Psychoneuroendocrinology, 2018. **88**: p. 38-46.
18. Tomiyama, A.J., et al., *Does cellular aging relate to patterns of allostasis?: An examination of basal and stress reactive HPA axis activity and telomere length*. Physiology & behavior, 2012. **106**(1): p. 40-45.
19. Savolainen, K., et al., *Telomere length and hypothalamic–pituitary–adrenal axis response to stress in elderly adults*. Psychoneuroendocrinology, 2015. **53**: p. 179-184.
20. Woody, A., et al., *Buccal telomere length and its associations with cortisol, heart rate variability, heart rate, and blood pressure responses to an acute social evaluative stressor in college students*. Stress, 2017. **20**(3): p. 249-257.
21. Miklowitz, D.J. and M.J. Gitlin, *Clinician's Guide to Bipolar Disorder: Integrating Pharmacology and Psychotherapy*. 2014: Guilford Publications.
22. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. 2013: American Psychiatric Pub.

23. Blanco, C., et al., *Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III*. Journal of psychiatric research, 2017. **84**: p. 310-317.
24. Nivoli, A.M., et al., *Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity*. Journal of affective disorders, 2011. **133**(3): p. 443-449.
25. Goodwin, F.K. and K.R. Jamison, *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Vol. 2. 2007: Oxford University Press.
26. Dagani, J., et al., *Meta-analysis of the interval between the onset and management of bipolar disorder*. The Canadian Journal of Psychiatry, 2017. **62**(4): p. 247-258.
27. Altamura, A.C., et al., *Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2010. **260**(5): p. 385-391.
28. Vigo, D., G. Thornicroft, and R. Atun, *Estimating the true global burden of mental illness*. The Lancet Psychiatry, 2016. **3**(2): p. 171-178.
29. Gardner, H.H., et al., *The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective*. The Journal of clinical psychiatry, 2006. **67**(8): p. 1209-1218.
30. Macneil, C.A., et al., *Psychological needs of adolescents in the early phase of bipolar disorder: implications for early intervention*. Early intervention in psychiatry, 2011. **5**(2): p. 100-107.
31. Merikangas, K.R., et al., *Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication*. Archives of general psychiatry, 2007. **64**(5): p. 543-552.
32. McElroy, S.L., et al., *Obesity, but not metabolic syndrome, negatively affects outcome in bipolar disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2016. **133**(2): p. 144-153.
33. Dols, A., et al., *The prevalence of late-life mania: a review*. Bipolar disorders, 2014. **16**(2): p. 113-118.
34. Gonda, X., et al., *Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors*. Journal of affective disorders, 2012. **143**(1-3): p. 16-26.
35. Schaffer, A., et al., *International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder*. Bipolar disorders, 2015. **17**(1): p. 1-16.
36. Benard, V., et al., *Lithium and suicide prevention in bipolar disorder*. L'encephale, 2016. **42**(3): p. 234-241.
37. Edition, F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
38. Craddock, N. and P. Sklar, *Genetics of bipolar disorder*. The Lancet, 2013. **381**(9878): p. 1654-1662.
39. Akarsu, S., et al., *Bipolar bozuklukta cinsiyete göre klinik ve sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması*. Gülhane Tıp Dergisi, 2012. **54**(4): p. 279-83.
40. Alda, M., *Bipolar disorder: from families to genes*. The Canadian Journal of Psychiatry, 1997. **42**(4): p. 378-387.

41. Hodgins, S., et al., *Children of parents with bipolar disorder: a population at high risk for major affective disorders*. Child and Adolescent Psychiatric Clinics, 2002. **11**(3): p. 533-553.
42. Lapalme, M., S. Hodgins, and C. LaRoche, *Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders*. The Canadian Journal of Psychiatry, 1997. **42**(6): p. 623-631.
43. Mühleisen, T.W., et al., *Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder*. Nature communications, 2014. **5**(1): p. 1-8.
44. Lichtenstein, P., et al., *Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study*. The Lancet, 2009. **373**(9659): p. 234-239.
45. Vieta, E., et al., *Bipolar disorders*. Nature reviews Disease primers, 2018. **4**(1): p. 1-16.
46. Parboosing, R., et al., *Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring*. JAMA psychiatry, 2013. **70**(7): p. 677-685.
47. Akiskal, H.S., *Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: a review*. Bipolar disorder, 2002. **5**: p. 1-96.
48. Vieta, E., et al., *Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients*. Psychological medicine, 1999. **29**(4): p. 971-978.
49. Yeloğlu, Ç.H., *ÖNEMLİ BİR RUH SAĞLIĞI SORUNU: BİPOLAR BOZUKLUK*. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi, 2017. **8**(30): p. 41-54.
50. Chudal, R., et al., *Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland*. Journal of affective disorders, 2014. **155**: p. 75-80.
51. Talati, A., et al., *Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring*. American Journal of Psychiatry, 2013. **170**(10): p. 1178-1185.
52. Frans, E.M., et al., *Advancing paternal age and bipolar disorder*. Archives of general psychiatry, 2008. **65**(9): p. 1034-1040.
53. Bortolato, B., et al., *Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses*. Bipolar disorders, 2017. **19**(2): p. 84-96.
54. Jiménez, E., et al., *Impact of childhood trauma on cognitive profile in bipolar disorder*. Bipolar disorders, 2017. **19**(5): p. 363-374.
55. Tohen, M., et al., *The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: a review*. Harvard Review of Psychiatry, 1998. **6**(3): p. 133-141.
56. Bauer, M.S., P.C. Whybrow, and A. Winokur, *Rapid cycling bipolar affective disorder: I. Association with grade I hypothyroidism*. Archives of general psychiatry, 1990. **47**(5): p. 427-432.
57. Bauer, M., et al., *Solar insolation in springtime influences age of onset of bipolar I disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2017. **136**(6): p. 571-582.
58. Vieta, E. and M.L. Phillips, *Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11*. Schizophrenia bulletin, 2007. **33**(4): p. 886-892.
59. Organization, W.H., *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. 1992: World Health Organization.

60. Bonnin, C., et al., *Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability*. Journal of affective disorders, 2012. **136**(3): p. 650-659.
61. Vieta, E. and T. Suppes, *Bipolar II disorder: arguments for and against a distinct diagnostic entity*. Bipolar disorders, 2008. **10**(1p2): p. 163-178.
62. Association, A.P., *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision)*. Am J Psychiatry, 2002. **159**(4 Suppl): p. 1-50.
63. Eroglu, M.Z. and N. Özpoyraz, *Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi/Long-term Treatment in Bipolar Disorder*. Psikiyatride Guncel Yaklasimler, 2010. **2**(2): p. 206.
64. Bebbington, P. and R. Ramana, *The epidemiology of bipolar affective disorder*. Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 1995. **30**(6): p. 279-292.
65. Gitlin, M.J., et al., *Relapse and impairment in bipolar disorder*. The American journal of psychiatry, 1995.
66. Benjamin James Sadock, Virginia Alcott Sadock, and P. Ruiz, *Duygudurum Bozuklukları, Gidiş ve Sonlanış*, in Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri Onbirinci Baskı, P.D.A. Bozkurt, Editor. 2016. p. 370-372.
67. Van Meter, A.R., et al., *The bipolar prodrome: meta-analysis of symptom prevalence prior to initial or recurrent mood episodes*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2016. **55**(7): p. 543-555.
68. Cipriani, A., et al., *Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis*. The Lancet, 2011. **378**(9799): p. 1306-1315.
69. Hui, T., et al., *A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2019. **140**(2): p. 94-115.
70. Chen, T.-Y., et al., *Divalproex and its effect on suicide risk in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of multinational observational studies*. Journal of affective disorders, 2019. **245**: p. 812-818.
71. Kessing, L.V., et al., *Use of lithium and anticonvulsants and the rate of chronic kidney disease: a nationwide population-based study*. JAMA psychiatry, 2015. **72**(12): p. 1182-1191.
72. Patel, N., A.C. Viguera, and R.J. Baldessarini, *Mood-stabilizing anticonvulsants, spina bifida, and folate supplementation: commentary*. Journal of clinical psychopharmacology, 2018. **38**(1): p. 7-10.
73. Chouchi, M., et al., *The HLA-B* 15: 02 polymorphism and Tegretol®-induced serious cutaneous reactions in epilepsy: an updated systematic review and meta-analysis*. Revue neurologique, 2018. **174**(5): p. 278-291.
74. Yatham, L.N., *Atypical antipsychotics for bipolar disorder*. Psychiatric Clinics, 2005. **28**(2): p. 325-347.
75. Pacchiarotti, I., et al., *The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders*. American Journal of Psychiatry, 2013. **170**(11): p. 1249-1262.

76. Tohen, M., et al., *Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features*. American Journal of Psychiatry, 2000. **157**(2): p. 220-228.
77. Aubert, G. and P.M. Lansdorp, *Telomeres and aging*. Physiological reviews, 2008. **88**(2): p. 557-579.
78. Schmidt, J.C. and T.R. Cech, *Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation*. Genes & development, 2015. **29**(11): p. 1095-1105.
79. Wu, R.A., J. Tam, and K. Collins, *DNA-binding determinants and cellular thresholds for human telomerase repeat addition processivity*. The EMBO journal, 2017. **36**(13): p. 1908-1927.
80. Podlevsky, J.D. and J.J.-L. Chen, *It all comes together at the ends: telomerase structure, function, and biogenesis*. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2012. **730**(1-2): p. 3-11.
81. Gu, B., M. Bessler, and P.J. Mason, *Dyskerin, telomerase and the DNA damage response*. Cell Cycle, 2009. **8**(1): p. 6-10.
82. Artandi, S.E. and R.A. DePinho, *Telomeres and telomerase in cancer*. Carcinogenesis, 2010. **31**(1): p. 9-18.
83. Venteicher, A.S., et al., *Identification of ATPases pontin and reptin as telomerase components essential for holoenzyme assembly*. Cell, 2008. **132**(6): p. 945-957.
84. Counter, C.M., et al., *Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity*. The EMBO journal, 1992. **11**(5): p. 1921-1929.
85. Burger, A., M. Bibby, and J. Double, *Telomerase activity in normal and malignant mammalian tissues: feasibility of telomerase as a target for cancer chemotherapy*. British journal of cancer, 1997. **75**(4): p. 516-522.
86. Bollmann, F.M., *The many faces of telomerase: emerging extratelomeric effects*. Bioessays, 2008. **30**(8): p. 728-732.
87. Bersani, F.S., et al., *Telomerase activation as a possible mechanism of action for psychopharmacological interventions*. Drug discovery today, 2015. **20**(11): p. 1305-1309.
88. Meaghan, P., E. Woodring, and J. Shay, *Telomerase in cancer and aging*. Critical Rev. Onc/Haem, 2002. **41**: p. 29-40.
89. Flanary, B.E. and W.J. Streit, *Telomeres shorten with age in rat cerebellum and cortex in vivo*. Journal of anti-aging medicine, 2003. **6**(4): p. 299-308.
90. Ju, Z. and L. Rudolph, *Telomere dysfunction and stem cell ageing*. Biochimie, 2008. **90**(1): p. 24-32.
91. Prescott, J., et al., *Genome-wide association study of relative telomere length*. PloS one, 2011. **6**(5): p. e19635.
92. Huda, N., et al., *Shared environmental factors associated with telomere length maintenance in elderly male twins*. Aging cell, 2007. **6**(5): p. 709-713.
93. Delgado, D.A., et al., *The contribution of parent-to-offspring transmission of telomeres to the heritability of telomere length in humans*. Human genetics, 2019. **138**(1): p. 49-60.

94. J Mayhew, A. and D. Meyre, *Assessing the heritability of complex traits in humans: methodological challenges and opportunities*. Current genomics, 2017. **18**(4): p. 332-340.
95. Starkweather, A.R., et al., *An integrative review of factors associated with telomere length and implications for biobehavioral research*. Nursing research, 2014. **63**(1): p. 36.
96. Patel, C.J., et al., *Systematic correlation of environmental exposure and physiological and self-reported behaviour factors with leukocyte telomere length*. International journal of epidemiology, 2017. **46**(1): p. 44-56.
97. Reichert, S. and A. Stier, *Does oxidative stress shorten telomeres in vivo? A review*. Biology Letters, 2017. **13**(12): p. 20170463.
98. Fouquerel, E., et al., *Oxidative guanine base damage regulates human telomerase activity*. Nature structural & molecular biology, 2016. **23**(12): p. 1092.
99. Barnes, R.P., E. Fouquerel, and P.L. Opresko, *The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis*. Mechanisms of ageing and development, 2019. **177**: p. 37-45.
100. Victorelli, S. and J.F. Passos, *Telomeres and cell senescence-size matters not*. EBioMedicine, 2017. **21**: p. 14-20.
101. Jiang, Y., et al., *Basal cortisol, cortisol reactivity, and telomere length: A systematic review and meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2019. **103**: p. 163-172.
102. Wikgren, M., et al., *Short telomeres in depression and the general population are associated with a hypocortisolemic state*. Biological psychiatry, 2012. **71**(4): p. 294-300.
103. Astuti, Y., et al., *Cigarette smoking and telomere length: a systematic review of 84 studies and meta-analysis*. Environmental research, 2017. **158**: p. 480-489.
104. Carroll, J.E., et al., *Low social support is associated with shorter leukocyte telomere length in late life: Multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)*. Psychosomatic medicine, 2013. **75**(2).
105. Adler, N., et al., *Educational attainment and late life telomere length in the Health, Aging and Body Composition Study*. Brain, Behavior, and Immunity, 2013. **27**: p. 15-21.
106. Kimura, M., et al., *Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm*. PLoS Genet, 2008. **4**(2): p. e37.
107. Vasan, R.S., et al., *Response to Letter Regarding Article, "Association of Leukocyte Telomere Length With Circulating Biomarkers of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: The Framingham Heart Study"*. Circulation, 2008. **118**(19): p. e689-e689.
108. Nawrot, T.S., et al., *Telomere length and possible link to X chromosome*. The Lancet, 2004. **363**(9408): p. 507-510.
109. Wolkowitz, O.M., et al., *Depression gets old fast: do stress and depression accelerate cell aging?* Depression and anxiety, 2010. **27**(4): p. 327-338.
110. Viron, M.J. and T.A. Stern, *The impact of serious mental illness on health and healthcare*. Psychosomatics, 2010. **51**(6): p. 458-465.

111. Penninx, B.W., et al., *Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile*. BMC medicine, 2013. **11**(1): p. 1-14.
112. van Gool, C.H., et al., *Associations between lifestyle and depressed mood: longitudinal results from the Maastricht Aging Study*. American Journal of Public Health, 2007. **97**(5): p. 887-894.
113. Cuijpers, P., et al., *Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses*. American Journal of Psychiatry, 2014. **171**(4): p. 453-462.
114. Pandya, C.D., K.R. Howell, and A. Pillai, *Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2013. **46**: p. 214-223.
115. Rosenblat, J.D., et al., *Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2014. **53**: p. 23-34.
116. Solana, C., D. Pereira, and R. Tarazona, *Early Senescence and Leukocyte Telomere Shortening in SCHIZOPHRENIA: A Role for Cytomegalovirus Infection?* Brain sciences, 2018. **8**(10): p. 188.
117. Polho, G., et al., *Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia: a meta-analysis*. Schizophrenia research, 2015. **165**(2-3): p. 195-200.
118. Rao, S., et al., *Accelerated leukocyte telomere erosion in schizophrenia: evidence from the present study and a meta-analysis*. Journal of psychiatric research, 2016. **79**: p. 50-56.
119. Rao, S., et al., *Variants in TERT influencing telomere length are associated with paranoid schizophrenia risk*. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2016. **171**(3): p. 317-324.
120. Vaez-Azizi, L.M., et al., *Telomere length variability is related to symptoms and cognition in schizophrenia*. Schizophrenia research, 2015. **164**(1-3): p. 268-269.
121. Mansour, H., et al., *Does telomere length mediate associations between inbreeding and increased risk for bipolar I disorder and schizophrenia?* Psychiatry research, 2011. **188**(1): p. 129-132.
122. Nieratschker, V., et al., *Longer telomere length in patients with schizophrenia*. Schizophrenia research, 2013. **149**(1-3): p. 116-120.
123. Maurya, P.K., et al., *Leukocyte telomere length variation in different stages of schizophrenia*. Journal of psychiatric research, 2018. **96**: p. 218-223.
124. Maurya, P.K., et al., *Shorter leukocyte telomere length in patients at ultra high risk for psychosis*. European Neuropsychopharmacology, 2017. **27**(5): p. 538-542.
125. Darrow, S.M., et al., *The association between psychiatric disorders and telomere length: a meta-analysis involving 14,827 persons*. Psychosomatic medicine, 2016. **78**(7): p. 776.
126. Lin, P.-Y., Y.-C. Huang, and C.-F. Hung, *Shortened telomere length in patients with depression: a meta-analytic study*. Journal of psychiatric research, 2016. **76**: p. 84-93.
127. Ridout, K.K., et al., *Depression and telomere length: A meta-analysis*. Journal of affective disorders, 2016. **191**: p. 237-247.

128. Schutte, N.S. and J.M. Malouff, *The association between depression and leukocyte telomere length: A meta-analysis*. Depression and anxiety, 2015. **32**(4): p. 229-238.
129. Garcia-Rizo, C., et al., *Abnormal glucose tolerance, white blood cell count, and telomere length in newly diagnosed, antidepressant-naïve patients with depression*. Brain, Behavior, and Immunity, 2013. **28**: p. 49-53.
130. Hartmann, N., et al., *Telomere length of patients with major depression is shortened but independent from therapy and severity of the disease*. Depression and anxiety, 2010. **27**(12): p. 1111-1116.
131. Karabatsiakos, A., et al., *Telomere shortening in leukocyte subpopulations in depression*. BMC psychiatry, 2014. **14**(1): p. 1-7.
132. Schaakxs, R., et al., *Leukocyte telomere length and late-life depression*. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 2015. **23**(4): p. 423-432.
133. Simon, N.M., et al., *Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging*. Biological psychiatry, 2006. **60**(5): p. 432-435.
134. Simon, N.M., et al., *Telomere length and telomerase in a well-characterized sample of individuals with major depressive disorder compared to controls*. Psychoneuroendocrinology, 2015. **58**: p. 9-22.
135. Lindqvist, D., et al., *Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2015. **55**: p. 333-364.
136. Price, L.H., et al., *Telomeres and early-life stress: an overview*. Biological psychiatry, 2013. **73**(1): p. 15-23.
137. Manoliu, A., et al., *The potential impact of biochemical mediators on telomere attrition in major depressive disorder and implications for future study designs: a narrative review*. Journal of affective disorders, 2018. **225**: p. 630-646.
138. Vasconcelos-Moreno, M.P., et al., *Telomere length, oxidative stress, inflammation and BDNF levels in siblings of patients with bipolar disorder: implications for accelerated cellular aging*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2017. **20**(6): p. 445-454.
139. Barbé-Tuana, F.M., et al., *Shortened telomere length in bipolar disorder: a comparison of the early and late stages of disease*. Brazilian Journal of Psychiatry, 2016. **38**(4): p. 281-286.
140. Elvsåshagen, T., et al., *The load of short telomeres is increased and associated with lifetime number of depressive episodes in bipolar II disorder*. Journal of affective disorders, 2011. **135**(1-3): p. 43-50.
141. Mamdani, F., et al., *Variable telomere length across post-mortem human brain regions and specific reduction in the hippocampus of major depressive disorder*. Translational psychiatry, 2016. **6**(12): p. e969.
142. Pálmós, A.B., et al., *Genetic risk for psychiatric disorders and telomere length*. Frontiers in genetics, 2018. **9**: p. 468.
143. Lundberg, M., et al., *Expression of telomerase reverse transcriptase positively correlates with duration of lithium treatment in bipolar disorder*. Psychiatry research, 2020. **286**: p. 112865.

144. Colpo, G.D., et al., *Is bipolar disorder associated with accelerating aging? A meta-analysis of telomere length studies*. Journal of affective disorders, 2015. **186**: p. 241-248.
145. Zhao, J., et al., *Association between telomere length and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis*. PloS one, 2013. **8**(11): p. e79993.
146. Révész, D., et al., *Telomere length as a marker of cellular aging is associated with prevalence and progression of metabolic syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(12): p. 4607-4615.
147. Kessing, L.V., et al., *Causes of decreased life expectancy over the life span in bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2015. **180**: p. 142-147.
148. Correll, C.U., et al., *Findings of a US national cardiometabolic screening program among 10,084 psychiatric outpatients*. Psychiatric services, 2010. **61**(9): p. 892-898.
149. Martinsson, L., et al., *Long-term lithium treatment in bipolar disorder is associated with longer leukocyte telomeres*. Translational psychiatry, 2013. **3**(5): p. e261-e261.
150. Huang, Y.-C., et al., *Leukocyte telomere length in patients with bipolar disorder: an updated meta-analysis and subgroup analysis by mood status*. Psychiatry research, 2018. **270**: p. 41-49.
151. Li, C., et al., *Genome-wide association analysis in humans links nucleotide metabolism to leukocyte telomere length*. The American Journal of Human Genetics, 2020. **106**(3): p. 389-404.
152. Lima, I.M.M., et al., *Analysis of telomere attrition in bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2015. **172**: p. 43-47.
153. Rizzo, L.B., et al., *Immunosenescence is associated with human cytomegalovirus and shortened telomeres in type I bipolar disorder*. Bipolar disorders, 2013. **15**(8): p. 832-838.
154. Squassina, A., et al., *Leukocyte telomere length positively correlates with duration of lithium treatment in bipolar disorder patients*. European Neuropsychopharmacology, 2016. **26**(7): p. 1241-1247.
155. Powell, T.R., et al., *Telomere length and bipolar disorder*. Neuropsychopharmacology, 2018. **43**(2): p. 445-453.
156. Coutts, F., et al., *The polygenic nature of telomere length and the anti-ageing properties of lithium*. Neuropsychopharmacology, 2019. **44**(4): p. 757-765.
157. Pisanu, C., et al., *Differences in telomere length between patients with bipolar disorder and controls are influenced by lithium treatment*. Pharmacogenomics, 2020. **21**(8): p. 533-540.
158. Köse Çınar, R., *Telomere length and hTERT in mania and subsequent remission*. Brazilian Journal of Psychiatry, 2017. **40**: p. 19-25.
159. Wei, Y.B., et al., *Telomerase dysregulation in the hippocampus of a rat model of depression: normalization by lithium*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2015. **18**(7).
160. Cardillo, G.d.M., et al., *Chronic lithium treatment increases telomere length in parietal cortex and hippocampus of triple-transgenic Alzheimer's disease mice*. Journal of Alzheimer's Disease, 2018. **63**(1): p. 93-101.
161. Mamdani, F., et al., *Variable telomere length across post-mortem human brain regions and specific reduction in the hippocampus of major depressive disorder*. Translational psychiatry, 2015. **5**(9): p. e636-e636.

162. Zhang, D., et al., *Cerebellar telomere length and psychiatric disorders*. Behavior genetics, 2010. **40**(2): p. 250-254.
163. Kapczinski, N.S., et al., *Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder*. Expert review of neurotherapeutics, 2017. **17**(3): p. 277-285.
164. Morris, G., et al., *A model of the mitochondrial basis of bipolar disorder*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2017. **74**: p. 1-20.
165. Mansur, R.B., et al., *What is bipolar disorder? A disease model of dysregulated energy expenditure*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2020.
166. McEwen, B.S. and P.J. Gianaros, *Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010. **1186**: p. 190.
167. Bauer, M. and T. Dinan, *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and hypothalamic-pituitary-thyroid axis and their treatment impact*. The bipolar book: history, neurobiology, and treatment. Oxford University Press, Oxford/New York, 2015: p. 137-148.
168. Girshkin, L., et al., *Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2014. **49**: p. 187-206.
169. Marques, A.H., M.N. Silverman, and E.M. Sternberg. *Glucocorticoid dysregulations and their clinical correlates: From receptors to therapeutics*. in *Glucocorticoids and Mood: Clinical Manifestations, Risk Factors and Molecular Mechanisms.*, Jun, 2008, San Diego, CA, US; This volume present papers stemming from the aforementioned conference. 2009. Wiley-Blackwell.
170. Murri, M.B., et al., *HPA axis and aging in depression: systematic review and meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2014. **41**: p. 46-62.
171. Weiss, R.B., et al., *Kindling of life stress in bipolar disorder: comparison of sensitization and autonomy models*. Journal of abnormal psychology, 2015. **124**(1): p. 4.
172. Watson, S., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder*. The British journal of psychiatry, 2004. **184**(6): p. 496-502.
173. Ellenbogen, M.A., et al., *High cortisol levels in the offspring of parents with bipolar disorder during two weeks of daily sampling*. Bipolar disorders, 2010. **12**(1): p. 77-86.
174. Klaassens, E.R., et al., *Adulthood trauma and HPA-axis functioning in healthy subjects and PTSD patients: a meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2012. **37**(3): p. 317-331.
175. Stalder, T., et al., *Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines*. Psychoneuroendocrinology, 2016. **63**: p. 414-432.
176. Adam, E.K., et al., *Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2017. **83**: p. 25-41.
177. Struja, T., et al., *Diagnostic accuracy of basal cortisol level to predict adrenal insufficiency in cosyntropin testing: results from an observational cohort study with 804 patients*. Endocrine Practice, 2017. **23**(8): p. 949-961.
178. KILINÇ, S. and F. Torun, *Türkiye'de Klinikte Kullanılan Depresyon Değerlendirme Ölçekleri*. 2011.

179. Karadağ, F., et al., *Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği*. Türk Psikiyatri Dergisi, 2001. **13**(2): p. 107-14.
180. Canela, A., et al., *High-throughput telomere length quantification by FISH and its application to human population studies*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007. **104**(13): p. 5300-5305.
181. Han, J., et al., *A prospective study of telomere length and the risk of skin cancer*. Journal of Investigative Dermatology, 2009. **129**(2): p. 415-421.
182. Valdes, A.M., et al., *Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women*. The Lancet, 2005. **366**(9486): p. 662-664.
183. Puterman, E., et al., *The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length*. PloS one, 2010. **5**(5): p. e10837.
184. Herbert, K.E., et al., *Angiotensin II-mediated oxidative DNA damage accelerates cellular senescence in cultured human vascular smooth muscle cells via telomere-dependent and independent pathways*. Circulation research, 2008. **102**(2): p. 201-208.
185. Houben, J.M., et al., *Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress?* Free radical biology and medicine, 2008. **44**(3): p. 235-246.
186. Minamino, T., et al., *A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance*. Nature medicine, 2009. **15**(9): p. 1082-1087.
187. Després, J.-P. and I. Lemieux, *Abdominal obesity and metabolic syndrome*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 881-887.
188. Lee, M., et al., *Inverse association between adiposity and telomere length: The Fels Longitudinal Study*. American Journal of Human Biology, 2011. **23**(1): p. 100-106.
189. Hunt, S.C., et al., *Leukocyte telomeres are longer in African Americans than in whites: the national heart, lung, and blood institute family heart study and the Bogalusa heart study*. Aging cell, 2008. **7**(4): p. 451-458.
190. Hovatta, I., et al., *Leukocyte telomere length in the Finnish diabetes prevention study*. PloS one, 2012. **7**(4): p. e34948.
191. Diaz, V., et al., *Telomere length and adiposity in a racially diverse sample*. International journal of obesity, 2010. **34**(2): p. 261-265.
192. Brouillette, S.W., et al., *Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study*. The Lancet, 2007. **369**(9556): p. 107-114.
193. TÜİK. *Türkiye Sağlık Araştırması*. 2019 [cited 2021 24/08/2021]; Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkey-Health-Survey-2019-33661>.
194. Aulinas, A., et al., *Telomere length analysis in Cushing’s syndrome*. Eur J Endocrinol, 2014. **171**(1): p. 21-29.
195. Russell, E., et al., *Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions*. Psychoneuroendocrinology, 2012. **37**(5): p. 589-601.
196. Frugé, A.D., et al., *Fingernail and toenail clippings as a non-invasive measure of chronic cortisol levels in adult cancer survivors*. Cancer Causes & Control, 2018. **29**(1): p. 185-191.

