



**TEDAVİ GÖREN DEPRESYON VE ANKSİYETE BOZUKLUĞU TANILI
HASTALARDA OLASI GENOTOKSİK HASARIN BELİRLENMESİ**

Salih ÖZDEN

**DOKTORA TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Salih ÖZDEN

13/06/2022

TEDAVİ GÖREN DEPRESYON VE ANKSİYETE BOZUKLUĞU TANILI HASTALARDA OLASI GENOTOKSİK HASARIN BELİRLENMESİ

(Doktora Tezi)

Salih ÖZDEN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2022

ÖZET

Depresyon ve anksiyete günümüzde çok sık ve genellikle birlikte görülen rahatsızlıklardır. Bu çalışmada tedavi gören depresyon ve anksiyete bozukluğu tanılı hastalarda olası genotoksik hasarı belirlemek amacıyla dört farklı genotoksisite testi (Mikronükleus (MN), Kardeş kromatid değişimi (KKD), Kromozomal anormallik (KA) ve komet testleri) ve gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) kullanılmıştır. Mental Hastalıkların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM IV) tanı kriterlerine göre depresyon ve anksiyete bozukluğu tanısı konulan ve farmakolojik tedavi (seçici serotonin geri alım inhibitörleri-SSRI'lar, seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri-SNRI'lar ve antipsikotikler) alan kırk yedi hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca yirmi sekiz sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak seçilmiştir. Çalışma sonucunda MN ve KKD frekansında hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. KA testinde ve komet testinde ise hasta grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek DNA hasarı ($p<0,01$) ve KA sıklığı olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte nükleer bölünme indeksi (NBİ), replikasyon indeksi (Rİ) ve mitotik indeks (Mİ) sonuçlarında kontrole kıyasla fark olmadığı belirlenmiştir. Hasta grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında incelenen tüm gen ifade düzeylerinde (*bcl-2*, *hoxa13*, *hoxb13* ve *cyp1A1*) anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Ancak tek veya kombine fluoksetin kullananlarda *hoxa13* gen ifade düzeyinin fluoksetin kullanmayan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca KKD testinde ilk tanı alanlar ile tekrarlayan tanı alan hasta grubu kıyaslandığında ilk tanı alan hastalarda KKD frekansının fazla olduğu bulunmuştur. Komet testinde tek ilaç tedavisi alan hastalar ile kombine ilaç tedavisi alanlar kıyaslandığında DNA hasarı tek ilaç kullananlarda yüksek olduğu belirlenmiştir. Bunların dışında hasta grubunda yaş, cinsiyet, ilk veya tekrarlayan tanı, SNRI veya SSRI kullanımı, kombine tedavi veya monoterapi ve fluoksetin kullanımı gibi faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmadığı bulunmuştur. Bu çalışma, KA ve komet test sonuçlarına göre depresyon ve anksiyete hastalığının ve/veya hastalığın tedavisinin genetik açıdan bir risk faktörü oluşturabileceğini göstermektedir. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrasında genotoksisite değerlendirilmesinin yapılmasıyla daha detaylı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Bilim Kodu : 20316

Anahtar Kelimeler : Depresyon, anksiyete, genotoksisite, mikronükleus, kardeş kromatid değişimi, kromozomal anormallik, komet, RT-qPCR.

Sayfa Adedi : 108

Danışman : Prof. Dr. Deniz YÜZBAŞIOĞLU

DETERMINATION OF POSSIBLE GENOTOXIC DAMAGE IN PATIENTS UNDER TREATMENT DUE TO DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS

(Ph. D. Thesis)

Salih ÖZDEN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2022

ABSTRACT

Nowadays depression and anxiety are very common disorders that often seen together. In this study, four different genotoxicity tests (chromosomal aberration (CA), sister chromatid exchange (SCE), micronucleus (MN), comet tests) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) were used to determine the possible genotoxic damage in patients with depression and anxiety disorder under therapy. Forty-seven patients who were diagnosed with depression and anxiety disorders according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases (DSM IV) diagnostic criteria and received pharmacological treatment (selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs), selective norepinephrine reuptake inhibitors-SNRIs, and antipsychotics) were included in the study. In this study, no statistically significant difference in both MN and SCE frequencies was found between the patient and the control groups. Also twenty-eight healthy volunteers were selected as a control group. As a result of the study, MN and SCE frequencies were not different significantly between the patient and the control groups. In CA and comet tests, it was determined that the patient group had statistically significantly higher DNA damage and CA frequency compared to the control group. There was no significant difference between the patient and the control groups in terms of mitotic (MI), replication (RI), and nuclear division (NDI) indices. When the patient group and the control group were compared, it was found that there was no significant relationship in the expression of investigated genes (*bcl-2*, *hoxa13*, *hoxb13* and *cyp1A1*). However, *hoxa13* gene expression was found to be significantly higher in patients who used single or combined fluoxetine compared to patients who did not use fluoxetine. In addition, it was found that the frequency of SCE was higher in patients with the initial diagnosis compared to the group of patients with recurrent diagnoses. When patients under monotherapy and combined treatment were compared, DNA damage was higher in patients used a single medication. Furthermore, it was determined that factors such as age, gender, initial or recurrent diagnosis, SNRI or SSRI use, combined therapy or monotherapy, and fluoxetine use did not cause a significant difference in the patient group. This study showed that depression and anxiety disease and/or treatment of the disease may constitute a risk factor for genetic according to the results of the CA and comet tests. It is thought that detailed results may be obtained by performing genotoxicity assessment of the patient group before and after treatment.

Science Code : 20316

Key Words : Depression, anxiety, genotoxicity, micronucleus, sister chromatid exchange, chromosomal aberration, comet, RT-qPCR.

Page Number : 108

Supervisor : Prof. Dr. Deniz YÜZBAŞIOĞLU

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Ana Bilim Dalında eğitim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkânı bulduğum tüm hocalarıma saygılarımı sunarım. Doktora eğitimim sürecinde desteğini esirgemeyen, her zaman yapıcı katkılarda bulunan tez danışmanım kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Deniz YÜZBAŞIOĞLU'na teşekkürü borç bilirim. Ayrıca destek ve bilgisini esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Fatma ÜNAL, Prof. Dr. Ayten Çelebi KESKİN, Prof. Dr. Serkan YILMAZ, Prof. Dr. Zehranur YÜKSEKDAĞ'a ve bu süreçte beraber çalışmaktan keyif aldığım Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvar'ındaki arkadaşlarıma, tezimin oluşturulmasında büyük katkısı olan kıymetli arkadaşım Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı Dr. Gülnur ÖZDAMAR'a teşekkür ederim. Beni büyütüp yetiştiren, desteklerini sürekli hissettiğim sevgili annem Şükriye ve babam Süleyman ÖZDEN'e teşekkürü bir borç bilirim. Hayatıma girdiği günden beri desteğini esirgemeyen, bu zorlu eğitim hayatımı da paylaşarak yükümü hafifleten hayat arkadaşım, sevgili eşim Meltem ÖZDEN'e ve zamanlarından aldığım dünyanın en güzel nimetleri olan oğlum Süleyman Efe ve kızım Sevgi Pelin'e çok teşekkür ederim.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinasyon Birimi tarafından 05/2019-28 nolu poje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Depresyon ve Anksiyete.....	3
2.1.1. Depresyon	3
2.1.2. Anksiyete.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Belirtileri	7
2.4. Tanı	7
2.4.1. Majör depresif epizod tanı ölçütleri.....	8
2.4.2. Yaygın anksiyete bozukluğu tanı ölçütleri	9
2.5. Tedavi	9
2.5.1. Kullanılan ilaçlar.....	10
2.6. Kanser ve Genotoksisite	11
2.6.1. Mikronukleus testi	13
2.6.2. Kardeş kromatit değişimi testi	14

	Sayfa
2.6.3. Kromozomal anormallik testi	15
2.6.4. Komet testi	16
2.6.5. Polimeraz zincir reaksiyonu.....	18
2.6.6. Yapılmış çalışmalar	23
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. Test Materyali	27
3.2. Mikronukleus (MN) Testi	30
3.3. Kardeş Kromatit Değişimi (KKD) ve Kromozomal Anormallik (KA) Testleri ..	31
3.4. Komet Testi.....	33
3.5. RT- qPCR Testi.....	34
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	39
4.1. Mikronükleus Testi Sonuçları.....	39
4.2. Kardeş Kromatid Değişimi Sonuçları	42
4.3. Kromozomal Anormallik Testi Sonuçları	44
4.4. Komet Testi Sonuçları.....	47
4.5. RT-qPCR Sonuçları	51
5. TARTIŞMA.....	63
KAYNAKLAR	87
ÖZGEÇMİŞ	107

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Antidepresanların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması.....	10
Çizelge 3.1. Tedavi gören hastalarda çalışma grubu verileri	28
Çizelge 3.2. MN, KKD, KA ve Komet testi uygulanan hasta grubuna ait ilaç isim ve dozları.....	29
Çizelge 3.3. RT-qPCR testi uygulanan hasta grubuna ait tedavi bilgileri	29
Çizelge 3.4. RNA izolasyonu kiti içeriği	34
Çizelge 3.5. Lökosit sayısı ve kan miktarı	35
Çizelge 3.6. Genomik DNA eliminasyon kiti	36
Çizelge 3.7. Revers transkripsiyon karışımı	36
Çizelge 3.8. İlk reaksiyon için PCR bileşen karışımı	37
Çizelge 3.9. RT-qPCR döngü koşulları	37
Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait MN frekansları.....	40
Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol gruplarına ait nükleer bölünme indeksleri (NBİ)	41
Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol gruplarına ait KKD frekansları.....	42
Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının M1, M2, M3 ve Rİ değerleri.	43
Çizelge 4.5. Hasta ve kontrol grubuna ait KA testi sonuçları.....	45
Çizelge 4.6. Hasta ve kontrol grubu mitotik indeks (Mİ) değerleri.....	46
Çizelge 4.7. Komet testinde hasta ve kontrol grubuna ait DNA hasar seviyeleri.....	50
Çizelge 4.8. 20-50 yaş arası tedavi gören hastaların ve kontrol gruplarının RT-qPCR sonuçları.	53
Çizelge 4.9. 20-35 yaş arası tedavi gören hastaların ve kontrol gruplarının RT-qPCR sonuçları.	53
Çizelge 4.10. 36-50 yaş arası tedavi gören hastaların ve kontrol gruplarının RT-qPCR sonuçları.	53

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.11. Tedavi gören hasta grubunun kendi içinde yaşa göre (20-35 yaş 36-50 yaş grubu) RT-qPCR sonuçları.....	54
Çizelge 4.12. Tedavi gören erkek hasta ve erkek kontrol grubu RT-qPCR sonuçları....	54
Çizelge 4.13. Tedavi gören kadın hasta ve kadın kontrol grubu RT-qPCR sonuçları....	54
Çizelge 4.14. Tedavi gören hasta grubu içinde ilk tanı grubu ve tekrarlayan tanı grubu RT-qPCR sonuçları.	55
Çizelge 4.15. Tedavi gören ilk kez tanı alan hasta grubu ve kontrol grubu RT-qPCR sonuçları.	55
Çizelge 4.16. Tedavi gören tekrarlayan tanı alan hasta grubu ve kontrol grubu RT-qPCR sonuçları.	55
Çizelge 4.17. Tek ilaç kullanan ve kombine ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları.	56
Çizelge 4.18. SSRI grubu ilaç kullanan ve SNRI grubu ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları.....	56
Çizelge 4.19. Tek SSRI grubu ilaç kullanan ve tek SNRI grubu ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları.	56
Çizelge 4.20. Fluoksetin hariç kombine ilaç kullanan ve fluoksetin ile beraber kombine ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları.	57
Çizelge 4.21. Sadece fluoksetin kullanan ve fluoksetin hariç tek ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları.	57
Çizelge 4.22. Fluoksetin (tek veya kombine) kullanan ve fluoksetin hariç (tekli veya kombine) ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları.	57
Çizelge 4.23. Tedavi gören kombine ilaç kullanmayan ve sağlıklı kontrol grubu RT-qPCR sonuçları.....	58
Çizelge 4.24. Tedavi gören kombine ilaç kullanan ve sağlıklı kontrol grubu RT-qPCR sonuçları.	58
Çizelge 4.25. Tedavi gören kadın hasta grubu ve tedavi gören erkek hasta grubu RT-qPCR sonuçları.....	58
Çizelge 4.26. Hasta grubu ve tedavi gören gönüllülerin yaşlara göre RT-qPCR sonuçları.....	59
Çizelge 4.27. Hasta grubu ve tedavi gören gönüllülerin cinsiyetlerine göre RT-qPCR sonuçları.	59

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.28. Hasta grubu ve tedavi gören gönüllülerin ilk-tekrarlayan tanı durumlarına göre RT-qPCR sonuçları.....	60
Çizelge 4.29. Hasta grubu ve tedavi gören gönüllülerin kullanılan ilaçlara göre RT-qPCR sonuçları.....	60
Çizelge 4.30. Fluoksetin kullanımına göre RT-qPCR sonuçları.....	61

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Depreyon görülme oranı	5
Şekil 2.2. Anksiyete görülme oranı.....	6
Şekil 2.3. RT-qPCR amplifikasyon grafiği.....	20
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubuna ait MN frekansları	40
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubuna ait KKD frekansları	43
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubuna ait hücre başına düşen anormallik sayısı.....	46
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubuna ait komet testi kuyruk uzunluğu sonuçları	49
Şekil 4.5. 20-50 yaş hasta ve kontrol grubuna ait ortalama eşik döngü (Ct) değerleri...	52

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 4.1. Binükleat hücrelerde görülen mikronükleus örnekleri	41
Resim 4.2. Kardeş kromatit değişimi örneği	44
Resim 4.3. Kromozomal anormallik örnekleri	47
Resim 4.4. Komet testinde görülen DNA hasarı örnekleri	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
µg/mL	Mikrogram/mililitre
mA	Miliamper
mg	Miligram
mg/L	Miligram/Litre
mg/kg	Miligram/kilogram
mL	Mililitre
nm	Nanometre
°C	Santigrat derece
%	Yüzde
rpm	Dakikadaki dönüş sayısı
V	Volt

Kısaltmalar

Açıklamalar

AhR	Aril hidrokarbon reseptörü
APA	Amerikan psikiyatri birliği
ATP	Adenozin trifosfat
<i>bak</i>	<i>bcl-2</i> antagonisti öldürücü 1
<i>bax</i>	<i>bcl-2</i> ile ilişkili X proteini
<i>bcl-2</i>	B hücreli lenfoma proteini 2
<i>bcl-x</i>	<i>bcl-2</i> benzeri 1
<i>bcl-xl</i>	<i>bcl-2</i> ile ilgili protein uzun <i>Bcl-x</i> formu
<i>bcl-w</i>	<i>bcl-2</i> benzeri 2 protein
BN	Binükleat
BrdU	Bromodeoksiüridin

Kısaltmalar**Açıklamalar**

CNP	Nano-seryum oksidin
COOH	Karboksilik asit
Ct	Eşik döngüsü
CYP	Sitokrom-p450
<i>cyp1A1</i>	Sitokrom p-450 Alfa1
<i>cyp1B1</i>	Sitokrom p-450 Beta1
Cyt-B	Sitokalsin-B
DAT	Dopamin taşıyıcısı
dk	Dakika
DMSO	Dimetil sülfoksit
dNTP	Deoksiribonükleotid
dsDNA	Çift zincirli DNA
DSM-IV	Mental bozuklukların tanısı ve sayımsal el kitabı IV
DSÖ, WHO	Dünya sağlık örgütü
DNA	Deoksiribo nükleik asit
E2	Östrojen
EDTA	Etilendiaminotetra asetik asit
EdU	Etilbromodeoksiüridin
FBS	Fetal sığır serum
GAPDH	Glukoz altı fosfat dehidrogenaz
HCL	Hidrojen klorür
HG	Hasta grubu
hox	Homeobox
ICD	Uluslararası hastalıkları istatistiksel sınıflandırması
KA	Kromozomal anormallik
KCL	Potasyum klorür
KG	Kontrol grubu
KKD	Kardeş kromatid değişimi
LMA	Düşük erime ısılı agar
MAO	Monoamin oksidaz
MAOI	Monoamin oksidaz inhibitörleri
Mİ	Mitotik indeks

Kısaltmalar**Açıklamalar**

MN	Mikronukleus
MÖ	Milattan önce
MPH	Metilfenidat
N	Gönüllü sayısı
NaSSA	Serotonin ve norepinefrin antidepresanlar
NBİ	Nükler bölünme indeksi
NDRİ	Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörü
NET	Nörepinefrin taşıyıcısı
NH₂	Amin grubu
OECD	Ekonomik işbirliği ve kalkınma örgütü
OH⁻	Hidroksil molekülü
PAH	Polisiklik aromatik hidrokarbon
PBS	Fosfat tamponu
PLB	Plumbagin
R_i	Replikasyon indeksi
RNA	Ribonükleik asit
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RT-qPCR	Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu
s	Saniye
ssDNA	Tek zincirli DNA
SERT	Serotonin taşıyıcısı
SNRIs	Seçici norepinefrin geri alım inhibitörü
SSRIs	Seçici serotonin geri alım inhibitörü
TNF-α	Tümör nekroz faktörü alfa
UV	Ultraviole

1. GİRİŞ

Depresyon, hisleri, düşünceyi ve davranışları olumsuz etkileyen, tedavi edilebilen, sıklıkla karşılaşılan ciddi bir hastalık olup bireyleri ve toplumu etkileyen önemli bir halk sağlığı problemidir (Alshawwa, Elkahout, El-Mashharawi ve Abu-Naser, 2019; DSÖ, 2017; Göktaş, 2021; Smith, Armour, Lee, Wang ve Hay, 2018). Biyolojik bir korunma sistemi olan, olası bir tehlike algılandığında ortaya çıkan ve hayatın idamesini sağlayan anksiyete ise; kaygı, tasa, sıkıntılı olma gibi ifadelerle karşılık gelmektedir (Arkonaç, 1999: 36, 37; Yılmaz, 2019; Yüksel, 2001: 168, 207).

Depresyon, bir yılda her 15 yetişkinden (%6,7) birini etkilemektedir. Ayrıca altı kişiden biri (%16,6) yaşamlarının bir döneminde depresyonla karşılaşmaktadır. Depresyon herhangi bir zamanda görülebilir, ancak ilk olarak ortalama 20'li yaşların ortalarında görülmektedir. Depresyona kadınlarda erkeklerden daha fazla rastlanmakta ve hastalık yıkımı açısından 4. sırada yer almaktadır. İskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıklardan daha fazla yeti yitimine neden olmaktadır. İlerleyen yıllarda yeti yitimi sıralamasında en üst sıralara yükselebileceği tahmin edilmektedir (Akdeniz, 2017: 39, 58; Alshawwa ve ark., 2019; DSÖ, 2017; H. Yıldız, 2021). Yeti yitim oranı depresyon için %7,5 ve anksiyete için %3,4 olarak bildirilmiştir (DSÖ, 2017). Depresif bozukluklar, sağlık harcamaları ve tedavi maliyetinin artmasına, sosyal ve iş gücü yönünden belirgin kayıplara sebep olmakta ve hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir (Çakır, 2009; DSÖ, 2017; Sarıkaya, 2020).

Görülme oranı depresyonla bezerlik gösteren anksiyete bozukluğunun prevalansı %3,6 olarak bildirilmektedir. Dünyada anksiyete bozuklukları ile yaşayan tahmini toplam insan sayısının 264 milyon olduğu belirtilmektedir. Depresyon gibi anksiyeteye de dünya çapında kadınlarda (%4,6) erkeklerden (%2,6) daha sık rastlanmaktadır (DSÖ, 2017). Yaygın görülen anksiyete ve depresif bozukluklar, sıklıkla birlikte ortaya çıkan durumlardır (Ingunn, Stian, Tricia ve Bernhard, 2018; Karamustafalıoğlu ve Yumrukca, 2011; Kessler, Berglund ve Demler, 2005).

Depresyon ve anksiyete bozukluğunun tedavisinde farmakolojik tedavi, yapılandırılmış psikoterapi ve relaksasyon eğitimi başvuru tedavi yöntemleri arasındadır. Hafif şiddetteki depresyonda psikoterapi, bilişsel-davranışçı psikoterapi ya da sorun çözme terapileri

kullanılırken orta ve ağır şiddetteki depresyonda antidepresan ilaç tedavisi gereklidir. Antidepresan ilaç gruplarından olan SSRI (selektif serotonin geri alım inhibitörleri) ve SNRI'lar (serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri), trisiklik antidepresanlar ve trazodon gibi antidepresanlar hastalığın seyrine göre tedavide kullanılmaktadır (Andrews ve ark., 2018; Apaydın, 2020; Baldwin, 2018; Çakır, 2009; Saatçioğlu, 2001). Antidepresan ilaçların tamamına yakını 1-3 hafta içinde etkinlik göstermeye başlamaktadır. Akut dönem tedavisi 6-12 haftalık süreyi, daha uzun süre tedaviler ise 6 ay ve daha uzun dönemi kapsamaktadır. Tedavide kullanılan antidepresan ilaçların tedavi dozunun miktarı ve tedavinin süresi çok önemlidir (Apaydın, 2020; Aykaç, 2012; Katerndahl ve Ferrer, 2004). Tüm dünyada yaygın görülen depresyon ve anksiyete hastalığının tedavi edilmesi, tedavinin ve kullanılan ilaçların genotoksik etkilerinin ortaya çıkarılması önemlidir. Ancak bu konuda genotoksisite üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlı ve tartışmalıdır. Depresyon ve anksiyete tedavisinde kullanılan ilaçların genotoksik risklerini belirlemek amacı ile yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile kanserojenite çalışmaları mevcuttur. Ancak yapılan literatür taramasında tez çalışması ile bire bir örtüşen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, tedavi gören depresyon ve anksiyete bozukluğu tanılı hastalarda olası genotoksik hasar ve hastalara verilen farmakolojik tedavinin genotoksik etkisi yaygın kullanılan genotoksisite testleri olan mikronükleus (MN), kardeş kromatid değişimi (KKD), kromozomal anormallik (KA) ve komet testleri ile ve ayrıca RT-qPCR analizi ile incelenmiştir. Kromozomal anormallik ve mikronükleus frekanslarındaki artış ile kanser oluşumu arasında doğrusal bir orantı olduğu bilinmektedir. KKD ve komet testleri, DNA hasar ve tamirinin tespitini sağlamaktadır. Farklı kanser türlerinde gen ifade düzeylerinin değiştiği bilinmektedir. Markır olarak değişen gen ifadeleri RT-qPCR yöntemi ile belirlenebilmektedir. Tedavi amacı ile kullanılan ilaç etken maddelerinin genotoksikolojik açıdan güvenli bir şekilde reçete edilip hastalarca kullanılması, kullanım oranı çok yüksek olan antidepresan ilaçların olası genotoksik hasarının belirlenmesi, insan sağlığına zarar verme potansiyeli olan etken maddelerinin piyasadan kaldırılması veya önerilen dozlarda kullanılmasına müsaade edilmesi hastalar için önemlidir. Çalışma sonuçlarımız depresyon ve anksiyete bozukluğu tanısı konulan hastaların tedavi planına farklı bir bakış açısı getirebilecektir. Bu çalışmada depresyon ve anksiyete hastalığının ve kullanılan ilaçların insan periferik lenfositlerinde herhangi bir genotoksik etkiye sebep olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Depresyon ve Anksiyete

2.1.1. Depresyon

Depresyon Latince “depressus” kelimesinden köken alır. Depressus alçakta olmak, bastırmak, aşağı çekmek anlamlarını taşımaktadır (Sarıkaya, 2020; Yaşamalı, 2021). Depresyona ait sistematik tanımlar M.Ö. 5. yüzyıla dayanmaktadır (Yaşamalı, 2021). 16. yüzyılda kullanılmaya başlayan depresyon ifadesi duygusal bir yaşantı hali olup yaşamsal, fonksiyonel aktivitenin azalması, mutsuzluk, keyifsizlik, hüznü ve çökmüş ruh hali ile karakterize edilen hastalığı tanımlamaktadır (Sarıkaya, 2020; Yaşamalı, 2021). Depresyonun normal yaşamda sağlıklı insanların karşılaştıkları sıkıntı, keder içeren duygusal tepkilerden çok daha şiddetli olduğu, yeme, uyku gibi yaşamsal aktiviteleri olumsuz etkilediği belirtilmektedir (Apaydın, 2020; Çelik ve Hocaoglu, 2016; Sarıkaya, 2020). Bireyler ve toplum üzerinde önemli etkisi olan bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen depresyon (Smith ve ark., 2018), hisleri, düşünceyi ve davranışları olumsuz etkileyen, tedavi edilebilir yaygın ve ciddi bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Alshawwa ve ark., 2019; DSÖ, 2017). Depresyonun şiddeti hafiften ağıra, süresi ise aylar ile yıllar arasında değişkenlik göstermektedir (DSÖ, 2017). Depresyon en yaygın mental hastalık olup en sık tanı konulan hastalıklar arasında olduğu bilinmektedir (Apaydın, 2020; Martinsen, 1994; Göktaş, 2021; Taşcı, 2017).

2.1.2. Anksiyete

Hint Germen kökenli ‘anğh’ kelimesinden köken alan anksiyete, endişe, korku, bunaltı, kaygı, tasa, sıkıntılı olma, sıkıca bastırmak, boğazını sıkma gibi anlamlara karşılık gelmektedir (Arkonaç, 1999: 36, 37; Çetin, 2021; Yılmaz, 2019). Kalp ritminde düzensizlik, titreme, korku, sıkıntı ile kendini gösteren anksiyetenin korkudan farkı bu duruma sebep olan kaynağın belli olmamasıdır (Arkonaç, 1999: 36, 37; Yılmaz, 2019). Kaygıda subjektif bir tehlike mevcutken korkuda nesnel bir gerçeklik bulunmaktadır ve korku var olan tehlike ile korelasyon içinde ortaya çıkmaktadır (Yılmaz, 2019).

Tehlike durumunda organizmanın kendini sakınması sonucu hayatın devam etmesini sağlayan normal anksiyete biyolojik bir korunma sistemi olarak görülebilir. Şayet anksiyete objektif bir tehlike durumu olmaksızın ortaya çıkıyor ve bu kaygı bitirilemeyip uzun süre devam ediyor, bireyin yaşamına olumsuz etkileyerek bir felaketin yaklaştığı duygusu ile kendini gösteriyorsa patolojik anksiyete olarak değerlendirilmektedir. Patolojik anksiyetenin mutlaka tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Patolojik anksiyetenin şiddeti ve seyri önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Hastalığın saniyeler içinde geçebileceği gibi bu zamanın aylar hatta yıllar alabileceği bildirilmektedir. Beklenmedik biçimde ani olarak ortaya çıkan, kısa süreli yoğun anksiyete panik atak olarak isimlendirilirken, özel durumlarda ortaya çıkan anksiyete ise fobi veya durumsal anksiyete olarak adlandırılmaktadır. Fobiler özgül olabileceği gibi sosyal nitelikli de olabilmektedir (Karamustafalıoğlu ve Yumrukca, 2011; Uzbay, 2002; Yılmaz, 2019; Yüksel, 2001: 168-207). Anksiyetenin ne kadar zaman sürdüğü, hastalığın şiddeti ve kişinin hayatını etkileme derecesi gibi özelliklere bağlı olarak patolojik anksiyete tanımlanabilmektedir (Öztürk ve Uluşahin, 2015: 261, 296; Yılmaz, 2019).

2.2. Epidemiyoloji

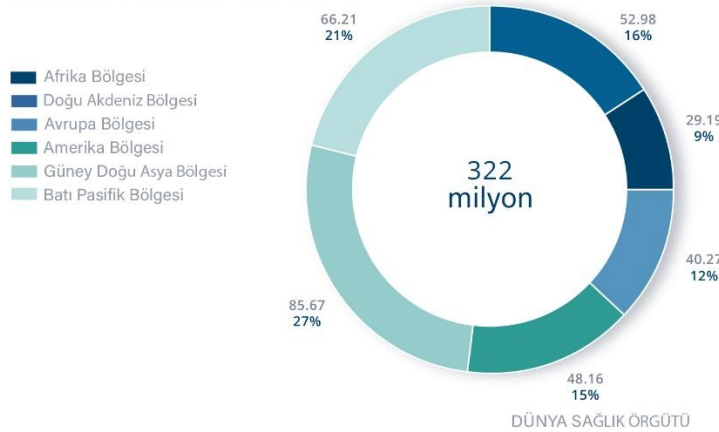
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerinde küresel düzeyde, 300 milyondan fazla insanın depresyondan muzdarip olduğu ve bu sayının dünya nüfusunun %4,4'üne eşit olduğu belirtilmektedir (Şekil 2.1). Depresyona kadınlarda (%5,1) erkeklere (%3,6) oranla daha sık rastlanmaktadır. 15 yaş altı adölesanlarda ve çocuklarda yaşı daha büyük olanlarla kıyaslandığında daha az oranda depresyon görüldüğü açıklanmıştır. Görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır. Her yaşta görülmesine rağmen en sık 25-44 yaş aralığında rastlanmaktadır (DSÖ, 2017; Yaşamalı, 2021). Majör depresyonunun 60 yaş ve daha ileri yaşlarda görülme sıklığı 18-29 yaş aralığındaki kişiler ile kıyaslandığında üç kat daha az olduğu bildirilmiştir (Taşçı, 2017).

2005 ve 2015 yılları arasında depresyon ile yaşayan kişi sayısı %18,4 oranında artmıştır (DSÖ, 2017). Depresyon ve anksiyeteden muzdarip hasta sayısı 2013 yılında 615 milyon olarak belirlenmiştir. Kadınların %10-25'inde, erkeklerin %5-12'sinde yaşamlarının bir döneminde görülen depresyonun yaşam boyu prevalansı %4,9 ile %17,1 arasında değişmektedir (Kessler ve ark., 2005; Sarıkaya, 2020; Yaşamalı, 2021). Avrupa'da hastalık yükü olarak, kardiyovasküler hastalıklar %26,6 ve kanserler %15,4 oranında iken,

nöropsikiyatrik hastalıklar %15,2 ile üçüncü sırada yer almaktadır (Sarıkaya, 2020). Hastaların hemen hemen üçte birinde kronikleşen depresyonun klinik düzeyde prevalansı Türkiye’de yaklaşık %10 olduğu bildirilmiştir. Depresyondan nüfusun yaklaşık %21’i dünya genelinde etkilenmiştir (Kotan, Sarandöl, Eker ve Akkaya, 2009; Möller ve ark., 2012).

Ülkemizde birinci basamağa başvuran hastalarda hastalıkların uluslararası istatistiksel sınıflandırılmasına (ICD-10) göre %11,6 oranında depresyon saptanmıştır (Akdeniz, 2017: 39, 58; H. Yıldız, 2021). Ülkemizde major depresif bozukluğun (MDB) yaşam boyu yaygınlık oranları %8 ile %20 arasında değişmektedir (Çelik ve Hocaoglu, 2016; Yalvaç, 2012). Türkiye ruh sağlığı profili araştırmasında depresyon ve anksiyete rahatsızlıklarının en yaygın karşılaşılan ruhsal bozukluk olduğu belirlenmiştir (Kaya ve Kaya, 2007; Sarıkaya, 2020). Sağlık Bakanlığı on beş yaş ve üzeri bireylerin son 12 ay içinde geçirdiği başlıca hastalık veya sağlık problemleri arasında depresyonun görülme sıklığının erkeklerde %5,7, kadınlarda %12,2 olduğunu, genelde ise %9,0 olduğunu bildirmiştir (Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2019).

Dünya Sağlık Örgütü bölgelerine göre depresyon hastalığı vakaları (milyon)

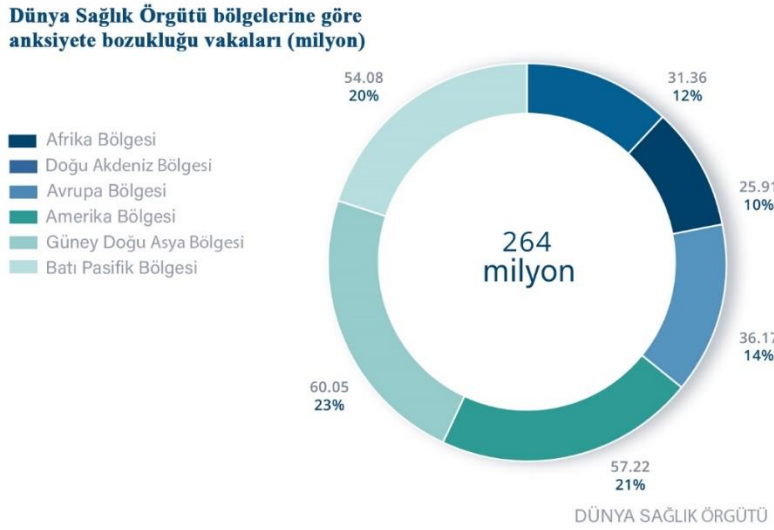


Şekil 2.1. Depresyon görülme oranı (DSÖ, 2017).

Dünyada neredeyse depresyon hastası kadar anksiyete hastası bulunmaktadır. Zihinsel hastalıkların toplamına ulaşmak için basitçe depresyon ve anksiyeteye sahip hasta sayılarını toplamak bu iki hastalığın yaygın olarak beraber görülmesi nedeni ile yanıltıcı olacaktır. Anksiyete bozukluğunun prevalansı %3,6 olarak bildirilmektedir. Dünyada anksiyete bozuklukları ile yaşayan tahmini toplam insan sayısının 264 milyon olduğu bildirilmiştir.

Depresyon gibi anksiyeteye de dünya çapında kadınlarda (%4,6) erkeklerden (%2,6) daha sık rastlanmaktadır. Anksiyete görülme sıklığı yaşlı gruplar arasında azalmasına rağmen yaş grupları arasında ciddi fark olmadığı belirlenmiştir. Anksiyete görülme sıklığı popülasyonun büyüme ve yaşlanmasının bir sonucu olarak 2005 yılından 2015 yılına %14,9 oranında artmıştır (DSÖ, 2017) (Şekil 2.2).

Sağlık Bakanlığı verilerine göre anksiyeteden müzdarip kişi sayısı 2002 yılında 305.615 iken 2019 yılında 375.857'ye (% değişim 22,98) ulaşmıştır. 2019 yılında ölüme neden olmayan ancak ideal olmayan sağlık koşullarında yaşanılmasına sebep olan hastalıklar arasında anksiyete bozuklukları, bel ağrısı, depresif bozukluklar, baş ağrısı, jinekolojik hastalıklar, diyabet, diğer kas-iskelet sistemi bozukluklarının ardında yedinci sırada yer almaktadır (Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2019).



Şekil 2.2. Anksiyete görülme oranı (DSÖ, 2017).

Depresyon, her yaştan ve hayatın her kesiminden insanı etkileyebilmektedir. Ancak depresif olma riski yoksulluk, işsizlik, karşılaşılan ölüm veya ayrılık gibi olaylar, fiziksel hastalıklar, alkol ve madde kullanımına bağlı nedenlerin etkisiyle artmaktadır (DSÖ, 2017).

Depresyon ve anksiyete için yaş, cinsiyet, çalışma durumu, sosyo ekonomik düzey, eğitim, medeni durum, sigara kullanımı ve bedensel hastalık risk faktörleri arasında sayılabilir. Depresyon ve anksiyete görülme olasılığı yaşla doğru, eğitim ile ters orantılı olduğu ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Depresyon işsizlikle, özellikle

kalp, kanser, bedensel hastalık, diyabet hastalığı gibi hastalıkların varlığında, sosyo-ekonomik düzey düşüklüğü ile artmakta iken evlilerde, dul ve bekarlara kıyasla ruhsal hastalıklar daha az görülmektedir (Sarıkaya, 2020). Diğer önemli risk faktörü genetik yatkınlıktır. Bireyin biyolojik ailesinde depresyon öyküsünün varlığı depresyonun görülme riskini 1,5-3 kat arttırmaktadır (Köroğlu, 1997:389-428; Yaşamalı, 2021).

2.3. Belirtileri

Depresif bozuklukların belirtileri arasında üzüntü, ilgi veya zevk kaybı, suçluluk duygusu, öz saygısının azalması, uyku bozukluğu, iştah düzensizliği, yorgunluk hissi, konsantrasyon eksikliği, halsizlik ve günlük hayatta karşılaşılan iş görme becerilerinde azalma sayılabilir. Ağır depresyon intihara neden olabilir (Göktaş, 2021; DSÖ, 2017; Yalçın ve Öztürk, 2017; H. Yıldız, 2021). İlaveten depresif kişilerde belirginleşen alın çizgileri, üzgün yüz ifadesi, kişinin yerinde duramayıp ileri geri yürümesi, unutkanlık, tırnak yeme, parmaklarını masaya ritmik bir biçimde vurma, depresyonun şiddetinin arttığı durumlarda yavaş ve düşük sesle konuşma hatta hiç konuşmama ve tüm güne yayılmış kendini kötü hissetme durumu görülebilir (Taşcı, 2017).

Sıklıkla depresyonla beraber görülen anksiyete klinik pratikte genel olarak isteksizlik, zevk alamama olarak tanımlanan anhedoniden sonra üçüncü sıklıkla görülmektedir. Endişe, kaygı, sıkıntı ve bunaltı içinde bulunan anksiyeteli hastalarda gerginlik ve huzursuzluk hali hakim olmaktadır (Çetin, 2021; Taşcı, 2017). Anksiyetenin fizyolojik belirtileri arasında kalp ritminde düzensizlik, titreme, nefes almada zorluk, çarpıntı, hızlı nefes alıp verme ve aşırı terleme, psikolojik belirtileri arasında ise korku, sıkıntı, heyecan ve kötü bir şey olacakmış hissi sıralanabilir (Arkonaç, 1999: 36, 37; Yılmaz, 2019).

2.4. Tanı

Depresyon ve anksiyete tanısının konulabilmesi amacı ile klinik görünümün, belirtilerin seyrinin, sayısının ve tedaviye yanıtın etkili olduğu çeşitli sınıflama sistemleri kullanılmaktadır. Hastalıkların uluslararası istatistiksel sınıflandırmasının (ICD-6) ruh hastalıkları bölümüne bir alternatif geliştirilmesi amacı ile ilk kez 1951 yılında ABD Kamu Sağlığı Hizmetleri, Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychiatric Association-APA)'nin de bulunduğu komisyon çalışmalarına başlamıştır. Mental Hastalıkların Tanısal

ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders I = DSM-I) ismi ile ilk kez 1952 yılında APA tarafından yayınlanmıştır. Burada depresyon, disforik duygu durum ve ilgi kaybıyla seyreden mental bozukluk olarak yer almıştır. Depresyonun nörotik ve psikotik başlıklar altında incelendiği DSM- II 1968'de yayınlanmıştır. DSM-I ve II belirtilere dayanılarak yapılan sınıflandırmalardır ve çocukluk ve ergenlik döneminin davranış bozukluklarına ilk olarak DSM-II'de yer verilmiştir (Ulaş, 2013: 23, 30; Yaşamalı, 2021; Yaylacı, 2015). Melankolik, melankolik olmayan ve psikotik olmak üzere üç alt tipinin belirtildiği DSM- III ise 1980 yılında yayınlanmış ve depresyonun belirti ve süre ölçütleri tanımlanmıştır (Yaşamalı, 2021).

DSM- IV 1994 yılında revize hali ise DSM- IV – R 2000 yılında yayınlanmış ve depresyon tanısının konulabilmesi için hastalığın süresine ve belirti sayısına bu revizyonda yer verilmiştir. Kişilik bozuklukları DSM-IV'de üç kümede yer almaktadır. Bunlardan A kümesinde, şizotipal, şizoid ve paranoid kişilik bozuklukları bulunmakta ve tuhaf olarak nitelendirilmektedir. B kümesinde, antisosyal, öz denetim yetersizliği, histrionik, narsistik kişilik bozuklukları yer almaktadır ve dramatik/dengesiz olarak nitelendirilmektedir. C kümesinde ise çekingen, bağımlı ve obsesif kompulsif kişilik bozuklukları bulunmakta ve anksiyöz olarak belirtilmektedir (APA, 1994; Kara, 2019; Yaşamalı, 2021).

Klinik özelliklerin, belirtilerin varlığına göre hastalığın tanısının konulduğu DSM-IV-TR'de her ruhsal hastalık için özgül tanı kriterleri mevcuttur. Hastanın değerlendirilmesi herhangi bir klinik tanıyı koymaya yeterli gelmiyorsa atipik, rezidüel veya başka türlü adlandırılmayan olarak isimlendirilebilir (Ulaş, 2013: 23, 30; Yaylacı, 2015).

2.4.1. Majör depresif epizod tanı ölçütleri

Majör depresif epizod tanı kriterleri, iki haftalık bir dönemde bireyin önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması durumuna, hemen her gün yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum, etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma, kilo kaybı ya da kilo alma, uyku durumunun bozulması, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması, değersizlik, aşırı suçluluk duygularının olması, yoğunlaşamama ve kararsızlık halinin hakim olması, ölüm -intihar etme düşünceleri belirtilerinden beşinin ya da daha fazlasının var olması olarak belirtilebilir. Bu semptomlardan en az birinin ya depresif duygudurum ya da ilgi kaybı ya da

artık zevk alamama olması gerekmektedir. Bu semptomlar kötüye kullanılabilen bir ilaç gibi madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun (örn. hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olmaması, toplumsal ve mesleki işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olması gerekmektedir (Köroğlu, 2007: 506-508).

2.4.2. Yaygın anksiyete bozukluğu tanı ölçütleri

Yaygın anksiyete bozukluğu tanı kriterleri; en az 6 ay süreyle aşırı kaygılanma ve kuruntulara kapılma, bireyin bu kuruntulardan kendisini alıkoyamaması, huzursuzluk, aşırı heyecan, kolay yorulma, düşüncelerini odaklayamama, irritabilite, kas gerginliği, uyku bozukluğu gibi belirtilerin en az üçünün kaygı ve kuruntuya eşlik etmesi olarak belirtilmektedir. Kaygı ve kuruntunun mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olması, bu bozukluğun kötüye kullanılabilen bir ilaç gibi bir maddenin ya da genel tıbbi bir durumun (hipertiroidizm gibi) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olmaması duygu durum bozukluğu, psikotik bir bozukluk ya da yaygın bir gelişimsel bozukluk sırasında ortaya çıkması şeklinde özetlenebilir (Köroğlu, 2005: 204-205).

2.5. Tedavi

Depresyon ve anksiyete bozukluğunun tedavisinde farmakolojik tedavi, yapılandırılmış psikoterapi ve relaksasyon eğitimi başvurulmuş tedavi yöntemleri arasındadır. Hafif şiddetteki depresyonda sorun çözme terapileri, psikoterapi ve bilişsel-davranışçı psikoterapi kullanılabilir. İleri evreleri olan orta ve ağır şiddetteki depresyonda farmakolojik tedavi gereklidir. Antidepresan ilaç gruplarından olan SSRI (selektif serotonin geri alım inhibitörleri) ve SNRI'lar (serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri), trisiklik antidepresanlar ve trazodon gibi antidepresanlar hastalığın seyrine göre tedavide kullanılmaktadır (Andrews ve ark, 2018; Apaydın, 2020; Baldwin, 2018; Çakır, 2009; Saatçioğlu, 2001). Hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gereken durumlar arasında genellikle hayatı tehdit eden veya tedavi edilemeyen yeme bozuklukları, şiddetli depresif bozukluk, konuşmama, psikotik semptomlar, diabetes mellitus, kistik fibrozis, epilepsi gibi komorbidite, intihar girişimi ya da düşüncesi sıralanabilir (Karadağ, Türk, Gökçen ve Topal, 2021; Öztürk ve Uluşahin, 2015: 261-296; Taşcı, 2017).

2.5.1. Kullanılan ilaçlar

Çizelge 2.1’de antidepresanların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması verilmiştir (Alvano ve Zieher, 2020; Bayram, 2021). Antidepresan ilaçlar; dopamin, serotonin ve norepinefrinden bir ya da daha fazlasının sinaptik etkisini arttırmaktadır. Bu etki dopamin taşıyıcısı (DAT), serotonin taşıyıcısı (SERT) ve/veya norepinefrin taşıyıcısı (NET)’nin bir ya da daha fazlasının bloke edilmesi ile olmaktadır (Karaağaç, 2021; Stahl, 2012, 522-599; Taşcı, 2017). Devletler arasında antidepresanların reçete edilmesi farklılık göstermesine rağmen (Bayram, 2021; Lewer, O'Reilly, Mojtai ve Evans-Lacko, 2015) yan etkileri sebebi ile trisiklik antidepresanlar çok az tercih edilmektedir. Son yıllarda seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri depresyon tedavi seçeneklerinde çok yaygın kullanılan antidepresan ilaç sınıfı haline gelmiştir (Ahmadimanesht, Balarastaghi, Rashedinia ve Yazdian-Robat, 2020; Fasipe, 2018; Karaağaç, 2021). Klinik olarak etkili ilk antidepresan olan monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin A ve B gibi alt tipi bulunmaktadır. Depresyon tedavisi için MAO-A’nın inhibe edilmesi ile beyinde serotonin ve norepinefrin artmaktadır. MAO-B norepinefrin ve serotonin metabolizması üzerine doğrudan etkili olmadığı ve inhibisyonunun fazla antidepresan etkiye yol açmadığı belirtilmiştir (Stahl, 2012: 522-599; Taşcı, 2017).

Çizelge 2.1. Antidepresanların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

Monoaminerjik modülasyonlar	Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)	Seçici olmayan irreversible (fenelzin gibi) Seçici irreversible (selegilin gibi) Seçici reversible (moklobemid gibi)
	Nöronal geri alım inhibitörleri	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) (fluoksetin gibi) Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) (venlafaksin gibi) Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörü (NDRI) (bupropion gibi)
	Alfa-2 (α_2) reseptör antagonistleri	Serotonin ve Norepinefrin antidepresanlar (NaSSA) (mirtazapin gibi)
	Multimodaller	Serotonerjik (trazadon gibi) Noradrenerjik (mianserin gibi) Noradrenerjik ve serotonerjik (trisiklik antidepresanlar) (imipramin, desipramin gibi)
Non-Monoaminerjik modülasyonlar	Melatonin reseptörleri (MT1 ve MT2) agonistleri	Agomelatin gibi

Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin temel etki şekilleri, presinaptik nöronlardaki Na/K adenozin trifosfataza (ATPase) bağımlı serotonin taşıyıcılarına inhibitör etki göstererek sinaptik bölgede serotonin geri alımını seçici olarak bloke etmeleridir. Sonuçta sinaptik aralıkta serotonin konsantrasyonları artmaktadır. Sertralin ve paroksetin klinikte tercih edilen SSRI'lar arasında sayılabilir. Aktif metaboliti olan ve bu metaboliti terapötik etkinliğe sahip tek SSRI'ın fluoksetin olduğu, sertralinin dopaminerjik ve hafif bir alfa adrenerjik etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Sitalopram ve essitalopram ise diğerk SSRI'lara göre serotonin taşıyıcısı üzerine daha seçici etki yapmaktadır. Paroksetinin ise antikolinerjik ve yüksek dozlarda kullanıldığında noradrenerjik etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir (Stahl, 2012, 522-599; Taşcı, 2017; Yüksel, 2010: 603-650).

Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) grubu ilaçlar ise serotonin geri alım blokajı ve noradrenalin geri alım blokajı yolu ile etki etmektedir. Venlafaksin, milnasipram ve duloksetin örnek olarak verilebilir. Noradrenerjik ve seçici serotonerjik geri alım önleyicileri (mianserin, mirtazapin); hem serotonerjik hem de noradrenerjik nöronal iletiyi arttıran antidepresanlar olarak belirtilmektedir. Noradrenalin geri alım önleyicileri ise (Seçici olmayan: maprotilin, seçici: reboksetin); norepinefrin taşıyıcısını (NET) bloke ederek etki etmektedir. Bupropion gibi dopamin ve noradrenalin geri alım önleyicileri hem dopamin hem de noradrenalin üzerine etki gösterip bir psikostimölan gibi etki etmektedir. İmipramin, amitriptilin, klomipramin yer aldığı trisiklik antidepresanlar norepinefrin geri alım veya hem norepinefrin hem serotonin geri alım pompasını bloke ederek etki göstermektedir. Trazadon ve tianeptin serotonin modölatörleridir ve trazadon genellikle depresif bozukluk hastalarında ortaya çıkan uykusuzluğu gidermek amacı ile hastalara verilmektedir (Yüksel, 2010: 603-650; Taşcı, 2017).

2.6. Kanser ve Genotoksisite

Kanser, hücre döngüsü kontrolünü kaybetmiş, uygun gelişme veya farklılaşma olmadan son derece hızlı invazyon ile karakterize edilen kontrolsüz hücre büyümesidir. Diğerk bir ifade ile kanser, aşırı hücre proliferasyonu ve/veya azalmış apoptozis ile hücre döngüsü regülasyonundaki işlev bozukluğunun bir sonucu olarak replikatif ölümsüzlük, anjiyogenez, invazyon ve metastaz gibi ayırt edici özellikler ile sonuçlanan anormal hücre büyümesini

içeren geniş bir hastalık ailesi olarak tanımlanmaktadır (Liu, Wang, Xing, Xu ve Sun, 2020; Siddiqui, Ahad ve Ahsan, 2015; Spasic, Livsey, Keane ve Nenadic, 2014).

Tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olan kanser, gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin ikincil sebebi iken, ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde ölümlerin ana sebebi olduğu bildirilmiştir (Jemal ve ark., 2011; Meybodi, Mortazavian, Monfared, Sohrabvandi ve Meybodi, 2017). Dünya sağlık örgütü (DSÖ) verilerine göre 2020 yılında gerçekleşen dünya çapındaki ölümlerin yaklaşık 10 milyonu kanser nedeni ile gerçekleşmiştir. Ayrıca, her yıl yaklaşık 0-19 yaş arası 400 000 çocuk ve ergene kanser teşhisi konduğu bildirilmiştir (DSÖ, 2021).

Farklı kimyasalların genetik materyali hasara uğratma kabiliyeti olan genotoksisite ile kanserojenite arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Genetik toksisiteye neden olan ajanlar genotoksinler olarak tanımlanabilir. Genotoksinler kökenlerine göre fiziksel, kimyasal ve biyolojik olabilir (Izquierdo-Vega ve ark., 2017; Nagarathna, Wesley, Reddy ve Reena, 2013). Genetik materyalde hasar oluşması sadece DNA'yı değil, aynı zamanda hücre içindeki kromozomların işlevselliği ve davranışıyla ilgili olan tüm hücresel bileşenleri de etkilemektedir (Mohamed ve ark., 2016). Genel bir ifade ile genotoksisite organizmanın normal biyolojik döngüsü sırasında genomunda fiziksel ve biyolojik etkenlere bağlı olarak meydana gelen DNA eklentileri, DNA kırıkları, gen mutasyonları, kromozom anormallikleri ve anöploidi gibi hasarları içerir. DNA sentezinde görev yapan enzimlerle etkileşime giren ve mutasyona neden olan genotoksinlerin DNA'da hasar meydana getirmesi veya bazı değişimlere yol açması genotoksik etki olarak tanımlanmaktadır. Mutasyonlara yol açan ajanlar ya da mutajenler, DNA üzerindeki etkilerini ya doğrudan, ya da genomik bilgilere göre sentezlenen proteinlere bağlanarak dolaylı yolla gösterirler. Genotoksisite değerlendirmesi, kanserojenitenin önceden tahmin edilmesi, taranması olarak kabul edilmektedir (Bossa, Benigni, Tcheremenskaia ve Battistelli, 2018; Samiei ve ark., 2018; Şekeroğlu ve Şekeroğlu, 2011).

Genotoksisitenin yeterli şekilde incelenebilmesi için, kanserogenez ve kalıtsal hastalıklarda rol oynayan gen mutasyonu, yapısal ve sayısal kromozom anormalliklerinin değerlendirilmesi gerekir. Bu amaçla sıklıkla kromozomal anormallik, mikronükleus, kardeş kromatid değişimi ve komet testleri tercih edilmektedir. Bu test protokolleri Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (Organisation for Economic Co-operation and Development-OECD) tarafından önerilmektedir. Genotoksisitenin değerlendirilmesinde kullanılan kardeş

kromatid değişimi testi 2014 yılında OECD yönergelerinden çıkarılmıştır (Corvi ve Madia, 2017; Doak, Manshian, Jenkins ve Singh, 2012; Izquierdo-Vega ve ark., 2017). Ancak halen tercih edilen bir genotoksisite testidir. Bu testlerde gerek sayısal ve yapısal kromozomal anormalliklerde gerek DNA hasarında gözlenen artış kanserogenezin belirticidir. Kanser ve kanserin prognozu hakkında RNA'dan faydalanılarak da bilgi edinilebilmektedir. RT-qPCR yöntemi ile belirlenebilen bu RNA molekülleri kanser tanısı için belirteç olarak kullanılabilmektedir (Bochtler ve ark., 2018; E. Yıldız, 2021; Gatinois ve ark., 2020; Ma ve ark., 2022; Mayer, Muller ve Lünse, 2010; Milic ve ark., 2021; Möller, 2018; Nikolouzakis ve ark., 2019).

2.6.1. Mikronukleus testi

Mikronukleus testi, özellikle mutajenik tehlikenin değerlendirilmesinde DNA hasarının geniş bir spektrumunun saptanmasında kullanılan, kanserogenez ve genotoksik potansiyelinin belirlenmesinde kullanılan ve hızlı sonuç elde edilen bir testtir. Mikronukleuslar hücre bölünmesinin anafaz evresinde geri kalmış tüm bir kromozom veya asentrik fragmentlerden oluştuğu belirtilmektedir. Telofazda ayrı kalmış kromozomlar ve fragmentlerin etrafında çekirdek zarı oluşarak ana nükleustan daha küçük olan mikronukleuslar oluşmaktadır. Hatalı bölünme kromozom kaybı veya fazlalığı ile sonuçlanmaktadır (Bochtler ve ark., 2018).

Değerlendirilecek hücrelerin birinci mitozlarını geçirmiş ikinci bir bölünmeye başlamamış olması gerekir. Bu da sitokalsin-B (Cyt-B) adlı aktin polimeraz inhibitörü bir maddenin kültüre eklenmesiyle sağlanmaktadır. Sitokalsin-B nükleer bölünmeyi durdurmadan sitoplazma bölünmesini bloke etmektedir (Falck, Catalan ve Norppa, 1997; Fenech ve Morley, 1985). Böylelikle binükleat hücreler kolaylıkla tespit edilebilmekte ve kültürde 1 kez mitoz geçiren hücrelerdeki mikronukleuslar değerlendirilerek tekniğin duyarlılığı artmaktadır (Cavallo ve ark., 2005; Peace ve Succop, 1999). Mikronukleus testi periferallenfositlerde uygulanması ile hedef doku toksisitesi yerine total vücut maruziyeti değerlendirilebilmektedir (Fenech, 1993). Periferallenfositlerindeki MN sıklığı ile kanser riskinin tahmin edilebileceği ve artan MN oluşumunun kanserin erken habercisi olabileceği yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır (Amin, Patel ve Chattoo, 2019; Espinoza, Cecchini, Morote, Marcos ve Pastor, 2018; Fenech, 2007; Nikolouzakis ve ark., 2019; Velickova ve Milev, 2017).

In vitro mikronükleus testi hem klastojenik hem de anöjenik kromozom değişiminin interfaz hücreleri kullanılarak saptanmasını sağlamaktadır (Avuloğlu, Yüzbaşıoğlu ve Ünal, 2022; Fenech ve ark., 2020; Velickova ve Milev, 2017; Yüzbaşıoğlu, Mahmoud, Mamur ve Ünal, 2020). Böylece MN testi hem kromozom kırıklarını hem de kromozom kayıplarını ölçmek amacı ile kullanılmaktadır. MN frekansındaki artış genotoksik etkinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. İnsan biyoizleme çalışmalarında genotoksik ajanlara maruziyetin etkilerinin belirlenmesi amacıyla MN testinin kullanımı, kromozomal hasarın ölçülmesinde standart bir test haline gelmiştir (Bolognesi, 2019; Corvi ve ark., 2008; Decordier ve Kirsch-Volders, 2006; Philips ve Arlt, 2009). Böylece son yıllarda, *in vitro* mikronükleus testi, klastojenik ve anöjenik etkilerin tespitinde kullanılma kapasitesi, sayımdaki basitliği, doğruluğu, minimal invaziv işlem gerektirmesi, değişik hücre çeşitlerindeki geniş uygulanabilirliği ve otomasyona açıklığı gibi sebeplerden dolayı genetik hasarın değerlendirilmesinde kullanılan cazip bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Bolognesi, 2019; Kirsch-Volders ve ark., 2011). Kanseri olasılığının belirlenmesinde kullanılan hayvan deneylerinden daha fazla geçerliliği olduğu açıklanmakta, *in vivo* MN testi genetik toksikolojide kullanılan en iyi yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir (Heddle, 2019).

MN testi spontan ve indüklenmiş DNA hasarının belirlenmesinde çok kullanışlı olup (Garcia ve ark., 2013), artan MN sıklığının sitotoksikite ve genomik kararsızlıkla (hücre gelişiminin durdurulması, engellenmesi ve hücre ölümü) ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Bochtler ve ark., 2018; Kirkland, 2010; Zengin, Yüzbaşıoğlu, Ünal, 2011).

2.6.2. Kardeş kromatit değişimi testi

Kardeş kromatit değişimi bir kromozomun kardeş kromatitleri arasındaki homolog değişimleri ifade etmektedir. Kardeş kromatit değişimi tespiti DNA'nın kendini yarı korunumlu çoğaltmasının aydınlatılması yolu ile geliştirilmiştir. Bu parça değişimi ikinci hücre döngüsünde timin analogu 5-bromo-2-deoksiüridin (BrdU) veya etilbromodeoksiüridin (EdU) yeni sentezlenen DNA'ya katılması ve bu sayede farklı boyanan kromatitlerin fark edilmesi yolu ile tespit edilmektedir. KKD, DNA sentezi esnasında genotoksik hasarın hassas bir belirteçidir (Gatinois ve ark., 2020; Sunada, Haskins ve Kato, 2019). Kardeş kromatit değişimi hücre döngüsünün S fazı esnasında oluşmakta ve S fazına bağlı klastojenler ile uyarılabilmektedir (Garcia, 2008; Wilson ve Thompson, 2007).

Kardeş kromatid değişimi testi 2014 yılında OECD yönergelerinden çıkarılmıştır ancak yapılan çalışmalarda testin önemini koruduğu görülmektedir.

Şiddetli doğum öncesi ve sonrası büyüme eksikliği, bağışıklık anormallikleri, güneş ışığına duyarlılık, insülin direnci ve erken yaşta ortaya çıkan birçok kanser için yüksek risk ile karakterize olan Bloom Sendromlu kişiler ile yapılan çalışmada KKD sayısında artış olduğu bulunmuştur. Artmış KKD sayısının Bloom Sendromu açısından klinik belirtisi olmayan veya zayıf klinik belirtileri olan hastaların tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir (Gatinois ve ark., 2020).

Kardeş kromatid değişim frekansının artması ile kanser riski arasında bir ilişki bulunmadığı belirtilmesine rağmen, KKD oluşumunun biyolojik önemi tam olarak açıklanmış değildir. KKD, DNA hasar düzeyini ve/veya takiben gerçekleşen homolog rekombinasyon ile tamirini göstermektedir (Kızılet ve Uysal, 2018; Mourelatos, 2016; Norppa ve ark., 2006; Sebastia, Hervas ve Almonacid, 2014; Yüzbaşıoğlu ve ark., 2020).

KKD sayısını tespit etmek amacı ile besiyeri ortamına BrdU ilave edilir. İlave edilen timin analogu olan BrdU hücre siklusunun sentez aşamasında yeni sentezlenen polinükleotid ipliğinde timin bazı yerine girer. Işınlanarak boyayan preparatlarda DNA'da BrdU'in girdiği kısımlar şeffaf, açık renkli olarak görülmektedir. BrdU'in girmediği kısımlar ise koyu renkli olarak görülmektedir. Kardeş kromatidler arasındaki karşılıklı parça değişimi bu renk farkı sayesinde belirlenebilmektedir (Tumini ve Aguilera., 2021).

2.6.3. Kromozomal anormallik testi

Kromozomal anormallik testi, bileşiklerin kromozomlarda oluşturduğu yapısal ve sayısal anormalliklerin ölçülmesinde kullanılan bir testtir. Genotoksisitenin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan testlerden olan Kromozomal anormallik testi özellikle kanser riskinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. Çünkü kanser riskinin artan kromozomal anormallik oranı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Chandirasekar ve ark., 2014; Corvi ve Madia, 2017; Ma ve ark., 2022; Ünal, Korkmaz, Suludere, Erol ve Yüzbaşıoğlu, 2021; E. Yıldız, 2021).

Kromozomal anormallikler, hasarlı kromozomların tamir edilememesinden ya da hatalı tamirinden oluşabileceği gibi hücre bölünmesi sırasında kutuplara çekilmede meydana gelen

anormalliklerden de kaynaklanabilir. Kromozomal anormalliklerin tespitinde kemik iliği ve fibroblast gibi memeli hücreleri kullanılabilir. Ancak lenfositler sıklıkla tercih edilmektedir (Avuloğlu ve ark., 2022; Şen, Beceren ve Aksoy, 2018; Tarhan., 2006; Ünal ve ark., 2021; Yüzbaşıoğlu ve ark., 2021). Genotoksisite ve kanserojenitenin önceden tahmin edilmesinde kullanılan kromozomal anormallik testinde kromatid kırığı, kromozom kırığı, fragment, kardeş kromatidlerde birleşme, disentrik kromozom gibi yapısal, poliploidi gibi sayısal değişiklikler tespit edilebilir. Kromozom anormallikleri somatik hücrelerin protoonkogenlerinde ve tümör süpresör genlerinde değişikliklere neden olarak insanlarda ve deney hayvanlarında kanser oluşumunda rol oynamaktadır (Dilek, 2020; Erikel, Yüzbaşıoğlu ve Ünal, 2019; Ma ve ark., 2022; Şen ve ark., 2018).

Mitotik İndeks

Mitotik indeks bir sitotoksisite ölçütüdür. Sitotoksik seviye mitotik indeks oranındaki azalmayla belirlenebilir. %50'den daha az orandaki azalmalar genelde subletal etkiyi ifade etmektedir. Eğer mitotik indeksteki azalma %50' nin üzerine çıkarsa öldürücü etkiye sahip olabilir. Sitotoksisite, incelenen maddenin dozuna ve maruziyet süresine bağlı olarak hücrelere değişik derecelerde zarar veren bir olaydır. Hücreler, sitotoksik maddeye maruz kalırsa apoptoz, otofaji ve nekroz gibi olaylar sonucu ölebilir ya da hücre gelişiminin durması nedeniyle proliferasyon özelliklerini kaybedebilirler (Galluzzi, Morselli, Kepp ve Kroemer, 2009; Tokur ve Aksoy, 2017). Genellikle sitotoksik maddelerin mitokondrileri etkileyerek ATP sentezinin azalmasına sebep olduğu belirtilmiştir. Mikrotübül oluşumunu inhibe ederek veya hücre döngüsünde görevli protein/enzimlerin baskılanması yoluyla DNA sentezini baskılayarak mitotik indekste düşüşe sebep olmaktadır. Mitotik indeks bölünen hücrelerin yüzdesi hakkında fikir vermektedir (Akpulat, Akpulat, Yıldırım, Enginoğlu, 2019; Bayülken, Ayaz Tüylü, Sinan ve Sivas, 2017; Avuloğlu ve ark., 2022).

2.6.4. Komet testi

Komet tekniği, Rydberg ve Johanson tarafından 1978 yılında DNA sarmal kırıklarının ölçülmesi amacıyla ilk defa kullanılmıştır. Daha sonra 1984 yılında Ostling ve Johanson tarafından nötral pH'da uygulanarak DNA çift zincir kırıklarının tesbiti sağlanmıştır (Ostling ve Johanson, 1984; Rydberg ve Johanson, 1978). Nötral şartlar altında yapılan komet testi ile DNA çift zincir kırıkları tespit edilebilirken, DNA tek zincir kırıkları

belirlenememektedir. 1988 yılında Sing ve arkadaşları tarafından test alkali koşullarda geliştirilerek uygulanmıştır. Bu amaçla hücreler agara gömüldükten sonra, DNA çift sarmalının açılması ve hücrelerin lize edilmesi için en az 1 saat alkali çözeltide bekletilir (Singh, McCoy, Tice ve Schneider, 1988). Singh ve arkadaşları (1988) tarafından geliştirilmiş olan test, tamamlanamamış eksizyon tamir bölgelerinin, tek ve çift zincir kırıklarının tanımlanmasına imkan veren hızlı bir yöntemdir. İzole edilen çekirdek içindeki DNA, ince bir agaroz jel içine fikse edilmekte ve elektroforezde yürütülmektedir. Tek veya çift DNA zincir kırılmaları elektroforezde molekül ağırlıklarına göre farklı hızlarda hareket ederler. Oluşan DNA hasarının büyüklüğüne göre kuyruklu yıldız benzer şekillerde görüntüler elde edilmektedir. Komet testi hücre ve dokularda DNA hasar ve tamirini ölçmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Dunkenberger, Reiss ve Del Valle, 2022; Pietrini ve ark., 2022; Möller, 2018, 2022; Nikolova, Marini ve Kaina, 2017; Ünal ve ark., 2021; Yüzbaşıoğlu ve ark., 2021).

Komet testinde hasar görmemiş DNA "baş bölgesi" olarak isimlendirilirken, tek zincir ve çift zincir kırıklarını içeren negatif yüklü parçalanmış DNA elektroforezde pozitif uca doğru daha hızlı hareket ederek kuyruk kısmını oluşturmaktadır (Azqueta ve Collins, 2013; Rawat, Urs, Chakravarti ve Kumar, 2018; Singh ve ark., 1988). Çeşitli genotoksinlere maruziyeti takiben kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti parametreleri DNA hasarını ölçmek için sıklıkla kullanılmaktadır (Ahmadimanesh ve ark., 2019; Erikel, Yüzbaşıoğlu ve Ünal, 2020; Milic ve ark., 2021; Özden, Yüzbaşıoğlu, Ünal ve Özel, 2014).

Komet testi DNA hasar ve tamirini hücre seviyesinde belirleyen, güvenilir, hızlı, kolay, az sayıda hücre ile çalışılabilen hassas bir tekniktir (Möller, 2018; Niu ve ark, 2020; Wang ve ark, 2020). Artmış kuyruk uzunluğu DNA hasarındaki artışın bir göstergesi olup (Benhusein, Mutch, Aburawi ve Williams, 2010; Rawat ve ark., 2018) genomik kararsızlığa katkı sağlamaktadır. Şayet bu hasar tamir edilmezse mutajeniktir ve bazı kanser çeşitlerinin görülme riskini artırmaktadır (Collins, 2014). Komet testi alkali koşullarda hücre döngüsünden etkilenmeksizin tek-çift zincir kırıkları, alkali labil bölgeleri, DNA-DNA/DNA-protein çapraz bağlantılarını ve tamamlanamamış tamir bölgeleri gibi biyolojik etkileri saptayabilir (Marino ve ark., 2021; Yüzbaşıoğlu, Enguzel-Alperen ve Ünal, 2018; Zeid, El Sharkawy, Moustafa, Anwer ve Al Nady, 2021).

2.6.5. Polimeraz zincir reaksiyonu

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), küçük DNA fragmentlerindeki belirli dizilerin hızlandırılmış bir şekilde çoğaltılmasına izin veren *in vitro* replikasyondur. Bu teknik, araştırmacı Kjell Kleppe'nin laboratuvarında tasarlanmış olup 1985 yılında Kary Mullis, sıcaklığa dayanıklı polimeraz kullanarak polimeraz zincir reaksiyonu teknolojisini ortaya koymuştur. Mullis, 10 Aralık 1993'te bu icadından dolayı "Nobel Kimya ödülüne" layık görülmüştür. PCR adı ise, DNA polimeraz enziminin DNA sentezinde görev aldığı gerçeğinden türetilirken, 'zincir reaksiyonu' üssel büyüme (2^n oranında; burada n, nesil sayısını belirtir) anlamına gelmektedir. Hassas bir teknik olan PCR'nin, analiz edilecek kadar yeterli kopya üretmesi için sadece eser miktarda DNA'ya ihtiyaç vardır. Periferik kan, cilt, saç, tükürük ve bakteriler vb. dâhil olmak üzere çeşitli doku ve organizmalardan DNA elde edildikten sonra PCR gerçekleştirilebilmektedir (Bachman, 2013; Ercan ve Yaylın, 2020). PCR'de kalıp DNA, yeni ipliği yapmakta görevli dört deoksiribonükleotid (dNTP'ler: dATP, dTTP, dGTP ve dCTP), iki primer veya oligonükleotit, DNA polimeraz enzimi, tampon çözeltisi ve polimeraz enzimi tarafından tanınacak nükleotidlere katılan Magnezyum (Mg^{2+}); kalıp DNA'nın milyonlarca kopyasını çoğaltmak için bir dizi termal döngüye tabi tutulmaktadır (Bachman, 2013; Ercan ve Yaylın, 2020). Bu döngü temelde üç aşamayı kapsayan süreçtir:

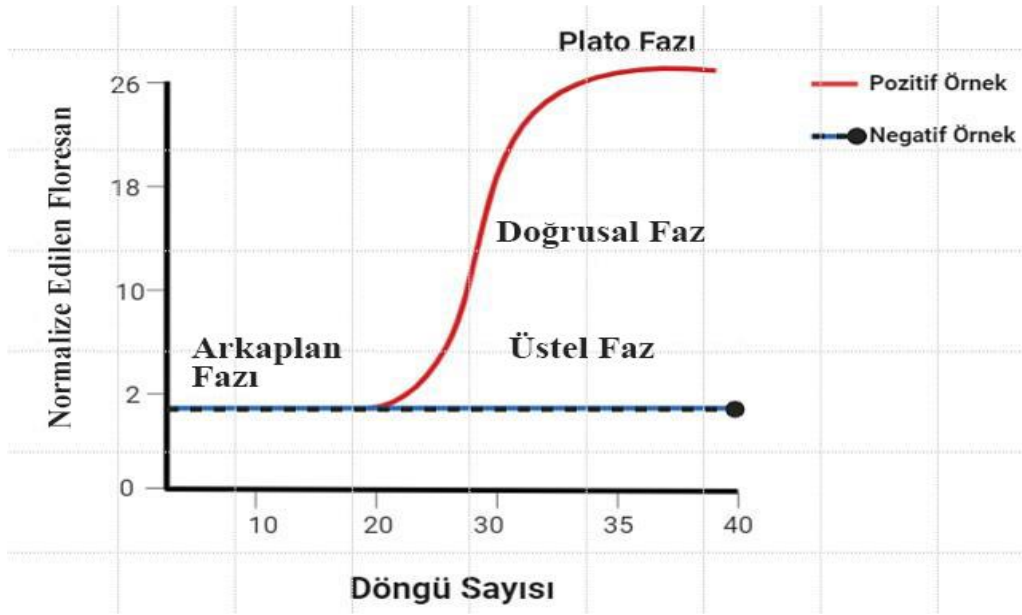
1. Çift sarmallı DNA kalıbının denatürasyonu ($93^{\circ}C-98^{\circ}C$). Denatürasyon ile çift sarmallı DNA'daki (dsDNA) hidrojen bağları kırılır ve sonuçta her bir dsDNA'dan iki tane tek sarmallı DNA (ssDNA) molekülü oluşur.
2. Hedefe özgü primerlerin bağlanması ($55^{\circ}C$ ila $65^{\circ}C$)
3. Bağlanmış primerlerin DNA polimeraz ile uzatılması ($72^{\circ}C-80^{\circ}C$)

PCR tekniğinin keşfinden günümüze kadar gelişen teknolojiyle birlikte pek çok PCR tekniği ortaya çıkmıştır. Bu tekniklerden bazıları Gerçek Zamanlı PCR (RT-qPCR), Nested PCR, Ters Transkriptaz PCR (RT-PCR) ve Anchored PCR (A-PCR) dır (Çarhan, Ercan ve Yalçınkaya, 2016).

Gerçek zamanlı PCR

Gerçek zamanlı PCR günümüzde çok tercih edilen bir yöntemdir. Hedefin bir kalibratöre göreceli olarak ölçülmesini sağlamaktadır ve bu yüzden yöntem kantitatifdir (qPCR) (Ercan ve Yaylın, 2020). Bu teknikte floresan boyalar kullanılarak PCR süresince her bir döngüde oluşan ürünün miktarının ölçülmesi sürekli olarak izlenebilmektedir. DNA dizisinin başlangıç miktarı; qPCR'nin floresans çıkış eğrisinin, DNA kopyalarının bilinen farklı başlangıç sayılarıyla üretilen standart eğri ile karşılaştırılmasıyla oluşturulabilir. Eşik döngü (Cycle-Threshold=Ct) değeri, floresan sinyalinin eşiği geçmesi ve saptanabilmesi için gereken döngü sayısı olarak tanımlanmaktadır. Ct seviyeleri, numunedeki hedef nükleik asit miktarı ile ters orantılıdır. Gerçek zamanlı PCR'nin, örnek çıktısının hızlı ve geleneksel yöntemlere kıyasla daha hassas, spesifik olduğu vurgulanmıştır (Ercan ve Yaylın, 2020). Gerçek Zamanlı PCR (qPCR)'nin normal PCR'den farkı, başlangıç DNA miktarının hesaplanabilmesidir. Bu metot ile DNA amplifikasyonu, artan floresan ölçümleri ile ilişkilendirip kantitatif sonuçlar elde edilebilmektedir (Çarhan ve ark., 2016). Analiz için eklenen floresan probler amplifikasyon süreci devam ederken hem DNA artışı hem de nükleotid değişimi hakkında bilgi vermektedir (Mayer, Muller ve Lünse, 2010). Başlıca kullanım alanları klinik örneklerden patojenin saptanması ve gen anlatımının analizidir (Günel, 2007).

Çok hücreli organizmalara ait doku ve organlar birbirinden farklı fenotipik özelliklere sahip olmalarına rağmen benzer gen kümelerine sahiptirler. Doku ve organlardaki bu fenotipik farklılıklar ilgili genlerin ekspresyon profillerinin dokuya spesifik olarak düzenlenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Bu doku ve organlardaki hücrelerin kantitatif gen ekspresyon analizlerinde bir gene ait hedeflenen mRNA'nın yüksek duyarlılıkta belirlenebilmesi, hedef bölge çoğaltımı ve kantitatif belirleme aşamasının tek bir cihaz ile yapılabilmesi yönünden en yaygın olarak kullanılan yöntem RT-qPCR'dir. Bu yöntem gen ekspresyon analizlerinde kullanılan doğru, hızlı ve hassas bir tekniktir. Bunun yanında; gen ekspresyonundaki nispi değişikliklerin eş zamanlı izlenmesini sağlayan ve mRNA ekspresyonu ile ilişkili "altın standart" olarak kabul edilen güçlü bir tekniktir (Şekil 2.3) (Ağaoğlu ve Sidekli, 2020; Ercan ve Yaylın, 2020).



Şekil 2.3. RT-PCR Amplifikasyon Grafiği (Ercan ve Yaylın, 2020)

Şekil 2.3'te görüldüğü gibi arkaplan (background) fazı, üstel faz (eksponansiyel faz), logaritmik lineer (doğrusal) faz ve plato fazı olmak üzere 4 temel aşama bulunmaktadır. Arkaplan fazı genellikle ilk 10-15 döngü için geçerli aşamadır. Eksponansiyel ve logaritmik lineer faz ise bir önceki arkaplan fazının üzerinde yeterli ürün oluştuğunda başlamaktadır (28-40 döngü arası). Bu durumun oluştuğu döngüye eşik döngü (Cycle- Threshold/ CT) ya da geçiş noktası (cross point/ CP) denilmektedir. Deneysel sonuçları miktarsal olarak yorumlamakta kullanıldığı için önemli bir değer olarak kabul edilmektedir (Ercan ve Yaylın, 2020; Mayer ve ark., 2010). Hedef sekans değeri ne kadar yüksek ise CT değeri o kadar düşük olmaktadır (Ercan ve Yaylın, 2020). Gen ekspresyon analizinde refererans gen ile hedef genin göreceli miktar tayini yaygın olarak kullanılmaktadır (Mayer ve ark., 2010).

PCR çoğaltımını görünür hale getiren ve monitörize edebilen floresan işaretli prob ve boyaların kullanıldığı, floresanın oluşan DNA ile doğru orantılı olarak arttığı bir çoğaltma yöntemi olması dolayısıyla "Sayımsal Gerçek Zamanlı –Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)", "İzlenebilir Polimeraz Zincirleme Tepkimesi (PZT)", "Floresan Sayımsal RT-PCR" gibi farklı adlarla da isimlendirilmektedir. Adından da anlaşılacağı gibi gerçek zamanlı PCR sistemi bir PCR reaksiyonu oluşurken ürünün monitörden izlenmesidir. Floresan prob sistemi kullanılmaktadır. Gerçek zamanlı PCR reaksiyonu uygulamaları: Kantitatif mRNA anlatım çalışmalarını, genomik veya viral DNA'ların DNA kopya sayısı ölçümünü,

allelilerin ayırımını, ilaç tedavisinde etkinliği, DNA hasar ölçümlerini içermektedir (Günel ve Aydın, 2009; Kubista, 2008).

Bu çalışmada RT-qPCR yöntemi ile glukoz altı fosfat dehidrogenaz (GAPDH) kontrol geni kullanılarak *bcl-2*, *hoxa13*, *hoxb13* ve *cyp1A1* genlerinin ifade düzeyleri incelenmiştir. Apoptozis (programlanmış hücre ölümü veya hücre intiharı) biyolojik süreçte hücrenin kaderinde (yaşa-öl) ve homeostazda rol oynamaktadır. Çevredeki hücreler zarar görmeden, hasarlı ve enfekte hücrelerin organizmadan uzaklaştırılmasına imkan sağlamaktadır (Denton, Nicolson ve Kumar, 2012; Siddiqui ve ark., 2015). Apoptozis, embriyonik gelişim sırasında vücudu şekillendirir, doku homeostazını korur ve organizmada istenmeyen veya potansiyel olarak zararlı hücreleri ortadan kaldırır (Fuchs ve Steller, 2015; Popgeorgiev ve ark., 2020). Apoptoz, uygun uyarının etkisinden sonra indüksiyonu başlayan aktif bir süreçtir. Bu süreç B hücre lenfoma-2 protein ailesi dahil birçok faktör tarafından düzenlenmektedir (Mysliwiec, Baran ve Flisiak, 2017). Bcl-2 ailesinden bu proteinlerin önemli bir rolü, mitokondriden sitokrom c salımı süreçlerine katılarak apoptozu uyarmalarıdır (Aykaç, 2012; Krawczyk ve ark., 2020). Hücre stresi, serbest radikal hasarı veya büyüme faktörü yoksunluğu gibi apoptotik sinyallerin bir sonucu olarak, B hücre lenfoma-2 (Bcl-2) ailesi olarak adlandırılan protein ailesinin pro-apoptotik üyeleri aktive olmakta ve sonuçta mitokondriyal membran geçirgenliğinde artışa sebep olmaktadır (Green ve Kroemer, 2004). Mitokondri daha sonra apoptozom oluşumuyla sonuçlanan sitokrom c, apoptoz indükleyen protein gibi pro-apoptotik proteinleri serbest bırakmaktadır. Apoptozom daha sonra kaspaz-9'un başlamasını aktive ederek kaspaz-3'ün aktivasyonuna yol açmakta ve böylece apoptozu sebep olmaktadır (Siddiqui ve ark., 2015). Bcl-2 ailesine ait proteinler, apoptozun kritik belirleyicileridir (Popgeorgiev ve ark., 2020). Bcl ailesinin farklı üyeleri tanımlanmış olup Bcl-2 proteinleri, proapoptotik, antiapoptotik proteinler olmak üzere ikiye ayrılır (Kvansakul ve Hinds, 2014; Popgeorgiev ve ark., 2020). Antiapoptotik *bcl-2* ve homologları (*Bcl-w*, *Bcl-xL*, *Mcl-1* ve *A1/Bfl-1*), proapoptotik genler olan *bax* ve *bak* genlerini sitokrom c (Saito, Korsmeyer ve Schlesinger, 2000) ile diğer önemli 20 protein salınımını (Lovell ve ark., 2008) ve kaspaz yolunu etkileyerek baskılamaktadır (Popgeorgiev ve ark., 2020; Tait ve ark., 2013). *bcl-2*'nin aşırı ekspresyonu farklı hematolojik malignitelerde görülmekte ve hücrenin apoptozdan kurtulmasına neden olmaktadır. *bcl-2*'nin aşırı ekspresyonu besin eksikliği, hipoksi ve büyüme faktörü yokluğunda dahi tümör hücrelerine daha uzun yaşam süresi ve hayatta kalma avantajı sağlamaktadır. *bcl-2* mRNA

seviyesi, hematolojik malignite hastalarında tutarlı bir yüksek ekspresyon göstermektedir (Dwivedi ve ark., 2020).

İnsan homeobox (*hox*) genleri *hoxa*, *hoxb*, *hoxc*, *hoxd* olarak adlandırılan alt dallara ayrılmış 39 gen içermektedir (Hueber ve Lohmann, 2008; Miao ve ark., 2007; Ouhtit, Kindi, Gupta ve Shanmuganathan, 2016). Çeşitli kanserlerde *hox* genlerinin ifadesindeki düzensizliğin tümörün prognozu ve ilerlemesi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Okuda ve ark., 2005; Rodriguez-Antona ve Ingelman-Sundberg, 2006). Homeobox gen ailesinden olan *hoxa13* embriyonik gelişime, hücrenin çoğalmasına, farklılaşmasına, göç ve apoptozis sürecine dahil olmaktadır (Liu ve ark., 2019; Scott, Morgan, Stadler, 2005). Farklı çalışmalar, tümör dokusundaki (prostat, yumurtalık, pankreas gibi) yüksek *hoxa13* ekspresyonunun, hastaların yaşam süresi ile korelasyon içinde olduğunu göstermektedir (Ouhtit ve ark., 2016). *hoxa13*, hepatoselüler karsinom, özofagus skuamöz hücreli karsinom ve pankreas kanseri dahil tümör gelişiminin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Li ve ark., 2015; Qin ve ark., 2019; Quagliata ve ark., 2014). *hoxa13*, tümör gelişimine ve ilerlemesine bir dereceye kadar katkıda bulunabilir ve kötü prognoz, klinik sonuçlar için potansiyel biyobelirteç olmaktadır (Wen ve ark., 2018). *hoxa13*, bazı kanserlerde yukarı regüle edilir ve onkojenik özelliklerle ilişkilendirilmektedir (Qin ve ark., 2019). Hox protein ailesinin diğer üyesi Hoxb13, hücre büyümesi ve proliferasyonu arasındaki dengeyi korumanın düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Norris ve ark., 2009; Ouhtit ve ark., 2016). Tümör süpresör gen gibi davranmakta ve yaşam süresine olumlu katkı sağlamaktadır (Ouhtit ve ark., 2016; Xie ve ark., 2019).

Biyotransformasyon (metabolizma) Faz I, Faz II ve Faz III reaksiyonları olarak üç kısma ayrılabilir. Faz I reaksiyonları, ksenobiyotik biyotransformasyonun ilk adımıdır ve bu adımda bileşikler daha hidrofilik hale getirmek için oksidasyon (yükseltgenme), redüksüyon (indirgeme) ve hidroliz reaksiyonları ile substrata bir polar fonksiyonel grubu (–OH, –NH₂, –COOH veya –SH) ekleyerek veya çıkartarak metabolitler oluşturulmaktadır. Faz I metabolizmasında en belirgin rolü CYP enzimleri oynamaktadır (Parkinson ve ark., 2015; Polat, 2020; Prakash ve ark., 2015). Ksenobiyotik metabolizması Faz I enzimlerinden sitokrom p450'nin iki izoenziminden biri Cyp1A1 dir. *cyp1A1* birçok polisiklik aromatik hidrokarbonun (PAH) metabolizmasında rol alan bir enzim genidir (Sridhar, Goyal, Liu ve Foroozesh, 2017). Spesifik bir sitozolik reseptör olan aril hidrokarbon reseptörü (AhR) aracılığıyla *cyp1A1* ifadesinin başlaması gerçekleşmektedir (Androutsopoulos, Tsatsakis ve

Spandidos, 2009). Sitokrom P450 (CYP) enzimleri, çok sayıda prokarsinojenin biyoaktivasyonunda ve kimyasal kanserogenez sürecinde önemli görevi olan (Reed, Jarvis, Phillips ve Arlt, 2019; Rendic ve Guengerich, 2012), klinik uygulamada kullanılan çoğu ilacın ve diğer ksenobiyotiklerin oksidatif metabolizmasında rol oynamaktadır (Crippa ve ark., 2020; Lynch ve Price, 2007; Rodriguez-Antona ve Ingelman-Sundberg, 2006). CYP klinikte kullanılan ilaçların %50'sinden fazlasının metabolize edilmesinde görev almaktadır (Crippa ve ark., 2020).

2.6.6. Yapılmış Çalışmalar

Tez konusu ile bire bir örtüşen herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Ancak depresyon, anksiyetenin veya tedavide kullanılan ilaç etken maddelerinin genotoksik etkisini, gen ifade düzeylerine etkisini belirlemeyi amaçlayan farklı çalışmalar mevcuttur.

Serotonin geri alım inhibitörü olan sertralinin genotoksik etkisi farklı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Yaygın anksiyete ve major depresyon tanısı alan 10 hasta, 18 tedavi görmeyen benzer psikopatolojiye sahip hasta ve 18 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirilen araştırmada 10-12 ay süre ile sertralin (50 mg) kullanan hastaların KKD, KA frekansı ile benzer psikopatolojiye sahip hastaların KKD, KA frekanslarında fark olmadığı bulunmuştur (Bozkurt ve ark., 2004). Sertralinin (10, 40, 80 mg/kg) etkisinin incelendiği diğer bir araştırmada akut muamelede sertralinin sadece yüksek dozda (80 mg/kg), kronik muamelede ise 40 ve 80 mg/kg dozlarda MN sıklığını anlamlı derecede artırdığı tespit edilmiştir. Ancak komet testinde sertralin uygulanan ratlar ile negatif kontrolleri arasında (kuyruk uzunluğu, yoğunluğu ve momenti bakımından) istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (Battal ve ark., 2013). Farklı bir araştırmada depresyon ve/veya dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı konulan hastalarda 2 ay sertralin (50 mg/gün) ve sitalopram (10-20 mg/gün) tedavisinin DNA hasarına sebep olduğu bildirilmiştir (Atkaya, 2014). Ahmadimanseh ve arkadaşları (2019) tarafından, sitalopram tedavisi gören 25 hasta, sertralin tedavisi gören 20 hasta ve 14 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirilen diğer çalışmada, tedavi sonrası DNA hasarının azaldığı belirlenmiştir (Ahmadimanseh ve ark., 2019).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite tedavisinde kullanılan metilfenidatın (MPH'in) genotoksik etkisi farklı genotoksisite testleri ile belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmaların ilkinde MPH'in (10-90 mg/gün) genotoksik etkisi MN, KKD ve KA testleri ile incelenmiştir. 12

çocuk ve 7 yetişkin hastadan tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonra alınan periferall lenfositlerde MPH'ın MN, KKD ve KA frekanslarını etkilemediği tespit edilmiştir (Ponsa ve ark., 2009). Bu çalışmanın aksine MPH (20-54 mg/gün) ile 3 ay boyunca tedavi edilen 12 çocuk hasta ile gerçekleştirilen diğer bir araştırmada, tedavi öncesine kıyasla, tedaviden sonra alınan periferall kan örneklerinde MN, KKD ve KA frekanslarının arttığı bulunmuştur (El-Zein ve ark., 2005). Diğer bir çalışmada ise depresyon ve/veya dikkat eksikliği ve hipereraktivite bozukluğu tanısı konulan, 2 ay süre ile ortalama 18,5 mg/gün MPH kullanan hastaların tedavi sonrası komet parametrelerinde artış olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ancak daha yüksek dozda MPH (ortalama doz 42,09 mg/gün) kullanan hastaların komet parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (Atkaya, 2014). Fareler üzerinde MPH'ın genotoksik etkisinin incelendiği diğer bir araştırmada MPH'ın (1, 2 veya 10 mg/kg) MN frekansını artırmadığı ancak uzun süreli MPH uygulamasının komet testi sonuçlarına göre DNA hasarını artırdığı belirtilmektedir (Andreazza ve ark., 2007b).

2018 yılında yapılan bir çalışmada essitalopram ve doksepin antidepresan etken maddelerinin genotoksik etkisini belirlemek için MN, KKD ve komet testleri kullanılmıştır. Yapılan çalışmada essitalopram ve doksepinin (1, 2,5; 5 ve 10 µg/mL) *in vitro* insan lenfositlerinde DNA hasarına sebep olmadığı ve MN frekansını etkilemediği belirtilmektedir. Ancak essitalopramın (5 ve 10 µg/mL) ve doksepinin (10 µg/mL) KKD frekansını artırdığı açıklanmıştır (Çobanoğlu, Coskun, Çayır ve Coskun, 2018). Essitalopramın incelendiği diğer bir araştırmada ise depresyon ve/veya dikkat eksikliği ve hipereraktivite bozukluğu tanısı konulan hastalarda 2 ay süre ile essitalopram (10 mg/gün) kullanılmasının DNA hasarını artırdığı belirlenmiştir (Atkaya, 2014).

Duloksetin'in 24, 48 ve 72 saatte akut ve subkronik (5 hafta) etkisi farklı bir araştırmada incelenmiştir. Yapılan çalışmada 48 saat sonra farelerde MN ve KKD sıklığını anlamlı derecede artırdığı belirtilmiştir (Madrigal-Bujaidar, González, Madrigal-Santillán ve González, 2015; 2017). Pereira ve ark. (2009) tarafından fareler üzerinde gerçekleştirilen çalışmada ise duloksetin'in (10 ya da 20 mg/kg) DNA hasarına neden olmadığı komet testi ile belirlenmiştir. Mirtazapin ve duloksetinin gen ifade düzeylerine etkisinin incelendiği diğer bir araştırmada ise duloksetin serebral kortekste *bcl-2* ekspresyonunu arttırmış mirtazapin ise hipokampusta *bcl-xL* ve *bax* ekspresyonunu azaltmıştır (Engel, Zomkowski, Lieberknecht, Rodrigues ve Gabilan, 2013). *In vitro* insan periferall lenfositlerinde

gerçekleştirilen bir çalışmada fluoksetinin (8, 12, 16 ve 20 µg/mL) genotoksik etkisi incelenmiştir. Fluoksetin (20 µg/mL) eksojen metabolik aktivatörden bağımsız MN oluşumuna sebep olmuş, KA frekansında ise tüm dozlarda (8 µg/mL hariç) artışa neden olmuştur. Ancak KKD frekansında anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığı tespit edilmiştir (Nizam, 2010). 30 kadın ve aynı yaş grubunda olan 30 sağlıklı kontrol grubu ile gerçekleştirilen diğer bir çalışmada 6-19 ay süre ile fluoksetin kullanımının KKD frekansını artırdığı tespit edilmiştir (Dündaröz ve ark.,1999). Depresyon ve/veya dikkat eksikliği ve hipereraktivite bozukluğu tanısı almış hastalarda 2 ay fluoksetin (20 mg/gün) kullanımının DNA hasarını artırmadığı komet testi ile belirlenmiştir (Atkaya, 2014). Fluoksetinin olası genotoksik etkisini belirlemek için farelerin kullanıldığı bir çalışmada KKD sıklığının doza bağlı (2,6; 7,8; 13,0 mg/kg) arttığı bulunmuştur (Alzahrani, 2012). Fare nöron hücre kültüründe gerçekleştirilen farklı bir çalışmada ise tek fluoksetin uygulamasının kombine (amitriptylin/imipramin + fluoksetin) fluoksetin uygulamasına göre DNA hasarını daha fazla artırdığı bulunmuştur (Solek ve ark., 2019). Farklı bir çalışmada fluoksetinin gen ifade düzeyine etkisi PCR testi ile farelerde (2,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg) incelenmiştir. Fluoksetinin (10 mg/kg) amigdala bölgesinde *bcl-2* gen ifadesini artırdığı belirlenmiştir (Aykaç, 2012).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası komet parametrelerinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada, depresyon ve/veya dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı konulan hastalarda 2 ay paroksetin (20 mg/gün) tedavisinin DNA hasarına sebep olduğu bildirilmiştir (Atkaya, 2014). Nefazodonun genotoksik etkisinin incelendiği bir çalışmada, HepG2 hücre hattında nefazodonun (2,5; 5 ve 10 µg/mL) DNA hasarını artırdığı bulunmuştur (Sakin ve Kamal., 2019). Nefazadonun gen ifadelerine olası etkisi HepG2 hücrelerinde Silva ve ark. (2016) tarafından incelenmiştir. 50 µM nefazadonun hücrenin hayatta kalmasını artıran (*foxo3*) gen ifade düzeyinde artışa neden olmuştur (Silva ve ark., 2016).

İnsan periferik lenfositleri kullanılarak gerçekleştirilen farklı bir çalışmada reboksetinin MN, KKD ve KA frekansına etkisi incelenmiştir. Dönbak ve arkadaşları (2014) tarafından gerçekleştirilen çalışmada reboksetinin 100 ve 125 µg/mL dozda MN, 125 µg/mL dozda KKD ve 75, 100 ve 125 µg/mL dozda KA frekansını artırdığı bulunmuştur (Dönbak, Dal ve Çelik, 2014). Diğer bir çalışmada ise milnacipranın (10,00; 20,00; 30,00 ve 40,00 µg/mL) MN, KKD ve KA frekansını artırdığı bulunmuştur (Avuloğlu ve ark., 2017).

In vitro gerçekleştirilen diğeri bir araştırmada trazodonun (3,13; 6,25; 12,50; 25,00; 50,00 ve 75,00 µg/mL) olası genotoksik etkisi araştırılmıştır. Trazodonun (25,00; 50,00 ve 75,00 µg/mL) MN, KKD ve KA frekansını artırdığı açıklanmıştır (Avuloğlu, Ünal ve Yüzbaşıoğlu, 2017). SNRI grubunda bulunan venlafaksin (50 ve 100 µg/mL) ise insan periferall lenfositlerinde MN ve KA oluşumunu artırdığı bulunmuştur (Ayabaktı ve Kocaman, 2018).

Majör depresyon hastalarında gen ifade düzeylerinin belirlendiği bir çalışmada *bax* ve *bcl-2* gen ekspresyonunun seviyesi gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile incelenmiş ve depresyon süresi, şiddeti gibi değişkenlerin *bcl-2* ve *bax* genlerinin ekspresyonunu etkilemediği tespit edilmiştir (Amidfar, Karami, Kheirabadi, Afshar ve Esmaeili, 2019). Gen ifade düzeyinin incelendiği diğeri bir araştırmada depresyon modeli oluşturulan sıçanlarda serum *bcl-2* seviyesinde azalma, serum *bax* seviyesinde artış olduğu belirlenmiştir (Xiao ve ark., 2020).

Yapılan çalışmaların sayıca yetersiz, sonuçlarının da çelişkili olduğu görölmektedir. Bu sebeple bu tez çalışmasında insan periferall lenfositleri kullanılarak tedavi gören depresyon ve anksiyete hastalarında olası genotoksik riskin belirlenmesi amaçlanmıştır.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Test Materyali

Çalışmada kullanılacak kan örneklerinin alımı için Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi'nden izin alınmıştır. Çalışmanın yapılabilmesi için Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi psikiyatri polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya uygunluğu açısından Psikiyatri Uzmanı Dr. Gülnür ÖZDAMAR tarafından değerlendirilmiş ve DSM-IV tanı kriterlerine göre tanı konulmuştur. Bu çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30/04/2019 tarih ve 2019/48 protokol kodu ve 2019/04/19 karar nolu izni ile gerçekleştirilmiştir.

Yapılan değerlendirme sonucu olası genotoksisiteyi belirlemek için minimum 3 ay süre ile depresyon ve anksiyete bozukluğu tanısı ile tedavi gören, yaşları 20-50 arasında değişen hastadan periferik kan örneği alınmıştır. Hasta grubu içerisinde 19 hasta tek ilaç, 17 hasta ise kombine ilaç olmak üzere 36 hasta SSRI's grubu ilaç kullanmaktadır. 7'si tek ilaç 2'si kombine olmak üzere 9 hasta SNRI's grubu ilaç ile tedavi görürken, 2 hasta ise antipsikotik ve noradrenarjik dopaminerjik gerilim inhibitörlerini beraber kullanmaktadır. Çalışmada yer alan gönüllülere ait detaylı tedavi, yaş ve cinsiyet dağılım bilgileri, Çizelge 3.1.'de verilmiştir. Anksiyete ve depresyon tanılı hastalardan oluşan hasta grubu, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar arasından rastgele oluşturulmuştur.

Hasta grubunu oluşturan gönüllülerin sağlık durumu ve başka herhangi bir kronik hastalığı olup olmadığı gibi detaylı bilgileri içeren demografik bilgi formu tüm gönüllülerden toplanmış ve sürekli tedavi görmesini gerektirecek başka bilinen kronik hastalığı, ek psikiyatrik hastalığı olmayan gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir. Aynı yaş grubunda olan herhangi bir bilinen kronik hastalığı olmayan gönüllüden kontrol grubu olarak periferik kan örneği alınmıştır.

MN, KKD, KA ve komet testi uygulanan hasta grubuna ait ilaç isim ve dozları Çizelge 3.2'de verilmiştir. KA ve MN testlerinde hasta grubunda 47 tedavi gören ve kontrol grubunda 28 sağlıklı gönüllünün, KKD testinde hasta grubunda 45 tedavi gören ve kontrol grubunda ise 26 sağlıklı gönüllünün preparatları değerlendirilmiştir. Komet testinde ise hasta grubunda

38 tedavi gören, kontrol grubunda 28 sağlıklı birey olmak üzere 66 gönüllünün sonucu değerlendirilmiştir. RT-qPCR testine tedavi gören 21 hasta ve kontrol grubu olarak 18 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 39 gönüllü dahil edilmiştir. RT-qPCR hasta grubuna ait tedavi bilgileri Çizelge 3.3’de belirtilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki gönüllülerden bu çalışmaya katılmak için rıza formunu imzalamalarının ardından 2 mL periferik kan örneği alınmıştır. Alınan numuneler +4°C’de ışık almayacak şekilde hızlıca çalışma için laboratuvara ulaştırılmıştır. Kan numunelerinden öncelikle, polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) için RNA izolasyonu yapılmış ve izole edilen RNA’lar -80°C’de çalışma gününe kadar muhafaza edilmiştir. Daha sonra kan numunelerinden besi yerine (ChromosomeMedium B) ekim yapılarak kromozomal anormallik, kardeş kromatid değişimi ve mikronukleus testleri için kültür süresi başlatılmıştır. Son olarak komet testi için lenfosit izolasyonu yapılmış ve inceleme gününe kadar -20°C’de saklanmıştır.

Çizelge 3.1. Tedavi gören hastalarda çalışma grubu verileri

Hasta Grubu	Hasta Sayısı	Essitalopram (Günlük doz 10-20 mg)	Fluoksetin (Günlük doz 20-60 mg)	Sertralin (Günlük doz 50-100 mg)	Venlafaksin (Günlük doz 37,5-150 mg)	Duloksetin (Günlük doz 30-60 mg)	Fluoksetin + (Günlük doz 20-60 mg)	Diğer	Anne veya Babasında	Kardeş	Kızı	Anne ve abisinde
İlk Tanı	29											
Tekrarlayan Tanı	18											
Tek İlaç Kullanan Hasta Grubu	27	5	7	7	3	4		1				
Kombine İlaç Kullanan Hasta Sayısı	20						8	12				
SNRI Kullanan Hasta Sayısı	9											
Tek SNRI Kullanan Hasta Sayısı	7											
SSRI Kullanan Hasta Sayısı	36											
Tek SSRI Kullanan Hasta Sayısı	19											
Antipsikotik ve noradrenarjik dopaminerjik geri alım	2											
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	8								3	3	1	1

3.2. Mikronukleus (MN) Testi

Gönüllülerden alınan kan örneğinde, Fenech (2000) ile Palus ve ark.'nın (2003) metodu bazı değişiklikler uygulanarak MN testi gerçekleştirilmiştir. Alınan kan numunesinden 2,5 mL'lik besi yerine (Chromosome Medium B) steril koşullarda ekim yapılmış ve 37°C'deki inkübatöre konularak kültür süresi başlatılmıştır. Bu sürenin başlamasını takiben 44. saatinde kültür ortamına 5,2 µg/mL sitokalsin B ilave edilmiş ve karyokinez tamamlanan hücrelerde sitokinez engellenmiştir. Kültür süresi olan 72. saatin dolmasını müteakip 1000 rpm'de 10 dakika santrifüj işlemi sonrasında üstte kalan süpernatant uzaklaştırılmıştır. Hücreleri içeren ve kültür tüpünün dibinde kalan yaklaşık 0,5-0,7 mL'lik kısım vorteks ile homojen hale gelene kadar karıştırılmıştır. Homojen olan pelletin üzerine 4°C'deki 0,075 M KCl hipotonik solüsyonundan 5 mL olacak şekilde eklenmiştir. Hipotonik solüsyon ilave edilen tüpler, 4°C'de 5 dakika bekletilmiştir. Sürenin sonunda tüpler 1000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip, üstteki süpernatant bir kez daha uzaklaştırılmıştır. Tüplerde bulunan pelletin üzerine vorteks yardımı ile önceden hazırlanan ve buzdolabında bekletilen fiksatiften (3:1 metanol: asetik asit) 5 mL olacak şekilde çok yavaş bir şekilde damla damla ilave edilmiştir.

Tüpler daha sonra 15 dk 4°C'de bekletilmiştir. Fiksatifle muamele işlemi 3 defa tekrarlanmış ve 3. fiksatife 1/40 oranında %1'lik formaldehit ilave edilerek sitoplazmanın korunması sağlanmıştır. Son fiksatif işleminin ardından tüpler santrifüj edilerek 0,5-0,7 mL'lik pellet kalacak şekilde süpernatant uzaklaştırılmıştır. Pellet pastör pipeti yardımı ile homojen hale getirilerek saf su ile temizlemiş ve buzdolabında 24 saat bekletilmiş lamaların üzerine damlatılmıştır. Preparatlar ışık almayan ortamda oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır.

Preparatların boyanması

Kurutulan preparatlar %5'lik Giemsa'da (pH=6,8) 10-15 dakika boyanmıştır. Süre sonunda preparatlar saf sudan geçirilerek, oda sıcaklığında kurutulmuştur. Preparatların üzerine entellan damlatılarak kapatılmış ve daimi hale getirilmiştir.

Mikronukleus sıklığının ve nükleer bölünme indeksinin (NBI) belirlenmesi

Mikronükleus sayısını tespit etmek amacı ile sitoplazma bölünmesini tamamlamamış fakat çekirdek bölünmesi tamamlanmış, binükleat (çift çekirdekli) hücreler incelenmiştir. Her

gönüllüde toplam 1000 binükleat hücre incelenmiş ve mikronükleus içeren hücreler 1 mikronükleuslu, 2 mikronükleuslu, 3 mikronükleuslu olarak sayılmıştır. $[1x(1MN) + 2x(2MN) + 3x(3MN+4MN)]/N$ (N= incelenen toplam hücre sayısı) formülü ile hücre başına düşen MN sayısı (MN/hücre) belirlenmiştir (Countryman ve Heddle, 1976). Nükleer bölünme indeksi hesaplanmasında her gönüllüden 500 hücre incelenmiştir. Hücreler 1, 2, 3, 4 çekirdekli hücreler şeklinde sayılıp nükleer bölünme indeksi $[1x(1N) + 2x(2N) + 3x(3N+4N)]/n$ (n = incelenen toplam hücre sayısı) formülü ile hesaplanmıştır (Eastmond ve Tucker, 1989).

3.3. Kardeş Kromatit Değişimi (KKD) ve Kromozomal Anormallik (KA) Testleri

Kardeş kromatit değişimi ve kromozomal anormallik Perry ve Thompson (1984) ve Evans, Kilbey, Legator, Nichols ve Ramel'in (1984) yöntemlerinde küçük değişikliklerle uygulanmıştır. Gönüllülerden alınan kan örnekleri besi ortamına ekilmiştir. Daha sonra kültür ortamına steril 5-Bromo 2-Deoksiuridin (BrdU)'den 20 µg/mL eklenmiştir. Kültür tüpleri ışık almayacak şekilde etüvde 72 saat 37°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin bitimine 2 saat kala (kültür başlamasından sonraki 70. saat) kültür ortamına 0,06 µg/mL kolşisin ilave edilmiştir. İnkübasyon süresinin bitimini takiben kültür tüpleri 10 dakika 1200 rpm'de santrüfjü edilmiş ve üstte kalan süpernatant dikkatli bir şekilde pellet kısmını etkilemeyecek şekilde pastör pipeti yardımı ile uzaklaştırılmıştır. Kültür tüplerine önceden hazırlanmış ve 37°C'de bulunan hipotonik (0,075 M KCl) çözeltisinden 5 mL ilave edilerek 37°C'de 30 dk bekletilmiştir. Sürenin bitmesinden sonra kültür tüpleri 10 dakika 1200 rpm'de santrüfjü edilmiştir. Santrüfjü sonrası süpernatant pellet kısmına hasar vermeden atılmıştır. Daha sonra pelletin üzerine önceden hazırlanan ve -20 °C'de bekletilen 3:1 metanol: asetik asit karışımından oluşan fiksatiften 5 mL eklenmiştir. 45-60 dk +4 °C'de tüpler bekletilmiş ve sürenin sonlanmasından sonra 10 dakika 1200 rpm'de santrüfjü işlemi yapılmıştır. Bu işlem bir kez daha tekrarlanmış ve santrüfjü sonrası üstte kalan sıvı kısımdan 1,5- 2 mL kalıncaya kadar süpernatant atılmıştır. Dipte kalan pellet bu fiksatif ile homojen oluncaya kadar pastör pipeti yardımı ile pipetaj yapılmış ve önceden hazırlanan -20 °C'de şaleler içinde yar alan lamlara damlatılarak preparatlar hazırlanmıştır. Hazırlanan preparatlar oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır.

Preparatların boyanması

Kromozomal anormallik ve mitotik indeks için: oda sıcaklığında kuruyan preparatlar Sorensen tamponu ile hazırlanmış % 5'lik Giemsa ile (pH=6,8) 15-20 dakika boyanmıştır. Kardeş kromatid değişiminin ve replikasyon indeksinin belirlenmesi amacı ile hazırlanan preparatlar Speit ve Haupter'in (1985) geliştirdikleri metotta bazı değişiklikler uygulanarak boyanmıştır. Bu preparatların üzeri pH=6,8 olan sorensen tamponu ile kaplanmış ve 13 dk 254 nm (nanometre) dalga boyunda ışık yayan UV lambası aracılığı ile ışınlanmıştır. Süre sonunda preparatlardan ışınlama solüsyonu uzaklaştırılmış ve önceden hazırlanmış 60 °C sıcaklıktaki 1 X SSC (Sodyum klorür + Trisodyumsitrat) solüsyonunda 1 saat bekletilmiştir. Sürenin dolmasından sonra preparatlar distile su ile yıkanarak sorensen tamponu ile hazırlanan pH=6,8 olan %5 lik Giemsa ile 20-25 dk boyanmıştır. Boyanan preparatlar oda sıcaklığında kurumaya bırakılmış ve entellan ile lamel kapatılarak daimi preparatlar hazırlanmıştır.

Kardeş kromatit değişimi sıklığının belirlenmesi

Homolog kromozomlar arasında gerçekleşen parça değişimini saptamak amacı ile BrdU kullanılmıştır. BrdU kültürün başlatıldığı anda (0 saatte) tüplere eklenmiştir. Kardeş kromatit değişimi (KKD) sayısının belirlenmesi amacı ile her birey için 25 metafaz değerlendirilmiş ve açık renkte boyanmış kromatit ipliğindeki koyu renkli parçalar veya koyu renkli boyanmış kromatit ipliğindeki açık renkteki parçalar sayılmıştır.

Replikasyon indeksinin belirlenmesi

Birinci (M1), ikinci (M2) ve üçüncü (M3) metafaz evresindeki toplam 100 hücre değerlendirilmiş ve replikasyon indeksi ($R\dot{I}$) = $[1x(M1) + 2x(M2) + 3x(M3)]/N$ (N = incelenen toplam hücre sayısı) formülü ile hesaplanmıştır (Schneider, Nakanishi, Lewis ve Sternberg, 1981).

Kromozomal anormalliklerin ve mitotik indeksin belirlenmesi

Daimi hale getirilen preparatlardan iyi dağılmış 100 adet metafaz ışık mikroskobu ile incelenerek kromozom anormallikler (KA) belirlenmiştir. İncelenen toplam hücre içindeki

anormal hücrelerin yüzdesi belirlenmiştir. İncelenen 1000 hücre içerisinde bölünen hücre sayısının toplam hücre sayısına oranı yüzde cinsinden hesaplanarak mitotik indeks (MI) hesaplanmıştır.

3.4. Komet Testi

Kan örneklerinden öncelikle lenfosit izolasyonu yapılmıştır. 2004 yılında Hininger ve arkadaşlarının kullandığı metotta bazı değişiklikler yapılarak izole lenfositler -20°C 'de saklanmıştır. Bu amaçla alınan kan örneklerinin $100\ \mu\text{l}$ ' si $1000\ \mu\text{l}$ PBS'de seyreltilmiş ve 10 dk buz içerisinde bekletilmiştir. Bu karışıma lenfosit izole etmek için kullanılan biocoll ($100\ \mu\text{L}$) ilave edilmiştir. Biocoll ependorf tüpünün dipe yakın kısmına yavaş yavaş aktarılmıştır. Daha sonra tüpler $+4^{\circ}\text{C}$ 'de $1060\ \text{rpm}$ 'de 3 dk santrüfjü edilmiştir. Santrüfjü sonrası tekrar buz içerisine konulup tüpün ortasında oluşan bulutsu tabaka alınarak lenfosit izolasyonu yapılmıştır. İzole edilen lenfositlerin üzerine daha sonra 1/1 oranında uygulama maddesi (9:1 RPMI/fetal sığır serumu (FBS) + 9:1dimetil sülfoksit (DMSO)) ilave edilip süspanse edilerek örnekler -20°C 'ye kaldırılmıştır. Örnekler -20°C 'de ortalama 45 gün saklanmıştır (Hininger ve ark., 2004).

Komet testi 1988 yılında Sing ve arkadaşlarının kullandıkları metotta bazı değişiklikler yapılarak gerçekleştirilmiştir. -20°C 'de saklanan örnekler oda sıcaklığına alınmış ve çözünmesi beklenmiştir. Çözünmenin ardından lenfositler $3000\ \text{rpm}$ 'de 5 dk santrüfjü edilmiş ve ependorf tüpünün üstünde kalan sıvı kısmı uzaklaştırılmıştır. % 4'lük tripan blue ile $10\ \mu\text{L}$ lenfosit 1:1 oranında karıştırılarak preparat hazırlanıp hücre canlılığına bakılmıştır. Canlılık oranının % 85-94 olduğu trypan blue ile tespit edilmesi üzerine komet testine devam edilmiştir. Lenfositler üzerine $100\ \mu\text{L}$ PBS ilave edilmiş, süspanse edilerek homojen hale getirilmiştir. Daha sonra $10\ \text{mL}$ distile suda $0,065\ \text{g}$ düşük erime ısılı agar LMA (low melting agar) hazırlanmış ve eritilerek homojen hale gelmesi sağlanmıştır. Düşük erime ısılı agarın $150\ \mu\text{L}$ 'si lenfositler ile karıştırılarak daha önceden yüksek erime ısılı agar ile kaplı lamalara $175\ \mu\text{L}$ olarak damlatılmıştır. Bu sayede lenfositlerin sandaviç modeli gibi iki agarın arasına gömülmesi sağlanmıştır. Lamelle kapatılan preparatlar $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 20-25 dk bekletilmiştir. Sürenin dolmasını takiben preparatlar buzdolabından çıkarılıp lamaların üzerinde yer alan lameller kaldırılmıştır. 1 saat $+4^{\circ}\text{C}$ 'de pH'sı 10'a ayarlanan lizing solüsyonu bulunan ($2,5\ \text{M NaCl}$, $100\ \text{mM EDTA}$, $10\ \text{mM Tris}$) şalelerin içinde bekletilmiştir. Daha sonra preparatlar elektroforez tamponu ($\text{pH}=13$) bulunan tankta 20 dk bekletilmiştir. Preparatlar sürenin

dolmasından sonra, 25 V, 300 mA’da 20 dk elektroforez işlemine tabi tutulmuştur. Elektroforez sonrası +4°C nötralizasyon tamponunda (0,4 M Tris, pH=7,5) 5 dk bekletilmiştir. 2 kez nötralizasyon işleminin tekrar edilmesinin ardından preparatlar etidyum bromid (50 µL) ile boyanmıştır.

Lenfosit sayımı ve değerlendirilmesi

Komet testi sonuçlarının değerlendirilmesi amacı ile her bir gönüllü için hazırlanan preparatlardan toplam 200 lenfosit incelenmiştir. Bu amaçla preparatlar floresan mikroskopta (546 nm eksitasyon ve 590 nm bariyer filtreli) 400x büyütmede “CometAssay IV, Perceptive Instruments Ltd., UK” analiz programı kullanılarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar kuyruk uzunluğu, % kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti cinsinden istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

3.5. RT qPCR Testi

Çalışmanın RT-qPCR kısmı Qiagen test teknikleri kullanılarak hizmet alımı yolu ile gerçekleştirilmiş, aşağıda açıklanan şekilde RNA izolasyonu ve RT-qPCR yapılmıştır (Qiagen, 2022). RNA izolasyon kiti Çizelge 3.4’de verilmiştir.

Çizelge 3.4. RNA izolasyonu kiti içeriği

Katalog no:	52304
Preparations per. Kit	50 adet
QIAamp Spin Columns (clear)	50 adet
QIAshredder Spin Columns (lila)	50 adet
Tüp (1.5 mL)	50 adet
Tüp (2 mL)	200 adet
Tampon EL	5x 120 mL
Tampon RLT	45 mL
Tampon RWI	45 mL
Tampon RPE	11 mL
Su (RNaz negatif)	10 mL

RNA izolasyonu öncesinde Tampon RPE konsantre olarak bulunması sebebi ile kullanmadan önce 4 kat etanol (%96-100) eklenerek dilüe edilmiştir. Tampon RLT içerisinde oluşan presipitatlar 37°C’de ısıtılarak çözülmüştür. 1 mL RLT içerisine 10 µL betamerkaptoetanol (14,3 M, β-ME) eklenmiştir. İzolasyona alınacak toplam lökosit sayısı

5×10^7 olacak şekilde kan miktarı ayarlanmıştır. RNA izole edilecek kan numune örnekleri EDTA'lı kan alma tüplerine alınmış ve gönüllülerden alındığı gün RNA izolasyonu yapılmıştır.

RNA izolasyonu

Çizelge 3.5. Lökosit sayısı ve kan miktarı

Tampon RLT- β -ME (μ L)	Kan Miktarı (mL)	Lökosit Sayısı
350	$\leq 0,5$	$\leq 2 \times 10^6$
600	0,5 – 1,5	$2 \times 10^6 - 1 \times 10^7$

Bir hacim periferik kan üzerine 5 hacim Tampon EL eklenmiş ve $+4^\circ\text{C}$ 'de 20 dakika bekletilmiştir. Arada birkaç kez kısaca vorteks edilerek karıştırılmıştır. Daha sonra 400 g'de 4°C 'de 15 dk santrüfjüj edilerek süpernatant uzaklaştırılmıştır (Pellet beyaz küreleri içerir). Süpernatantın uzaklaştırılmasının ardından başlangıçta kullanılan kan miktarının 2 hacim katı kadar Tampon EL eklenmiş ve vorteks edilerek hücrelerin çözülmesi sağlanmıştır. Daha sonra da $+4^\circ\text{C}$ 'de buzdolabında bekletilmiş ve arada birkaç kez vorteks edilerek karıştırılmıştır. 400 g'de 10 dk, 4°C 'de karışım santrüfjüj edilerek süpernatant tamamen alınmıştır. Kurutma kağıdına ters çevrilip, pelletin akmadığından emin olacak şekilde kurulanmıştır. Çökelen beyaz kürelerin üzerinde kalan sıvı, cam pipetle toplanarak tamamen uzaklaştırılmıştır.

Tampon RLT-Betamercaproethanol karışımından Çizelge 3.5'de yer alan oranlara göre ilave edilerek vorteks ile karıştırılmıştır. Oluşan lizat QIAshredder (lila) kolona yüklenmiş ve 3 dk 10 400 g'de santrüfjüj edilmiştir. Daha sonra lizata toplam hacim 600 μ L olacak şekilde Tampon RLT eklenerek yeni bir QIAshredder kolona yüklenmiştir. Santrüfjüj sonrası QIAshredder kolon atılmıştır. Alt tüpte kalan lizat üzerine Tampon RLT miktarı kadar (350/600 μ L) 70% EtOH eklenmiş ve pipetle iyice karıştırılmıştır. Presipitat oluştu ise, bu da kolona yüklenmiştir. Daha sonra örnekler, QIAamp (beyaz) spin kolonun ortasına dikkatlice yüklenerek, 1 dk. 8000 g'de santrüfjüj edilmiştir. 700 μ L Tampon RWI eklenip 1 dk tekrar santrüfjüj edilmiştir. Santrüfjüj sonrasında 500 μ L Tampon RPE eklenerek 3 dakika (20.000 g) santrüfjüj edilmiştir. Kolon yeni bir tüpe (2 mL) alınarak 1 dk. santrüfjüj edilerek etanol uzaklaştırılmıştır. Daha sonra QIAamp spin kolon ependorf tüpe aktarılarak RNaz içermeyen su (30-50 μ L) kolonun ortasına gelecek şekilde ilave edilmiş ve 1 dk 10 000

rpm’de santrüfjü edilmiştir. Santrüfjü işlemi sonrasında kolon atılmış ve RNA -80°C’ye kaldırılarak çalışma gününe kadar muhafaza edilmiştir.

Çizelge 3.6’de miktarları belirtilen karışıma göre steril bir PCR tüpünde her RNA örneği için genomik DNA eliminasyon karışımı hazırlanmış, pipetlenerek yavaşça karıştırılmış ve kısa bir süre santrüfjü edilmiştir.

Çizelge 3.6. Genomik DNA eliminasyon kiti

Bileşenler	Miktar
RNA	25 ng-5 µL
Tampon GE	2 µL
Su (RNaz negatif)	değişken
Toplam hacim	10 µL

Genomik DNA izolasyon karışımı 42°C’de 5 dakika inkübe edilmiş ve en az 1 dakika buz üzerinde bekletilmiştir. Daha sonra ters transkripsiyon karışımı aşağıda yer alan Çizelge 3.7’a göre hazırlanmıştır.

Çizelge 3.7. Revers transkripsiyon karışımı

Bileşenler	1 reaksiyon için hacim	2 reaksiyon için hacim	3 reaksiyon için hacim
5x Tampon BC3	4 µL	8 µL	12 µL
Kontrol P2	1 µL	2 µL	3 µL
RE3 Ters Transkriptaz Karışımı	2 µL	4 µL	6 µL
Su (RNaz negatif)	3 µL	6 µL	9 µL
Toplam hacim	10 µL	20 µL	30 µL

Genomik DNA izolasyon karışımı içeren her tüpe 10 µL revers transkripsiyon karışımı eklenmiş ve karışım yavaşça pipetaj yapılarak homojen hale getirilmiştir. Karışım 15 dakika 42°C’de, 95°C’de 5 dakika inkübe edilerek reaksiyon durdurulmuştur. Daha sonra aşağıda yer alan protokole göre Rotor-Gen Q cihazında RT-qPCR gerçekleştirilmiştir. 5 mL tüpe Çizelge 3.8’a göre PCR bileşen karışımı hazırlanmış, santrüfjü edilmiş ve 20 µL PCR karışımı Rotor-Disc kuyulara dağıtılmıştır. Rotor disk ısı mühürleyici kullanarak disk, rotor disk ısı yalıtım filmi ile dikkatlice ve sıkıca kapatılarak Çizelge 3.9.’a göre RT-qPCR gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3.8. İlk reaksiyon için PCR bileşen karışımı

Bileşenler	Hacim
RT ² SYBR Green Mastermix	12,5 µL
cDNA sentez reaksiyonu	1 µL
RT ² qPCR primer test (10 µM stock)	1 µL
Su (RNaz negatif)	10,5 µL
Total hacim	25 µL

Çizelge 3.9. RT-qPCR döngü koşulları

Döngü sayısı	Süre	Sıcaklık	
1	10 dk	95°C	DNA TaqPolimeraz bu ısıtma adımı ile aktive edilir.
40	15 s 30 s	95°C 60°C	Gen ifade verileri floreasan yardımı ile toplanır.

RT-qPCR sonuçlarının değerlendirilmesi

RT-qPCR sonuçlarının değerlendirilmesi İstatistik veri analizi; “Qiagen Geneglobe (Qiagen, Hilden, Almanya) analiz sistemi kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen sonuçlarda $2^{-\Delta\Delta C_t}$ verilerine göre kontrol grubu ile kıyaslanarak istatistiksel olarak anlamlılık belirlenmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

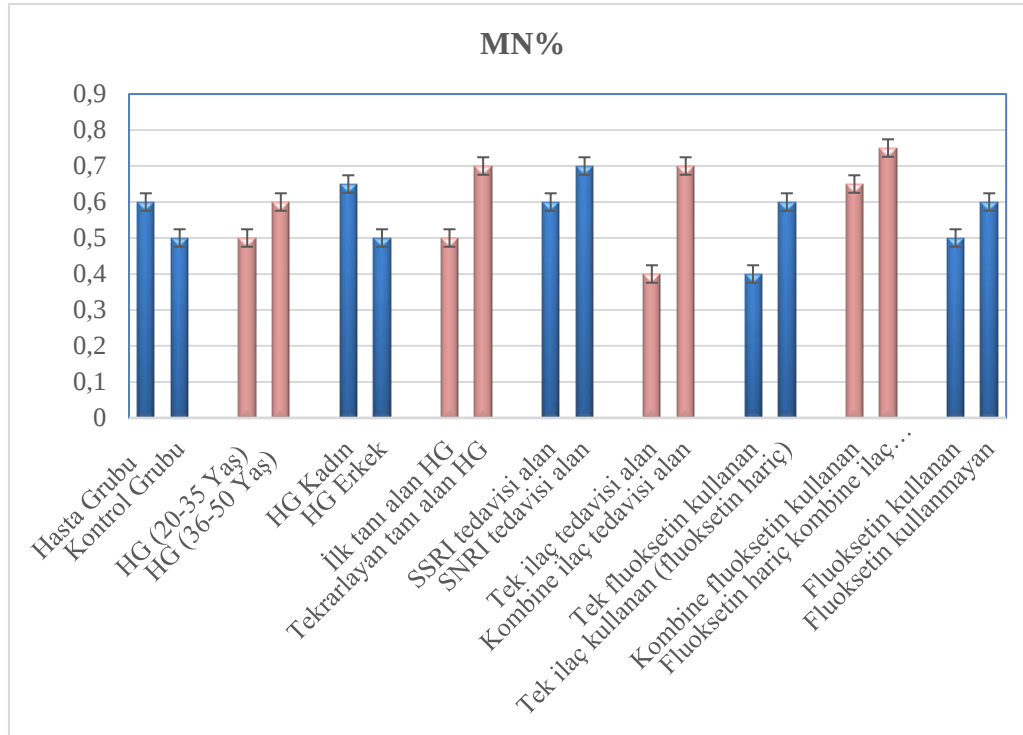
4.1. Mikronükleus Testi Sonuçları

Yapılan inceleme sonucunda tedavi gören 47 hasta ve 28 sağlıklı (kontrol grubu) olmak üzere toplam 75 gönüllünün her birinden elde edilen preparatlarda MN frekansında kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı (Çizelge 4.1, Şekil 4.1) bulunmuştur. Nükleer bölünme indeksi sonuçlarında da anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (Çizelge 4.2). Ayrıca hasta grubunda yaş, cinsiyet, ilk veya tekrarlayan tanı, SNRI veya SSRI kullanımı, kombine tedavi veya monoterapi ve fluoksetin kullanımı gibi faktörlerin MN sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa neden olmadığı bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen çalışma sonucunda fluoksetin kullanmayan hastalardaki MN frekansının fluoksetin kullanan hastalara oranla daha yüksek olduğu, benzer şekilde tek ilaç kullanan hastalardaki MN frekansının tek fluoksetin kullanan hastalardan daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca kombine ilaç kullanan hastalardaki MN frekansı tek ilaç kullanan hastalardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. SNRI kullanan hastalarda ise SSRI kullananlara oranla MN frekansının bir miktar arttığı bulunmuştur ama bu fark anlamlı değildir. İlaveten tekrarlayan tanı alan hasta grubundaki MN frekansı ilk tanı alan hasta grubundan daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızda rastlanılan mikronükleuslara ait örnekler Resim 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol gruplarına ait MN frekansları

Grup	N	BN hücreler içinde mikronükleus frekansları			MN±SH(%)	Medyan	P
		MN1	MN2	MN3			
Hasta Grubu (HG)	47	256	20	3	0,66±0,06	0,60	0,216
Kontrol Grubu	28	126	13	3	0,53±0,04	0,50	
HG (20-35 Yaş)	16	79	5		0,55±0,07	0,50	0,57
HG (36-50 Yaş)	31	177	15	3	0,69±0,09	0,60	
HG Kadın	32	191	13	3	0,7±0,08	0,65	0,258
HG Erkek	15	65	7		0,51±0,08	0,50	
İlk tanı alan HG	29	148	10		0,57±0,05	0,50	0,191
Tekrarlayan tanı alan HG	18	108	10		0,79±0,14	0,70	
SSRI tedavisi alan	36	182	11	1	0,59±0,05	0,60	0,363
SNRI tedavisi alan	9	62	8	2	0,93±0,25	0,70	
Tek ilaç tedavisi alan	15	140	6	3	0,59±0,07	0,40	0,133
Kombine ilaç tedavisi alan	32	116	14		0,74±0,11	0,70	
Tek fluoksetin kullanan	7	30	1	1	0,5±0,17	0,40	0,219
Tek ilaç kullanan (fluoksetin hariç)	20	110	5	2	0,63±0,08	0,60	
Kombine fluoksetin kullanan	8	36	4		0,63±0,09	0,65	0,473
Fluoksetin hariç kombine ilaç kullanan	12	80	10		0,82±0,17	0,75	
Fluoksetin kullanan	15	66	5	1	0,57±0,09	0,50	0,31
Fluoksetin kullanmayan	32	190	15	2	0,7±0,08	0,60	

Kısaltmalar; N: Gönüllü sayısı; BN: Binükleat; HG: Hasta grubu

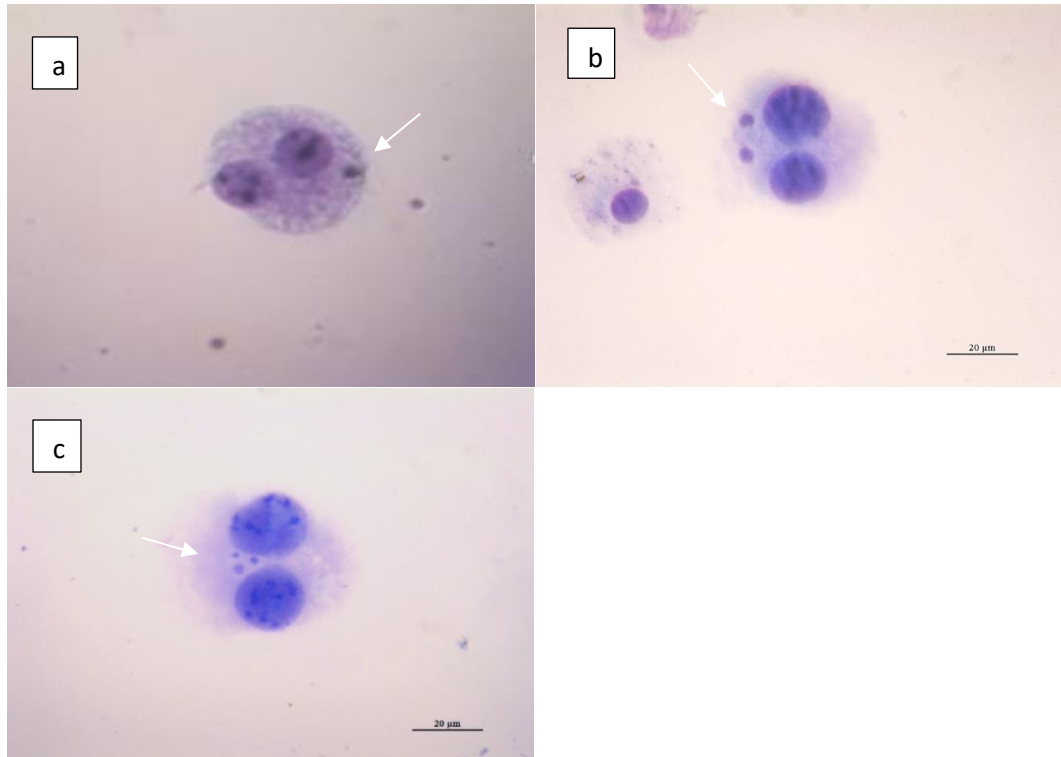


Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubuna ait MN frekansları

Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol gruplarına ait nükleer bölünme indeksleri (NBİ)

Grup	N	N1	N2	N3	Medyan	NBİ ± SH	P
Hasta Grubu (HG)	47	13768	7938	1794	1,48	1,49±0,02	0,051
Kontrol Grubu	28	9018	4272	710	1,43	1,43±0,02	
HG (20-35 Yaş)	16	4591	2738	671	1,53	1,52±0,03	0,406
HG (36-50 Yaş)	31	9177	5200	1123	1,47	1,49±0,03	
HG Kadın	32	9460	5360	1180	1,46	1,48±0,02	0,48
HG Erkek	15	4308	2578	614	1,54	1,51±0,02	
İlk tanı alan HG	29	8341	4898	1261	1,51	1,51±0,03	0,118
Tekrarlayan tanı alan HG	18	5427	3040	533	1,44	1,46±0,02	
SSRI tedavisi alan	36	10434	6101	1465	1,49	1,50±0,02	0,266
SNRI tedavisi alan	9	2739	1494	267	1,40	1,45±0,04	
Tek ilaç tedavisi alan	27	7869	4571	1060	1,47	1,50±0,03	0,737
Kombine ilaç tedavisi alan	20	5899	3367	734	1,49	1,48±0,01	
Tek fluoksetin kullanan	7	1968	1271	261	1,47	1,51±0,05	0,72
Tek ilaç kullanan (fluoksetin hariç)	20	5901	3300	799	1,46	1,49±0,03	
Kombine fluoksetin kullanan	8	2313	1363	324	1,56	1,50±0,04	0,527
Fluoksetin hariç kombine ilaç kullanan	12	3586	2004	410	1,46	1,47±0,03	
Fluoksetin kullanan	15	4281	2634	585	1,54	1,51±0,03	0,438
Fluoksetin kullanmayan	32	9487	5304	1209	1,46	1,48±0,02	

Kısaltmalar; N: Gönüllü sayısı; N1: Tek çekirdekli hücre sayısı; N2: İki çekirdekli hücre sayısı; N3: Üç-dört çekirdekli hücre sayısı HG: Hasta grubu.



Resim 4.1. Binükleat hücrelerde görülen mikronükleus örnekleri a) Tek mikronükleuslu binükleat hücre, b) İki mikronükleuslu binükleat hücre, c) Üç mikronükleuslu binükleat hücre.

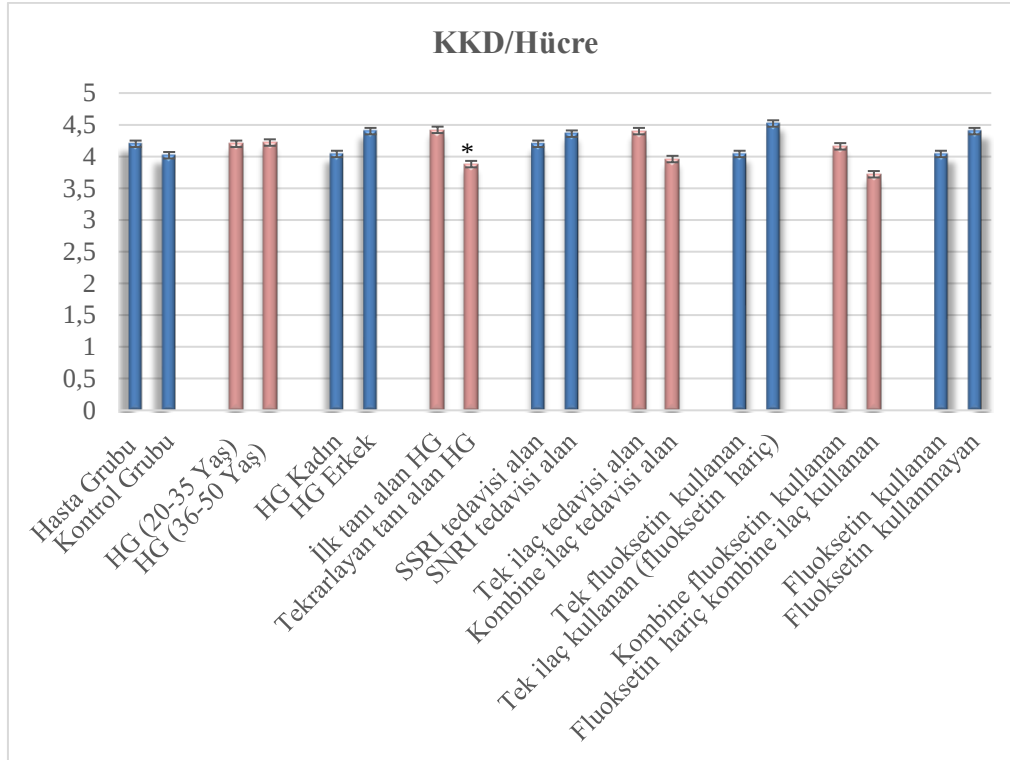
4.2. Kardeş Kromatid Değişimi Test Sonuçları

Çalışmada kullanılan bir diğer genotoksite testi olan kardeş kromatid değişimi testi sonuçları Çizelge 4.3’de, replikasyon indeksi (Rİ) sonuçları ise Çizelge 4.4’de verilmiştir. Elde edilen veriler, kontrol grubu ile tedavi görenler arasında KKD sıklığında (Şekil 4.2) ve Rİ sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Hasta grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde yaş (20-35 yaş, 36-50 yaş), kadın-erkek, fluoksetin kullanımından KKD sayısının etkilenmediği bulunmuştur. SSRI ve SNRI kullanan hastalarda hücre başına düşen KKD sayısının benzer olduğu bulunmuştur. Tek ilaç tedavisi alan hasta grubu ile kombine ilaç tedavisi alan hasta grubu kıyaslandığında tek ilaç tedavisi alan hastalarda KKD sayısının daha yüksek olduğu bulunmuş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hasta grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde elde edilen bu sonuçların aksine ilk tanı alan hasta grubu tekrarlayan tanı alan hastalar ile kıyaslandığında KKD sayısı ilk tanı alan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede fazladır ($p=0,008$). Çalışmamızda rastlanılan KKD’lerine ait örnek Resim 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol gruplarına ait KKD frekansları.

Grup	N	KKD/Hücre $\pm$ SH	Medyan	Min-Mak	P*
Hasta Grubu (HG)	45	4,44 $\pm$ 0,17	4,20	2,20-8,0	0,34
Kontrol Grubu	26	4,24 $\pm$ 0,23	4,02	2,44-7,92	
HG (20-35 Yaş)	15	4,56 $\pm$ 0,30	4,20	2,84-6,80	0,763
HG (36-50 Yaş)	30	4,38 $\pm$ 0,21	4,22	2,20-8,0	
HG Kadın	31	4,21 $\pm$ 0,17	4,04	2,20-6,80	0,10
HG Erkek	14	4,94 $\pm$ 0,38	4,40	3,36-8,0	
İlk tanı alan HG	28	4,75 $\pm$ 0,24	4,42	2,20-8	0,008*
Tekrarlayan tanı alan HG	17	3,94 $\pm$ 0,15	3,88	3,0-5,56	
SSRI tedavisi alan	35	4,48 $\pm$ 0,2	4,20	2,84-8	0,702
SNRI tedavisi alan	8	4,47 $\pm$ 0,26	4,36	3,68-5,56	
Tek ilaç tedavisi alan	26	4,57 $\pm$ 0,21	4,40	3-8	0,164
Kombine ilaç tedavisi alan	19	4,26 $\pm$ 0,29	3,96	2,2-7,24	
Tek fluoksetin kullanan	7	4,27 $\pm$ 0,44	4,04	3,36-6,8	0,209
Tek ilaç kullanan (fluoksetin hariç)	19	4,68 $\pm$ 0,24	4,52	3-8	0,429
Kombine fluoksetin kullanan	8	4,14 $\pm$ 0,13	4,16	3,56-4,64	0,442
Fluoksetin hariç kombine ilaç kullanan	11	4,35 $\pm$ 0,5	3,72	2,20-7,24	
Fluoksetin kullanan	15	4,20 $\pm$ 0,21	4,04	3,36-6,80	0,329
Fluoksetin kullanmayan	30	4,56 $\pm$ 0,23	4,40	2,20-8,0	

*İstatistiksel olarak kontrole kıyasla anlamlı $p<0,05$ (Mann Whitney U Test)



*İstatiksel olarak kontrole kıyasla anlamlı $p < 0,05$ (Mann Whitney U Test)

Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubuna ait KKD frekansları

Çizelge 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının M1, M2, M3 ve Rİ değerleri.

Grup	N	M1	M2	M3	RI $\pm$ SH	Medyan	P*
Hasta Grubu (HG)	45	1334	2602	564	1,83 $\pm$ 0,02	1,77	0,31
Kontrol Grubu	26	722	1604	274	1,81 $\pm$ 0,04	1,81	
HG (20-35 Yaş)	15	396	910	194	1,87 $\pm$ 0,07	1,78	0,515
HG (36-50 Yaş)	30	938	1692	370	1,81 $\pm$ 0,05	1,77	
HG Kadın	31	855	1863	382	1,85 $\pm$ 0,04	1,77	0,598
HG Erkek	14	479	739	182	1,79 $\pm$ 0,08	1,78	
İlk tanı alan HG	28	825	1538	437	1,86 $\pm$ 0,06	1,79	0,426
Tekrarlayan tanı alan HG	17	509	1064	127	1,78 $\pm$ 0,03	1,77	
SSRI tedavisi alan	35	1055	1993	452	1,83 $\pm$ 0,05	1,76	0,702
SNRI tedavisi alan	8	240	477	83	1,80 $\pm$ 0,05	1,81	
Tek ilaç tedavisi alan	26	719	1457	424	1,89 $\pm$ 0,06	1,84	0,098
Kombine ilaç tedavisi alan	19	615	1145	140	1,75 $\pm$ 0,04	1,76	
Tek fluoksetin kullanan	7	175	451	74	1,86 $\pm$ 0,09	1,79	0,715
Tek ilaç kullanan (fluoksetin hariç)	19	544	1006	350	1,9 $\pm$ 0,07	1,88	
Kombine fluoksetin kullanan	8	232	525	43	1,76 $\pm$ 0,02	1,75	0,657
Fluoksetin hariç kombine ilaç kullanan	11	383	620	97	1,74 $\pm$ 0,07	1,76	
Fluoksetin kullanan	15	407	976	117	1,81 $\pm$ 0,04	1,76	0,736
Fluoksetin kullanmayan	30	927	1626	447	1,84 $\pm$ 0,05	1,78	



Resim 4.2. Kardeş kromatit değişimi örneği

4.3. Kromozomal Anormallik Testi Sonuçları

Çalışmada kullanılan üçüncü test olan KA testi sonuçlarına göre, tedavi gören hasta grubunda kontrole göre KA frekansında anlamlı bir artış olduğu ($p= 0,011$) (Çizelge 4.5) belirlenmiştir. Ancak tedavi gören hasta grubu kendi içerisinde mukayese edildiğinde hücre başına düşen KA sayısının yaş (20-35 yaş, 36-50 yaş), kadın-erkek, ilk tanı-tekrarlayan tanı, tek ilaç kullanımı-kombine ilaç kullanımı ve fluoksetin kullanımından etkilenmediği bulunmuştur. Ayrıca SNRI alan hasta grubunda anormallik sayısı SSRI tedavisi alan hasta grubuna kıyasla fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (Çizelge 4.5, Şekil 4.3).

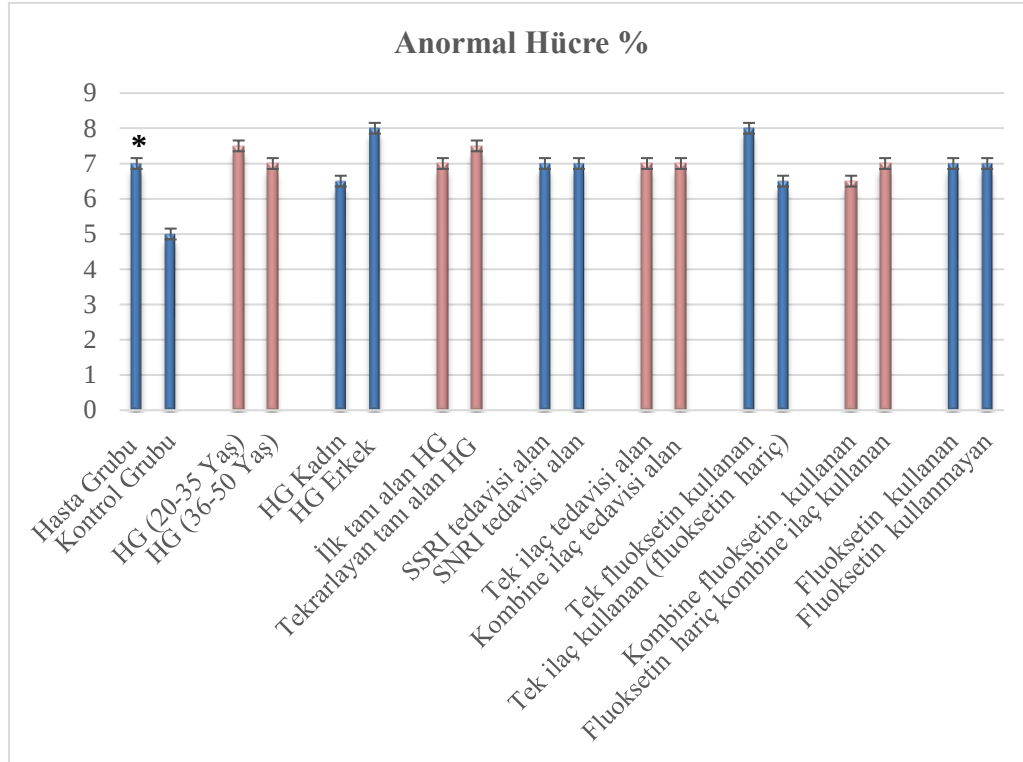
Yapılan araştırmada kromozomal anormalliklerden kardeş kromatitlerde birleşme, poliploidi, kromatit kırığı, kromozom kırığı ve fragmente rastlanılmıştır. Çalışmamızda rastlanılan kromozomal anormalliklere ait örnekler Resim 4.3’de verilmiştir. Tedavi gören hasta grubu hem kendi içerisinde hem de kontrol grubu ile kıyaslandığında mitotik indeksin istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermediği belirlenmiştir (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.5. Hasta ve kontrol grubuna ait KA testi sonuçları

Grup	N	Anormallikler					Anormal Hücre ±SH(%)	Medyan	KA/Hücre ±SH	Medyan	P*
		KTK	KKB	P	F	KZK					
Hasta Grubu (HG)	47	125	79	66	48	1	6,91±0,47	7	0,069±0,005	0,07	0,011*
Kontrol Grubu	28	65	44	22	20		5,07±0,46	5	0,051±0,005	0,05	
HG (20-35 Yaş)	16	46	23	27	16	1	7,19±0,82	7,5	0,072±0,008	0,08	0,549
HG (36-50 Yaş)	31	79	56	39	32		6,77±0,59	7	0,068±0,006	0,07	
HG Kadın	32	81	46	49	33	1	6,66±0,55	6,5	0,077±0,006	0,07	0,428
HG Erkek	15	44	33	17	15		7,47±0,93	8	0,075±0,009	0,08	
İlk tanı alan HG	29	64	45	45	26	1	6,31±0,5	7	0,06±0,005	0,07	0,226
Tekrarlayan tanı alan HG	18	61	34	21	22		7,89±0,91	7,5	0,08±0,009	0,08	
SSRI tedavisi alan	32	88	58	59	38	1	7±0,58	7	0,07±0,006	0,07	0,734
SNRI tedavisi alan	9	32	17	6	10		7,44±1,37	7,0	0,07±0,001	0,07	
Tek ilaç tedavisi alan	27	65	44	42	30	1	6,85±0,61	7,0	0,07±0,006	0,07	0,762
Kombine ilaç tedavisi alan	20	60	35	24	18		7±0,78	7,0	0,07±0,008	0,07	
Tek fluoksetin	7	18	14	12	8		7,57±1,04	8,0	0,07±0,01	0,08	0,24
Tek ilaç kullanan (fluoksetin hariç)	20	47	30	30	22	1	6,6±0,74	6,5	0,07±0,007	0,065	
Kombine fluoksetin kullanan	8	21	13	11	11		7±1,54	6,5	0,07±0,02	0,07	0,79
Fluoksetin hariç kombine ilaç kullanan	12	39	22	13	7		6,92±0,79	7,0	0,07±0,008	0,07	
Fluoksetin kullanan	15	39	27	23	19		7,27±0,92	7,0	0,07±0,009	0,07	0,59
Fluoksetin kullanmayan	32	86	52	43	29	1	6,72±0,54	7,0	0,07±0,005	0,07	

*İstatiksel olarak kontrole kıyasla anlamlı fark $p<0,05$ (Mann Whitney U Test)

Kısaltmalar; N: Gönüllü sayısı; KTK: Kromatit kırığı; KKB: Kardeş kromatitlerde birleşme; P: Poliploidi; KZK: Kromozom kırığı; SH: Standart hata.

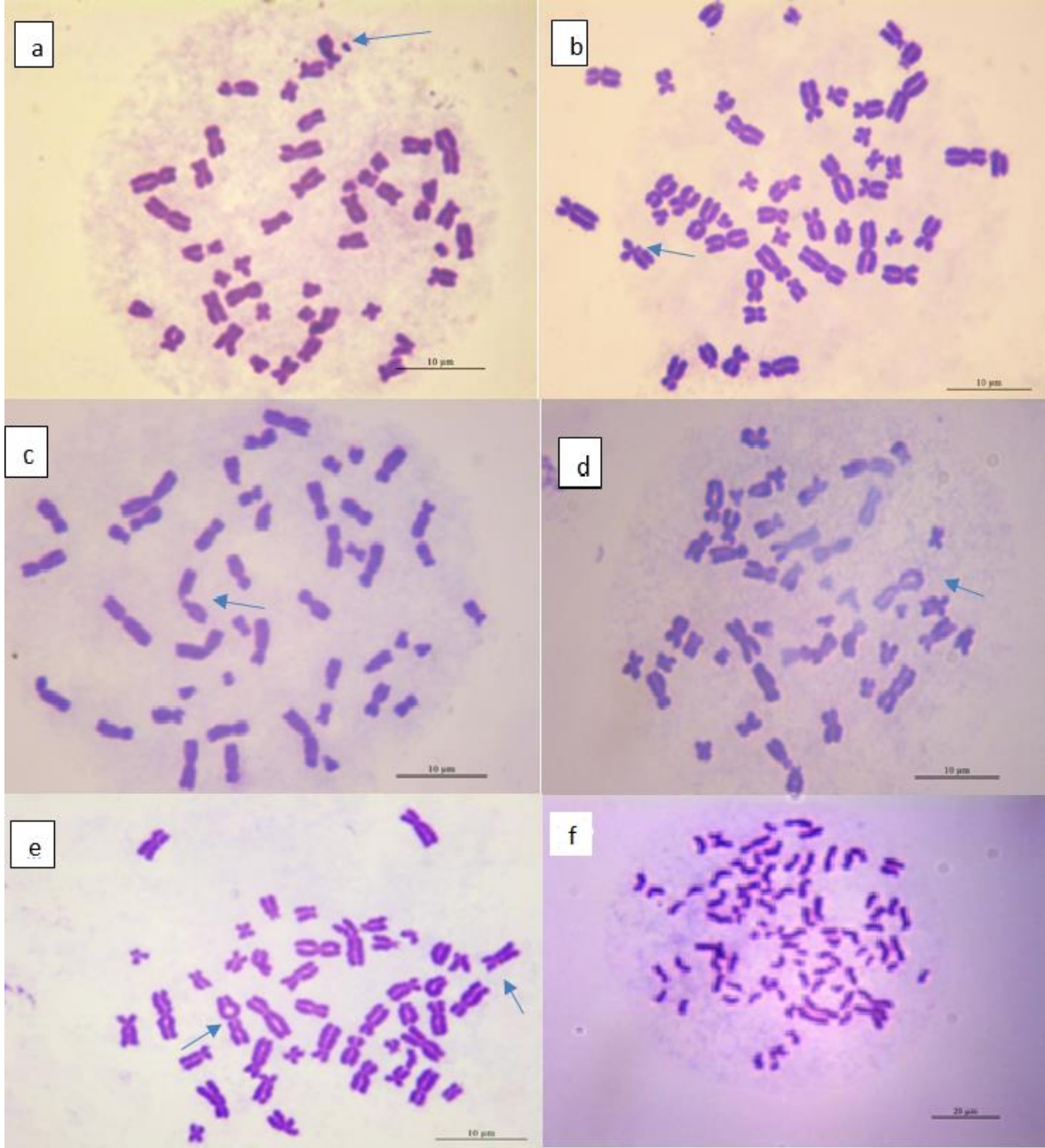


*İstatiksel olarak kontrole kıyasla anlamlı fark $p < 0,05$

Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubuna ait hücre başına düşen anormallik sayısı

Çizelge 4.6. Hasta ve kontrol grubu mitotik indeks (Mİ) değerleri

Grup	N	Mİ ±SH	Medyan	P
Hasta Grubu (HG)	47	4,31±0,20	4,20	0,66
Kontrol Grubu	28	4,94±0,27	4,90	
HG (20-35 Yaş)	16	4,29±0,22	4,35	0,93
HG (36-50 Yaş)	31	4,33±0,29	4,10	
HG Kadın	32	4,28±0,25	4,10	0,81
HG Erkek	15	4,39±0,35	4,50	
İlk tanı alan HG	29	4,52±0,27	4,50	0,19
Tekrarlayan tanı alan HG	18	3,98±0,3	4,05	
SSRI tedavisi alan	36	4,35±0,25	4,15	0,46
SNRI tedavisi alan	9	3,96±0,5	3,80	
Tek ilaç tedavisi alan	27	4,19±0,30	4,10	0,45
Kombine ilaç tedavisi alan	20	4,49±0,24	4,40	
Tek fluoksetin kullanan	7	4,16±0,70	3,80	0,10
Tek ilaç kullanan (fluoksetin hariç)	20	4,2±0,34	4,20	
Kombine fluoksetin kullanan	8	4,58±0,39	4,50	0,78
Fluoksetin hariç kombine ilaç kullanan	12	4,42±0,33	4,40	
Fluoksetin Kullanan Hasta	15	4,38±0,38	4,10	0,83
Fluoksetin Kullanmayan Hasta	32	4,28±0,24	4,35	

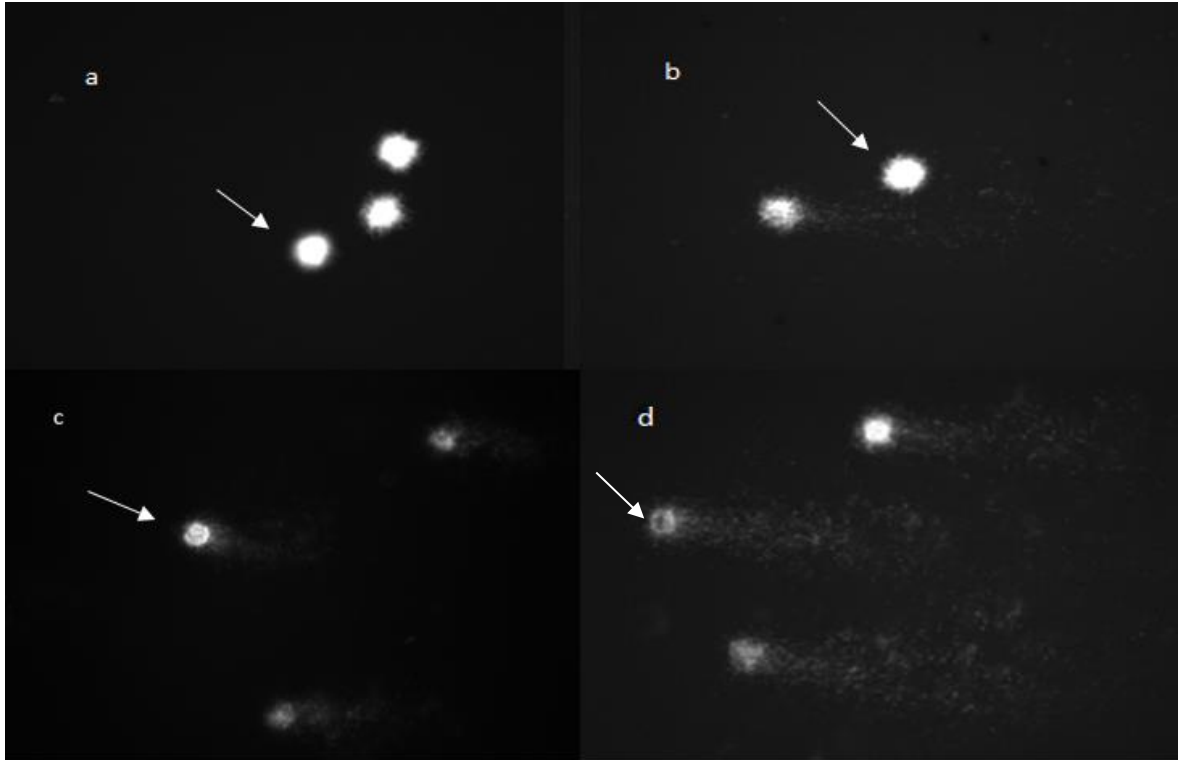


Resim 4.3. Kromozomal anormallik örnekleri a: fragment, b: kromatit kırığı, c: kromozom kırığı, d: kardeş kromatidlerde birleşme, e: kardeş kromatidlerde birleşme ve kromatit kırığı, f: poliploidi.

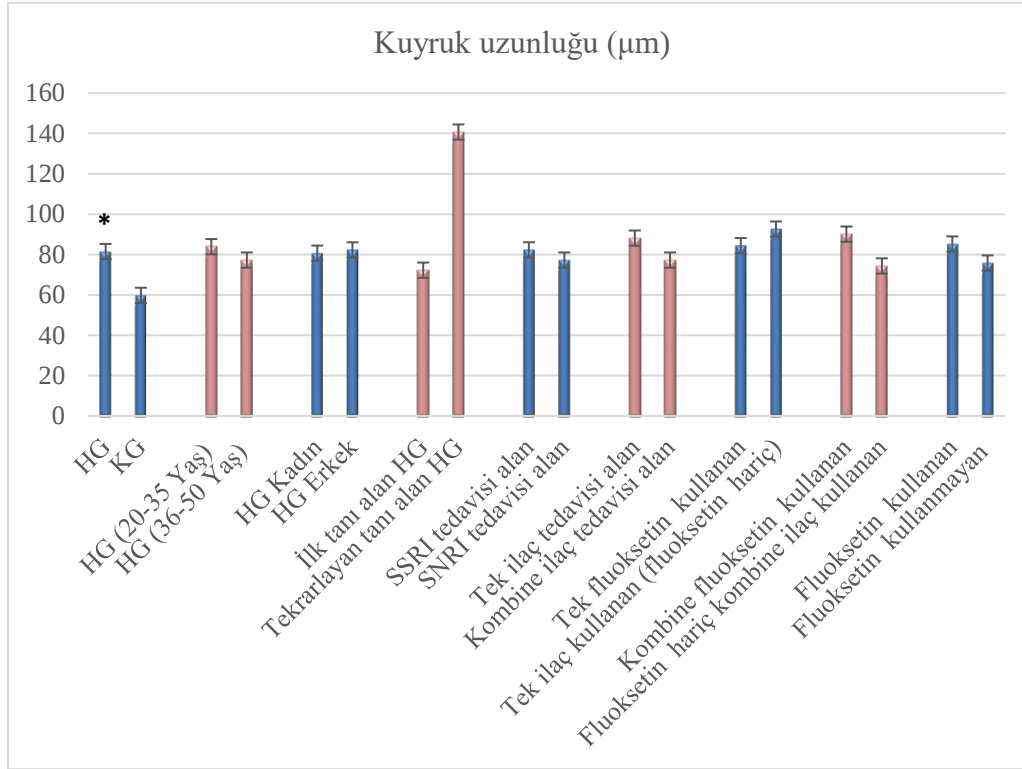
4.4. Komet Testi Sonuçları

Depresyon ve anksiyete hastalarında olası genotoksisiteyi belirlemek amacı ile çalışmada kullanılan dördüncü test komet testidir. DNA hasarı, incelenen üç parametrede de (kuyruk uzunluğu, kuyruk momentleri ve kuyruk yoğunluğu) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek ($p < 0,01$) bulunmuştur (Çizelge 4.7). Ancak hasta grubu kendi

içerisinde yaş (20-35 yaş; 36-50 yaş) ve cinsiyet özelliklerine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Benzer şekilde hasta grubunda DNA hasarı açısından ilk tanı ve tekrarlayan tanı alanlar arasında, SSRI ve SNRI tedavisi alanlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (Çizelge 4.7, Şekil 4.4). Tek ilaç kullanan hasta ve kombine ilaç kullanan hastalar karşılaştırıldığında tek ilaç kullananlarda DNA hasarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak bu fark sadece kuyruk momenti değerinde anlamlıdır ($p=0,04$) (Çizelge 4.7). Ayrıca fluoksetin kullanımı açısından komet test sonuçları değerlendirildiğinde; tek fluoksetin ve fluoksetin dışında tek ilaç tedavisi alan hastalar arasında komet parametrelerinde fark yoktur. İlaveyen fluoksetin ile beraber kombine tedavi alanlar ile fluoksetinsiz kombine tedavi alan hastalar arasında DNA hasarı açısından fark saptanmamıştır. Fluoksetin (mono+kombine) tedavisi alan ve fluoksetin almayan hastaların komet parametreleri karşılaştırıldığında da, DNA hasarı açısından fark görülmemiştir (Çizelge 4.7). Çalışmada komet testinde gözlenen DNA hasarı örnekleri Resim 4.4.'de verilmiştir.



Resim 4.4. Komet testinde görülen DNA hasarı örnekleri a) Hasarsız DNA, b) Az hasarlı DNA, c) Orta hasarlı hasarlı DNA, d) Çok hasarlı DNA.



*İstatiksel olarak kontrole kıyasla anlamlı $p < 0,05$ (Mann Whitney U Test)

Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubuna ait komet testi kuyruk uzunluğu sonuçları

Çizelge 4.7. Komet testinde hasta ve kontrol grubuna ait DNA hasar seviyeleri

Grup	N	Kuyruk uzunluğu (µm)		Kuyruk yoğunluğu (%)		Kuyruk Momenti	
		TL ± SE	Medyan	TI ± SE	Medyan	TM±SE	Medyan
Hasta Grubu (HG) Kontrol Grubu	38 28	107,40±9,46 72,04±7,51	81,45 ^a 59,74	25,72±1,58 15,86±1,80	26,18 ^a 13,43	14,55±1,37 6,23±0,93	12,36 ^a 4,32
HG (20-35 Yaş) HG (36-50 Yaş)	13 25	95,76±9,87 113,44±13,42	83,86 77,22	25,03±2,54 26,07±2,03	24,59 27,73	12,92±1,69 15,39±1,90	12,19 13,42
HG Kadın HG Erkek	27 11	102,95±10,64 118,31±20,14	80,64 82,27	25,45 ±1,89 26,36 ±3,00	27,16 25,20	14,0±1,53 15,9 ± 3,00	12,40 12,19
İlk tanı alan HG Tekrarlayan tanı alan HG	21 17	89,28 ±9,65 129,77±16,21	72,21 140,66	25,37 ±2,13 26,14 ±2,41	27,73 25,20	13,04 ±1,63 16,4 ±2,30	11,98 12,40
SSRI tedavisi alan SNRI tedavisi alan	29 8	109,88±11,14 99,37 ±18,41	82,27 77,22	26,29 ±1,81 23,85 ±3,33	24,59 27,73	15,3 ±1,66 12,11 ±2,21	12,33 12,4
Tek ilaç tedavisi alan Kombine ilaç tedavisi alan	19 19	123,20 ±16,6 91,59 ±8,05	88,10 77,22	28,40 ±2,57 23,03 ±1,67	30,82 23,10	17,51 ±2,29 11,59 ±1,25	14,10 ^b 11,94
Tek fluoksetin kullanan Tek ilaç kullanan (fluoksetin hariç)	6 13	129 ±35,72 120,48±18,9	84,37 92,57	31,54 ±4,87 26,96 ±3,06	35,94 28,75	22,34 ±4,75 15,28 ±2,41	24,12 13,42
Kombine fluoksetin kullanan Fluoksetin hariç kombine ilaç kullanan	8 11	102,89±14,84 83,37 ±8,57	90,09 74,31	23,55 ±2,50 22,65 ±2,34	23,84 23,09	11,09 ±1,68 11,95 ±1,84	11,30 11,94
Fluoksetin kullanan Fluoksetin kullanmayan	14 24	114,12±17,06 103,47±11,42	85,19 75,76	26,97 ±2,65 24,98 ±1,99	27,28 26,28	15,91 ±2,64 13,75 ±1,56	12,67 12,36

Mann-Whitney U test.

Komet testi için her donörden 200 lenfosit sayılmıştır.

^a Kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı $p < 0,01$ ^b Kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı $p < 0,05$

Kısaltmalar; N: Gönüllü sayısı; TL: Kuyruk uzunluğu; TI: Kuyruk yoğunluğu; TM: Kuyruk moment; HG:

Hasta grup; KG: Kontrol grup;

Fluoksetin , Tek veya kombine fluoksetin tedavisi alan grup.

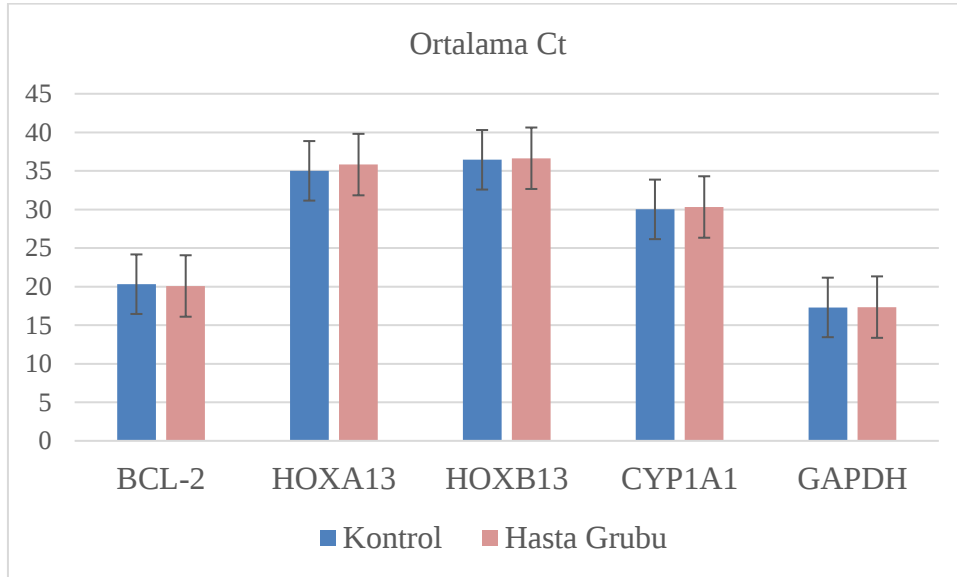
4.5. RT-qPCR Sonuçları

Çalışmamızda olası genotoksik hasarı belirlemek amacı ile kullanılan son test RT-qPCR yöntemidir. Yapılan inceleme sonucunda 21 hasta ve 18 kontrol olmak üzere toplam 39 gönüllünün her birinin *bcl-2*, *hoxa13*, *hoxb13*, *cyp1A1* genlerinin ifadesi değerlendirilmiş, GAPDH kontrol geni olarak kullanılmıştır (Çizelge 4.8–4.25, Şekil 4.5).

20-50 yaş grubu sonuçları değerlendirildiğinde tüm genlerin ifadesinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulunmuştur (Çizelge 4.8). 20-35 yaş grubunda, tedavi gören grupla hasta grubu sonuçlarının benzer olduğu belirlenmiştir. Diğer genlere kıyasla *bcl-2* gen ifadesinde bir artış olmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (Çizelge 4.9). Aynı şekilde 36-50 yaş grubunun sonuçlarının kontrol grubu verileri ile paralel olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.10). Tedavi gören hasta grubu kendi içinde yaşa göre (20-35 yaş 36-50 yaş grubu) gen ifadeleri mukayese edildiğinde *hoxa13*'ün 20-35 yaş grubunda biraz daha yüksek ifade edildiği görülmektedir. Ancak tüm gen ifadelerinde anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (Çizelge 4.11). Tedavi gören erkek hasta ve erkek kontrol grubu gen ekspresyon seviyeleri değerlendirildiğinde *hoxa13* ve *hoxb13* genlerinin tedavi görmeyen grupta hafif yüksek olduğu görülmektedir ancak bu fark anlamlı değildir (Çizelge 4.12). Çalışmamızda *bcl-2* hariç tüm gen ifade düzeylerinin tedavi gören kadın hasta ve kadın kontrol grubunda birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir. Ancak *bcl-2* gen ifadesinde tedavi gören kadınlarda kendi kontrollerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış ($p=0,004$) olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.13).

Tedavi gören hasta grubu içinde ilk kez tanı alan ve tekrarlayan tanı alan hasta gruplarının RT-qPCR sonuçları da incelenmiştir (Çizelge 4.14). Tedavi gören ilk kez tanı alan hasta grubu ve kontrol grubu RT-qPCR sonuçları ve tedavi gören tekrarlayan tanı alan hasta grubu ve kontrol grubu RT-qPCR sonuçları kendi içlerinde değerlendirildiğinde elde edilen gen ifade düzeylerinin paralel olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.15, Çizelge 4.16, sırasıyla). Tedavi gören hasta grubu içinde tek ilaç kullanan ve kombine ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları arasında fark olmadığı bulunmuştur (Çizelge 4.17). Ancak SSRI grubu ilaç kullanan ve SNRI grubu ilaç kullanan hasta grubunda *hoxb13* gen ifadesinin SNRI tedavisi alan grupta daha yüksek olduğu ($p=0,03$) diğer üç gen ifadesinin ise yakın sonuçlar verdiği tespit edilmiştir (Çizelge 4.18). Tek (kombine olmayan) SSRI grubu ilaç kullanan ve tek SNRI grubu ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları birbirine benzer şekildedir ancak

SNRI grubunda *hoxb13*'ün biraz daha fazla ifade edildiği görülmüştür (Çizelge 4.19). Fluoksetin hariç kombine ilaç kullanan ve fluoksetin ile beraber kombine ilaç kullanan hasta grubu kıyaslandığında gen ifade seviyelerinin birbirine yakın olduğu gözlenmektedir (Çizelge 4.20). Ancak sadece fluoksetin kullanan ve fluoksetin hariç tek ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları değerlendirildiğinde fluoksetin kullanan kişilerde *hoxa13* gen ifadesinin daha yüksek olduğu bu sonucunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,003$) gözlenmiştir (Çizelge 4.21). Benzer şekilde tek veya kombine fluoksetin kullanımının fluoksetin hariç tekli veya kombine ilaç kullanımına göre *hoxa13* gen ifade düzeyini istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0,04$) artırdığı bulunmuştur (Çizelge 4.22). Kombine ilaç kullanmayan ve sağlıklı kontrol grubu RT-qPCR sonuçlarının tüm gen gruplarında benzer olduğu tespit edilmiştir. Ancak kombine ilaç kullanan ve sağlıklı kontrol grubu RT-qPCR sonuçları kıyaslandığında *bcl-2* seviyesinin kombine ilaç kullananlarda daha az ifade edildiği ($p=0,028$) belirlenmiştir (Çizelge 4.23, Çizelge 4.24, sırasıyla). Tedavi gören kadın hasta grubu ve tedavi gören erkek hasta grubunda gen ifadelerinde anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (Çizelge 4.25). Ayrıca elde edilen veriler yaş, cinsiyet, ilk tanı-tekrarlayan tanı olma durumu, tedavide kullanılan ilaçlara ve fluoksetin kullanımına göre tablolar özetlenerek verilmiştir (Çizelge 4.26 - Çizelge 4.30).



Şekil 4.5. 20-50 yaş hasta ve kontrol grubuna ait ortalama eşik döngü (Ct) değerleri

Çizelge 4.8. 20-50 yaş arası tedavi gören hastaların ve kontrol gruplarının RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		S. Sapma		2 ^{Δ(-Avg.(Delta(Ct)))}		*Kat Değişimi	P
		Kontrol (n=18)	Tedavi Gören (n=21)	Kontrol	Tedavi Gören	Kontrol	Tedavi Gören	Kontrol	Tedavi Gören	Kontrol	Tedavi Gören		
1	BCL-2	20,31	20,08	0,433	0,414	3,1	3,08	0,449	0,343	0,124520	0,118257	1,20	0,06
2	HOXA13	35,01	35,82	3,294	2,199	17,71	17,28	3,514	2,430	0,000005	0,000006	0,58	0,21
3	HOXB13	36,44	36,64	2,688	2,488	19,14	18,98	2,850	2,554	0,000002	0,000002	0,89	0,87
4	CYP1A1	30,01	30,32	1,347	0,914	12,70	12,26	1,533	0,930	0,000150	0,000204	0,82	0,22
5	GAPDH	17,30	17,34	0,416	0,447	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

* Kat değişimi kontrol ile kıyaslandığında

Çizelge 4.9. 20-35 yaş arası tedavi gören hastaların ve kontrol gruplarının RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		S. Sapma		2 ^{Δ(Avg.(Delta(Ct)))}		*Kat Değişimi	P
		Kontrol (n=8)	Tedavi Gören (n=8)	Kontrol	Tedavi Gören	Kontrol	Tedavi Gören	Kontrol	Tedavi Gören	Kontrol	Tedavi Gören		
1	BCL-2	20,22	20,27	0,517	0,384	3,04	2,85	0,366	0,465	0,121582	0,139178	1,14	0,31
2	HOXA13	36,57	35,50	1,903	2,109	19,39	18,08	2,028	2,300	0,000001	0,000004	2,47	0,19
3	HOXB13	37,99	37,67	0,039	0,616	20,81	20,25	0,386	0,759	0,000001	0,000001	1,47	0,09
4	CYP1A1	30,49	30,18	0,608	0,693	13,31	12,76	0,746	0,653	0,000098	0,000145	1,47	0,13
5	GAPDH	17,18	17,42	0,372	0,390	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

* Kat değişimi kontrol ile kıyaslandığında

Çizelge 4.10. 36-50 yaş arası tedavi gören hastaların ve kontrol gruplarının RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		Standart Sapma		2 ^{Δ(Avg.(Delta(Ct)))}		*Kat Değişimi	P
		Kontrol (n=10)	Tedavi Gören (n=13)	Kontrol	Tedavi Gören	Kontrol	Tedavi Gören	Kontrol	Tedavi Gören	Kontrol	Tedavi Gören		
1	BCL-2	20,38	19,96	0,365	0,401	2,98	3,37	0,524	0,240	0,126921	0,096723	1,24	0,15
2	HOXA13	33,77	36,02	3,717	2,313	16,37	20,77	3,952	2,565	0,000012	0,000001	0,19	0,18
3	HOXB13	35,20	36,01	3,133	2,993	17,80	20,77	3,281	3,093	0,000004	0,000001	0,53	0,93
4	CYP1A1	29,62	30,41	1,662	1,044	12,21	13,77	1,848	1,067	0,000210	0,000072	0,53	0,16
5	GAPDH	17,40	17,29	0,441	0,487	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

* Kat değişimi kontrol ile kıyaslandığında

Çizelge 4.11. Tedavi gören hasta grubunun kendi içinde yaşa göre (20-35 yaş 36-50 yaş grubu) RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		Standart Sapma		2 ^Δ (Avg.(Delta(Ct)))		*Kat Değişimi	P
		36-50 yaş (n=14)	20-35 yaş (n=7)	36-50 yaş	20-35 yaş	36-50 yaş	20-35 yaş	36-50 yaş	20-35 yaş	36-50 yaş	20-35 yaş		
1	BCL2	19,96	20,27	0,401	0,384	2,67	2,85	0,240	0,465	0,156876	0,139178	0,89	0,37
2	HOXA13	36,02	35,50	2,313	2,109	18,73	18,08	2,565	2,300	0,000002	0,000004	1,57	0,81
3	HOXB13	36,01	37,67	2,993	0,616	18,72	20,25	3,093	0,759	0,000002	0,000001	0,35	0,43
4	CYP1A1	30,41	30,18	1,044	0,693	13,12	12,76	1,066	0,653	0,000112	0,000145	1,29	0,50
5	GAPDH	17,29	17,42	0,487	0,390	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören hasta grubunun (20-35 yaş 36-50 yaş grubu ile kıyaslandığında) kendi içinde kat değişimi

Çizelge 4.12. Tedavi gören erkek hasta ve erkek kontrol grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		Standart Sapma		2 ^Δ (Avg.(Delta(Ct)))		*Kat Değişimi	P
		Erkek Kontrol (n=7)	Erkek Tedavi Gören(n=7)	Erkek Kontrol	Erkek Tedavi Gören	Erkek Kontrol	Erkek Tedavi Gören	Erkek Kontrol	Erkek Tedavi Gören	Erkek Kontrol	Erkek Tedavi Gören		
1	BCL-2	20,42	20,06	0,412	0,359	2,98	2,83	0,676	0,503	0,126494	0,141051	1,12	0,76
2	HOXA13	33,50	36,29	4,182	2,167	16,06	19,06	4,451	2,268	0,000015	0,000002	0,13	0,25
3	HOXB13	34,81	37,51	3,633	0,767	17,37	20,27	3,835	0,859	0,000006	0,000001	0,13	0,28
4	CYP1A1	29,38	29,78	1,954	0,642	11,94	12,54	2,148	0,667	0,000254	0,000168	0,66	0,26
5	GAPDH	17,44	17,24	0,498	0,366	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören erkek hasta grubunun erkek kontrol grubu ile kıyaslandığında

Çizelge 4.13. Tedavi gören kadın hasta ve kadın kontrol grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		Standart Sapma		2 ^Δ (Avg.(Delta(Ct)))		*Kat Değişimi	P
		Kadın Kontrol (n=11)	Kadın Tedavi Gören(n=14)	Kadın Kontrol	Kadın Tedavi Gören	Kadın Kontrol	Kadın Tedavi Gören	Kadın Kontrol	Kadın Tedavi Gören	Kadın Kontrol	Kadın Tedavi Gören		
1	BCL-2	20,24	20,08	0,45	0,45	3,02	3,37	0,261	0,240	0,123279	0,096723	1,25	0,004**
2	HOXA13	35,97	35,59	2,31	2,26	18,76	20,77	2,450	2,538	0,000002	0,000001	1,47	0,55
3	HOXB13	37,47	36,21	1,15	2,94	20,26	20,77	1,193	2,989	0,000001	0,000001	2,71	0,37
4	CYP1A1	30,40	30,59	0,59	0,93	13,18	13,77	0,754	0,984	0,000107	0,000072	0,99	0,87
5	GAPDH	17,22	17,39	0,35	0,49	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören kadın hasta grubunun kadın kontrol grubu ile kıyaslandığında

** Kontrolle kıyasla istatistiksel olarak anlamlı p < 0,05

Çizelge 4.14. Tedavi gören hasta grubu içinde ilk tanı grubu ve tekrarlayan tanı grubu RT- qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		Standart Sapma		2 ^Δ (Avg.(Delta(Ct)))		*Kat Değişimi	P
		Tekrarlayan Tanı (n=9)	İlk Tanı (n=12)	Tekrarlayan Tanı	İlk Tanı	Tekrarlayan Tanı	İlk Tanı	Tekrarlayan Tanı	İlk Tanı	Tekrarlayan Tanı	İlk Tanı		
1	BCL-2	19,80	20,28	0,283	0,377	2,64	2,81	0,274	0,383	0,159935	0,142760	0,89	0,30
2	HOXA13	36,90	35,01	2,182	1,911	19,75	17,54	2,188	2,228	0,000001	0,000005	4,64	0,20
3	HOXB13	36,87	36,47	1,769	2,984	19,71	19,00	1,721	3,076	0,000001	0,000002	1,64	0,40
4	CYP1A1	30,51	30,18	1,223	0,618	13,35	12,70	1,172	0,613	0,000096	0,000150	1,57	0,15
5	GAPDH	17,15	17,48	0,274	0,510	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören hasta grubu içinde ilk tanı grubunun, tekrarlayan tanı grubu ile kıyaslandığında

Çizelge 4.15. Tedavi gören ilk kez tanı alan hasta grubu ve kontrol grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		Standart Sapma		2 ^Δ (-Avg.(Delta(Ct)))		*Kat Değişimi	P
		Kontrol Grubu (n=18)	İlk Tanı (n=12)	Kontrol Grubu	İlk Tanı	Kontrol Grubu	İlk Tanı	Kontrol Grubu	İlk Tanı	Kontrol Grubu	İlk Tanı		
1	BCL2	20,31	20,28	0,433	0,378	3,01	3,37	0,449	0,383	0,124520	0,096723	1,15	0,26
2	HOXA13	35,01	35,01	3,294	1,912	17,71	20,77	3,514	2,228	0,000005	0,000001	1,13	0,37
3	HOXB13	36,44	36,47	2,688	2,984	19,14	20,77	2,850	3,076	0,000002	0,000001	1,10	0,58
4	CYP1A1	30,01	30,18	1,347	0,618	12,70	13,77	1,533	0,613	0,000150	0,000072	1,00	0,41
5	GAPDH	17,30	17,48	0,416	0,510	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören ilk kez tanı alan hasta grubunun, kontrol grubu ile kıyaslandığında

Çizelge 4.16. Tedavi gören tekrarlayan tanı alan hasta grubu ve kontrol grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		Standart Sapma		2 ^Δ (-Avg.(Delta(Ct)))		*Kat Değişimi	P
		Kontrol Grubu (n=18)	Tekrarlayan Tanı (n=9)	Kontrol Grubu	Tekrarlayan Tanı	Kontrol Grubu	Tekrarlayan Tanı	Kontrol Grubu	Tekrarlayan Tanı	Kontrol Grubu	Tekrarlayan Tanı		
1	BCL-2	20,31	19,80	0,433	0,283	3,01	3,37	0,449	0,274	0,124520	0,096723	1,28	0,054
2	HOXA13	35,01	36,90	3,294	2,182	17,71	20,77	3,514	2,188	0,000005	0,000001	0,24	0,40
3	HOXB13	36,44	36,87	2,688	1,769	19,14	20,77	2,850	1,721	0,000002	0,000001	0,67	0,46
4	CYP1A1	30,01	30,51	1,347	1,223	12,70	13,77	1,533	1,172	0,000150	0,000072	0,64	0,38
5	GAPDH	17,30	17,15	0,416	0,274	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören tekrarlayan tanı alan hasta grubunun, kontrol grubu ile kıyaslandığında

Çizelge 4.17. Tek ilaç kullanan ve kombine ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		Standart Sapma		2 ^{Δ(-Avg.(Delta(Ct)))}		*Kat Değişimi	P
		Kom. İlaç Kullanan Hasta Grubu (n=11)	Tek İlaç Kullanan Hasta Grubu (n=10)	Kom. İlaç Kullanan Hasta Grubu	Tek İlaç Kullanan Hasta Grubu	Kom. İlaç Kullanan Hasta Grubu	Tek İlaç Kullanan Hasta Grubu	Kom. İlaç Kullanan Hasta Grubu	Tek İlaç Kullanan Hasta Grubu	Kom. İlaç Kullanan Hasta Grubu	Tek İlaç Kullanan Hasta Grubu		
1	BCL-2	20,11	20,04	0,454	0,386	2,63	2,86	0,291	0,368	0,161952	0,137643	0,85	0,11
2	HOXA13	35,26	36,45	2,234	2,091	17,77	19,27	2,408	2,320	0,000004	0,000002	0,36	0,23
3	HOXB13	36,91	36,34	1,363	3,392	19,43	19,17	1,565	3,425	0,000001	0,000002	1,20	0,31
4	CYP1A1	30,43	30,20	1,163	0,570	12,94	13,02	1,269	0,359	0,000127	0,000120	0,95	0,22
5	GAPDH	17,48	17,18	0,417	0,444	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören tek ilaç kullanan hasta grubu, kombine ilaç kullanan hasta grubu ile kıyaslandığında

Çizelge 4.18. SSRI grubu ilaç kullanan ve SNRI grubu ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		S. Sapma		2 ^{Δ(-Avg.(Delta(Ct)))}		*Kat Değişimi	P
		SNRI Kullanan Hasta Grubu (n=4)	SSRI Kullanan Hasta Grubu (n=17)	SNRI Kullanan Hasta Grubu	SSRI Kullanan Hasta Grubu	SNRI Kullanan Hasta Grubu	SSRI Kullanan Hasta Grubu	SNRI Kullanan Hasta Grubu	SSRI Kullanan Hasta Grubu	SNRI Kullanan Hasta Grubu	SSRI Kullanan Hasta Grubu		
1	BCL-2	19,98	20,10	0,374	0,430	2,74	2,74	0,321	0,357	0,149944	0,149868	1,00	0,95
2	HOXA13	37,13	35,51	1,740	2,224	19,89	18,16	1,835	2,479	0,000001	0,000003	3,32	0,31
3	HOXB13	33,46	37,39	4,345	1,035	16,21	20,03	4,291	1,324	0,000013	0,000001	0,07	0,03**
4	CYP1A1	31,00	30,16	1,618	0,6422	13,75	12,80	1,588	0,653	0,000073	0,000140	1,93	0,16
5	GAPDH	17,25	17,36	0,311	0,479	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören SSRI kullanan hasta grubu, SNRI kullanan hasta grubu ile kıyaslandığında

** Kontrolle kıyasla istatistiksel olarak anlamlı p < 0,05

Çizelge 4.19. Tek SSRI grubu ilaç kullanan ve tek SNRI grubu ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		S. Sapma		2 ^{Δ(-Avg.(Delta(Ct)))}		*Kat Değişimi	P
		SNRI Kullanan Hasta Grubu (n=3)	SSRI Kullanan Hasta Grubu (n=7)	SNRI Kullanan Hasta Grubu	SSRI Kullanan Hasta Grubu	SNRI Kullanan Hasta Grubu	SSRI Kullanan Hasta Grubu	SNRI Kullanan Hasta Grubu	SSRI Kullanan Hasta Grubu	SNRI Kullanan Hasta Grubu	SSRI Kullanan Hasta Grubu		
1	BCL-2	20,10	20,01	0,350	0,424	2,83	2,87	0,315	0,412	0,140308	0,136516	0,97	0,94
2	HOXA13	36,84	36,28	2,009	2,259	19,57	19,14	2,111	2,553	0,000001	0,000002	1,35	0,54
3	HOXB13	33,06	37,75	5,231	0,658	15,79	20,61	5,151	0,778	0,000018	0,000001	0,04	0,13
4	CYP1A1	30,24	30,19	0,691	0,573	12,97	13,05	0,316	0,397	0,000125	0,000118	0,95	0,81
5	GAPDH	17,27	17,14	0,376	0,492	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören tek SSRI kullanan hasta grubu, tek SNRI kullanan hasta grubu ile kıyaslandığında

Çizelge 4.20. Fluoksetin hariç kombine ilaç kullanan ve fluoksetin ile beraber kombine ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		Standart Sapma		2 ^{Δ(-Avg.(Delta(Ct)))}		*Kat Değişimi	P
		Fluoksetin Hariç Kombine İlaç Kullanımı (n=6)	Fluoksetin ile Kombine ilaç Kullanımı (n=5)	Fluoksetin Hariç Kombine İlaç Kullanımı	Fluoksetin ile Kombine ilaç Kullanımı	Fluoksetin Hariç Kombine İlaç Kullanımı	Fluoksetin ile Kombine ilaç Kullanımı	Fluoksetin Hariç Kombine İlaç Kullanımı	Fluoksetin ile Kombine ilaç Kullanımı	Fluoksetin Hariç Kombine İlaç Kullanımı	Fluoksetin ile Kombine ilaç kullanımı		
1	BCL-2	20,01	20,22	0,32	0,60	2,69	2,55	0,265	0,331	0,154785	0,170992	1,10	0,40
2	HOXA13	35,82	34,58	2,40	2,06	18,50	16,91	2,363	2,407	0,000003	0,000008	3,01	0,27
3	HOXB13	36,79	37,05	1,41	1,45	19,47	19,38	1,334	1,973	0,000001	0,000001	1,07	0,54
4	CYP1A1	30,63	30,18	1,53	0,55	13,31	12,51	1,577	0,694	0,000099	0,000172	1,74	0,45
5	GAPDH	17,32	17,68	0,21	0,54	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören fluoksetin dahil kombine ilaç kullanan hasta grubu, fluoksetin hariç kombine ilaç kullanan hasta grubu ile kıyaslandığında

Çizelge 4.21. Sadece fluoksetin kullanan ve fluoksetin hariç tek ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		S. Sapma		Delta Ct		S. Sapma		2 ^{Δ(-Avg.(Delta(Ct)))}		*Kat Değişimi	P
		Fluoksetin Hariç Tek İlaç Kullanımı (n=7)	Sadece Fluoksetin Kullanan HG (n=3)	Fluoksetin Hariç Tek İlaç Kullanımı	Sadece Fluoksetin Kullanan Hasta Grubu	Fluoksetin Hariç Tek İlaç Kullanımı	Sadece Fluoksetin Kullanan Hasta Grubu	Fluoksetin Hariç Tek İlaç Kullanımı	Sadece Fluoksetin kullanan hasta grubu	Fluoksetin Hariç Tek İlaç Kullanımı	Sadece Fluoksetin kullanan hasta grubu		
1	BCL-2	19,99	20,16	0,31	0,59	2,95	2,65	0,396	0,200	0,129152	0,159689	1,24	0,21
2	HOXA13	37,50	33,98	1,32	1,20	20,47	16,47	1,485	0,883	0,000001	0,000011	16,0	0,003**
3	HOXB13	35,63	38,00	3,91	0,00	18,60	20,49	4,029	0,560	0,000003	0,000001	0,27	0,54
4	CYP1A1	30,17	30,27	0,54	0,76	13,14	12,76	0,356	0,223	0,000111	0,000144	1,30	0,12
5	GAPDH	17,04	17,51	0,34	0,56	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören sadece fluoksetin kullanan hasta grubu, fluoksetin hariç tekli ilaç kullanan hasta grubu ile kıyaslandığında

** Kontrolle kıyasla istatistiksel olarak anlamlı p < 0,05

Çizelge 4.22. Fluoksetin (tek veya kombine) kullanan ve fluoksetin hariç (tekli veya kombine) ilaç kullanan hasta grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		S.Sapma		Delta Ct		S. Sapma		2 ^{Δ(-Avg.(Delta(Ct)))}		*Kat Değişimi	P
		Fluoksetin Hariç İlaç Kullanan HG. (n=8)	Fluoksetin kullanan Hasta Grubu (n=13)	Fluoksetin Hariç İlaç Kullanan HG.	Fluoksetin Kullanan Hasta Grubu	Fluoksetin Hariç İlaç Kullanan HG.	Fluoksetin Kullanan Hasta Grubu	Fluoksetin Hariç İlaç Kullanan HG	Fluoksetin Kullanan Hasta Grubu	Fluoksetin Hariç İlaç Kullanan HG.	Fluoksetin Kullanan Hasta Grubu		
1	BCL-2	20,00	20,20	0,30	0,55	2,83	2,58	0,355	0,277	0,140408	0,166662	1,19	0,09
2	HOXA13	36,73	34,36	2,01	1,72	19,56	16,74	2,115	1,894	0,000001	0,000009	7,04	0,04 **
3	HOXB13	36,17	37,41	2,97	1,20	19,00	19,79	3,011	1,628	0,000002	0,000001	0,58	0,45
4	CYP1A1	30,38	30,21	1,09	0,58	13,22	12,60	1,052	0,554	0,000105	0,000161	1,53	0,17
5	GAPDH	17,17	17,61	0,31	0,52	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören fluoksetin (tek veya kombine) kullanan hasta grubu, fluoksetin hariç (tekli veya kombine) ilaç kullanan hasta grubu ile kıyaslandığında, ** Kontrolle kıyasla istatistiksel olarak anlamlı p < 0,05

Çizelge 4.23. Tedavi gören kombine ilaç kullanmayan ve sağlıklı kontrol grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		S. Sapma		2 ^{-Δ(-vg.(Delta(Ct)))}		*Kat Değişimi	P
		Sağlıklı Kontrol Grubu (n=18)	Tekli İlaç Kullanan HG. (n=10)	Sağlıklı Kontrol Grubu	Tekli İlaç Kullanan Hasta Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	Tekli İlaç Kullanan Hasta Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	Tekli İlaç Kullanan Hasta Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	Tekli İlaç Kullanan Hasta Grubu		
1	BCL-2	20,31	20,04	0,43	0,39	3,01	3,37	0,449	0,368	0,124520	0,096723	1,11	0,48
2	HOXA13	35,01	36,45	3,29	2,09	17,71	20,77	3,514	2,319	0,000005	0,000001	0,34	0,38
3	HOXB13	36,44	36,34	2,69	3,39	19,14	20,77	2,850	3,425	0,000002	0,000001	0,98	0,49
4	CYP1A1	30,01	30,20	1,35	0,57	12,70	13,77	1,533	0,359	0,000150	0,000072	0,80	0,37
5	GAPDH	17,30	17,18	0,42	0,44	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören kombine ilaç kullanmayan hasta grubu, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında

Çizelge 4.24. Tedavi gören kombine ilaç kullanan ve sağlıklı kontrol grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		Standart Sapma		2 ^{-Δ(-Avg.(Delta(Ct)))}		*Kat Değişimi	P
		Sağlıklı Kontrol Grubu (n=18)	Kombine İlaç Kullanan HG (n=11)	Sağlıklı Kontrol Grubu	Kombine İlaç Kullanan HG	Sağlıklı Kontrol Grubu	Kombine İlaç Kullanan HG	Sağlıklı Kontrol Grubu	Kombine İlaç Kullanan HG	Sağlıklı Kontrol Grubu	Kombine İlaç Kullanan Hasta Grubu		
1	BCL-2	20,31	20,11	0,43	0,45	3,01	3,37	0,45	0,29	0,124520	0,096723	1,30	0,028**
2	HOXA13	35,01	35,26	3,29	2,23	17,71	20,77	3,51	2,41	0,000005	0,000001	0,96	0,39
3	HOXB13	36,44	36,91	2,69	1,36	19,14	20,77	2,85	1,57	0,000002	0,000001	0,82	0,42
4	CYP1A1	30,01	30,43	1,35	1,16	12,70	13,77	1,54	1,27	0,000150	0,000072	0,85	0,43
5	GAPDH	17,30	17,48	0,42	0,42	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören kombine ilaç kullanan hasta grubu, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında

** Kontrolle kıyasla istatistiksel olarak anlamlı p < 0,05

Çizelge 4.25. Tedavi gören kadın hasta grubu ve tedavi gören erkek hasta grubu RT-qPCR sonuçları

Sıra No	Gen Adı	Ortalama Ct		Standart Sapma		Delta Ct		St. Sapma		2 ^{-Δ(-vg.(Delta(Ct)))}		*Kat Değişimi	P
		Tedavi Gören Erkek Hasta Grubu (n=7)	Tedavi Gören Kadın Hasta Grubu (n=10)	Tedavi Gören Erkek Hasta Grubu	Tedavi Gören Kadın Hasta Grubu	Tedavi Gören Erkek Hasta Grubu	Tedavi Gören Kadın Hasta Grubu	Tedavi Gören Erkek Hasta Grubu	Tedavi Gören Kadın Hasta Grubu	Tedavi Gören Erkek Hasta Grubu	Tedavi Gören Kadın Hasta Grubu		
1	BCL-2	20,06	20,08	0,359	0,451	2,83	2,69	0,504	0,240	0,141051	0,154504	1,10	0,60
2	HOXA13	36,29	35,59	2,167	2,256	19,06	18,20	2,268	2,538	0,000002	0,000003	1,81	0,36
3	HOXB13	37,51	36,21	0,767	2,940	20,27	18,82	0,859	2,989	0,000001	0,000002	2,73	0,48
4	CYP1A1	29,78	30,59	0,642	0,927	12,54	13,20	0,668	0,984	0,000168	0,000106	0,63	0,07
5	GAPDH	17,24	17,39	0,366	0,488	0,00	0,00	0,000	0,000	1,000000	1,000000	1,00	-

*Tedavi gören kadın hasta grubu, tedavi gören erkek hasta grubu ile kıyaslandığında

Çizelge 4.26. Hasta grubu ve tedavi gören gönüllülerin yaşlara göre RT-qPCR sonuçları

	BCL-2 Ortalama Ct	HOXA13 Ortalama Ct	HOXB13 Ortalama Ct	CYP1A1 Ortalama Ct	GAPDH Ortalama Ct
20-50 yaş arası kontrol grubu n=18	20,31	35,01	36,44	30,01	17,30
20-50 yaş arası tedavi gören hasta grubu n=21	20,08	35,82	36,64	30,32	17,34
Kat Değişimi	1,20	0,58	0,89	0,82	1,00
P	0,06	0,21	0,87	0,22	-
20-35 yaş arası kontrol grubu n=8	20,22	36,57	37,99	30,49	17,18
20-35 yaş arası tedavi gören hasta grubu n=8	20,27	35,50	37,67	30,18	17,42
Kat Değişimi	1,14	2,47	1,47	1,47	1,00
P	0,31	0,19	0,09	0,13	-
36-50 yaş arası kontrol grubu n=10	20,38	33,77	35,20	29,62	17,40
36-50 yaş arası tedavi gören hasta grubu n=13	19,96	36,02	36,01	30,41	17,29
Kat Değişimi	1,24	0,19	0,53	0,53	1,00
P	0,15	0,18	0,93	0,16	-
Tedavi gören hasta grubunun kendi içinde yaşa göre 36-50 yaş (n=14)	19,96	36,02	36,01	30,41	17,29
Tedavi gören hasta grubunun kendi içinde yaşa göre 20-35 yaş (n=7)	20,27	35,50	37,67	30,18	17,42
Kat Değişimi	0,89	1,57	0,35	1,29	1,00
P	0,37	0,81	0,43	0,50	-

Çizelge 4.27. Hasta grubu ve tedavi gören gönüllülerin cinsiyetlerine göre RT-qPCR sonuçları

	BCL-2 Ortalama Ct	HOXA13 Ortalama Ct	HOXB13 Ortalama Ct	CYP1A1 Ortalama Ct	GAPDH Ortalama Ct
Erkek Kontrol (n=7)	20,42	33,50	34,81	29,38	17,44
Erkek Tedavi Gören (n=7)	20,06	36,29	37,51	29,78	17,24
Kat Değişimi	1,12	0,13	0,13	0,66	1,00
P	0,76	0,25	0,28	0,26	-
Kadın Kontrol (n=11)	20,24	35,97	37,47	30,40	17,22
Kadın Tedavi Gören (n=14)	20,08	35,59	36,21	30,59	17,39
Kat Değişimi	1,25	1,47	2,71	0,99	1,00
P	0,004*	0,55	0,37	0,87	-
Tedavi Gören Erkek Hasta Grubu (n=7)	20,06	36,29	37,51	29,78	17,24
Tedavi Gören Kadın Hasta Grubu (n=14)	20,08	35,59	36,21	30,59	17,39
Kat Değişimi	1,10	1,81	2,73	0,63	1,00
P	0,60	0,36	0,48	0,07	-

* Kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı $p < 0,05$

Çizelge 4.28. Hasta grubu ve tedavi gören gönüllülerin ilk-tekrarlayan tanı durumlarına göre RT-qPCR sonuçları

	BCL-2 Ortalama Ct	HOXA13 Ortalama Ct	HOXB13 Ortalama Ct	CYP1A1 Ortalama Ct	GAPDH Ortalama Ct
Tekrarlayan Tanı (n=9)	19,80	36,90	36,87	30,51	17,15
İlk Tanı (n=12)	20,28	35,01	36,47	30,18	17,48
Kat Değişimi	0,89	4,64	1,64	1,57	1,00
P	0,30	0,20	0,40	0,15	-
Kontrol Grubu (n=18)	20,31	35,01	36,44	30,01	17,30
İlk Tanı (n=12)	20,28	35,01	36,47	30,18	17,48
Kat Değişimi	1,15	1,13	1,10	1,00	1,00
P	0,26	0,37	0,58	0,41	-
Kontrol Grubu (n=18)	20,31	35,01	36,44	30,01	17,30
Tekrarlayan Tanı (n=9)	19,80	36,90	36,87	30,51	17,15
Kat Değişimi	1,28	0,24	0,67	0,64	1,00
P	0,054	0,40	0,46	0,38	-

Çizelge 4.29. Hasta grubu ve tedavi gören gönüllülerin kullanılan ilaçlara göre RT-qPCR sonuçları

	BCL-2 Ortalama Ct	HOXA13 Ortalama Ct	HOXB13 Ortalama Ct	CYP1A1 Ortalama Ct	GAPDH Ortalama Ct
Kombine İlaç Kullanan Hasta Grubu (n=11)	20,11	35,26	36,91	30,43	17,48
Tek İlaç Kullanan Hasta Grubu (n=10)	20,04	36,45	36,34	30,20	17,18
Kat Değişimi	0,85	0,36	1,20	0,95	1,00
P	0,11	0,23	0,31	0,22	-
SNRI Kullanan Hasta Grubu (n=4)	19,98	37,13	33,46	31,00	17,25
SSRI Kullanan Hasta Grubu (n=17)	20,10	35,51	37,39	30,16	17,36
Kat Değişimi	1,00	3,32	0,07	1,93	1,00
P	0,95	0,31	0,03*	0,16	-
SNRI Kullanan Hasta Grubu (n=3)	20,10	36,84	33,06	30,24	17,27
SSRI Kullanan Hasta Grubu (n=7)	20,01	36,28	37,75	30,19	17,14
Kat Değişimi	0,97	1,35	0,04	0,95	1,00
P	0,94	0,54	0,13	0,81	-
Sağlıklı Kontrol Grubu (n=18)	20,31	35,01	36,44	30,01	17,30
Tekli İlaç kullanan Hasta Grubu (n=10)	20,04	36,45	36,34	30,20	17,18
Kat Değişimi	1,11	0,34	0,98	0,80	1,00
P	0,48	0,38	0,49	0,37	-
Sağlıklı Kontrol Grubu (n=18)	20,31	35,01	36,44	30,01	17,30
Kombine İlaç kullanan Hasta Grubu (n=11)	20,11	35,26	36,91	30,43	17,48
Kat Değişimi	1,30	0,96	0,82	0,85	1,00
P	0,028*	0,39	0,42	0,43	-

* Kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı p < 0,05

Çizelge 4.30. Fluoksetin kullanımına göre RT-qPCR sonuçları

	BCL-2 Ortalama Ct	HOXA13 Ortalama Ct	HOXB13 Ortalama Ct	CYP1A1 Ortalama Ct	GAPDH Ortalama Ct
Fluoksetin Hariç Kombine İlaç Kullanımı (n=6)	20,01	35,82	36,79	30,63	17,32
Fluoksetin ile kombine ilaç kullanımı (n=5)	20,22	34,58	37,05	30,18	17,68
Kat Değişimi	1,10	3,01	1,07	1,74	1,00
P	0,40	0,27	0,54	0,45	-
Fluoksetin Hariç Tek İlaç Kullanımı (n=7)	19,99	37,50	35,63	30,17	17,04
Sadece Fluoksetin kullanan hasta grubu (n=3)	20,16	33,98	38,00	30,27	17,51
Kat Değişimi	1,24	16,01	0,27	1,30	1,00
P	0,21	0,003*	0,54	0,12	-
Fluoksetin Hariç (Tekli veya kombine) İlaç Hasta Grubu (n=8)	20,00	36,73	36,17	30,38	17,17
Fluoksetin (Tekli veya kombine) kullanan Hasta Grubu (n=13)	20,20	34,36	37,41	30,21	17,61
Kat Değişimi	1,19	7,04	0,58	1,53	1,00
P	0,09	0,04*	0,45	0,17	-

* Kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı $p < 0,05$

5. TARTIŞMA

Birçok ilaç genotoksisite ile ilişkili mekanizmaları sebebi ile kanserojenik olabilir ve bu sebeple uzun süre ilaç kullanımının kar-zarar etkisinin incelenmesi önemlidir (Paz ve ark., 2020). Ayrıca ilaç etken maddelerinin genotoksik riskinin tarafsız laboratuvarlarda araştırılması da gerekmektedir (Paz ve ark., 2020; Yüzbaşıoğlu, Yılmaz ve Ünal, 2016). Bu sebeple bilim insanları, çeşitli ilaç etken maddelerinin olası klastojenik, mutajenik ve genotoksik etkilerini *in vivo* ve *in vitro* test yöntemleriyle belirlemeye çalışmaktadır (Ahmadimanesh ve ark., 2019; Avuloğlu ve ark., 2017; Ayabaktı ve Kocaman, 2018; Özkaya, 2021; Solek ve ark., 2019; Sosedova, Vokina, Kapustina ve Bogomolova, 2020; Yüzbaşıoğlu ve ark., 2020).

Yapılan araştırmalar sonucunda, pek çok ilaç etken maddesinin genotoksik ve sitotoksik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Avuloğlu ve ark., 2017; Brambilla, Mattioli ve Martelli, 2009; Hassanane, Hafiz, Radwan ve El-Ghor., 2012; Madrigal-Bujaidar, Garcia ve Alvarez-Gonzales, 2010; Özkaya, 2021; Sosedova ve ark., 2020; Yüzbaşıoğlu ve ark., 2016). SSRI ve SNRI grubu ilaçlar üzerine yapılan bazı çalışmalarda bu ilaç etken maddelerinin genotoksik etkisinin olmadığı belirtilmesine rağmen (Battal ve ark., 2013; Bozkurt ve ark., 2004; Pereira ve ark., 2009), birçok çalışmada ise bu ilaç etken maddelerinin genotoksik olabileceği ileri sürülmüştür (Ahmadimanesh ve ark., 2020; Ayabaktı ve Kocaman, 2018; Çobanoğlu, Coskun, Cayir ve Coskun, 2018; Sakin ve Kamal., 2019; Solek ve ark., 2019).

Hiç şüphesiz ki depresyon ve anksiyete tedavisi çok büyük bir öneme sahiptir. Bu tedavinin genotoksik etkilerinin olmadığının anlaşılması arzulanan bir sonuçtur. Ancak genotoksik risk oluşturuyorsa da bunun bilinmesi ve önlemler alınması gerekmektedir. Yukarıda belirtilen gerekçelerle bu çalışmada, depresyon ve anksiyete bozukluğu tedavisi gören hastalardaki genotoksik potansiyelin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda anksiyete bozukluğu ve depresyon nedeniyle en az üç ay süreyle farmakolojik tedavi uygulanan hasta grubunda olası genotoksik hasarın belirlenmesi için MN, KKD, KA, komet testleri ve *hoxa13*, *hoxb13*, *cyp1A1* ve *bcl-2* olmak üzere 4 farklı genin ifade düzeylerini belirlemek amacı ile RT-qPCR analizi kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan ilk test olan mikronükleus testi, OECD tarafından genotoksisitenin değerlendirilmesinde kullanılması tavsiye edilmektedir. Mikronükleus testi *in vivo* / *in vitro* çalışmalarda genotoksik potansiyelin ortaya çıkarılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. MN frekansındaki artış ile kanser sıklığı arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Amin ve ark., 2019; Avuloğlu ve ark., 2022; Corvi ve Madia, 2017; Fenech ve ark., 2007, 2021; Nikolouzakakis ve ark., 2019; Velickova ve Milev, 2017).

Tez çalışmasında hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında MN frekansında anlamlı bir değişiklik belirlenmemiştir. Ayrıca hasta grubunda farklı gruplandırmalarla (yaş, cinsiyet, ilk veya tekrarlayan tanı, SNRI veya SSRI kullanımı, kombine tedavi veya monoterapi ve fluoksetin kullanımı) yapılan değerlendirmeler de MN sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Depresyon ve psikotik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların ve bu hastalardaki genotoksik etkiyi belirlemek amacı ile MN testi kullanılarak yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır ve yapılan çalışmaların sonuçları da tartışmalıdır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite tedavisinde kullanılan metilfenidatın MN oluşumuna etkisinin incelendiği, hastalar ile gerçekleştirilen çalışmalardan bazılarının sonuçları tez çalışmasının sonuçlarıyla paralellik gösterirken bazıları ise farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda (12 çocuk, 7 yetişkin) yapılan çalışmada tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonra alınan periferik lenfositlerde metilfenidat (MPH) terapötik dozlarda (10-90 mg/gün) mikronükleus sıklığını arttırmamıştır (Ponsa ve ark., 2009). Aksine diğer bir çalışmada tedavi öncesi periferik kan örneği alınan ve 3 ay boyunca MPH ile tedavi edilen (20-54 mg/gün) 12 çocuğun mikronükleus sıklığında 2,4 kat artış olduğu gösterilmiştir. Yazarlar tarafından MPH'ın deney hayvanlarında MN oluşumunu indüklememesine rağmen insanlarda arttırmasına, insanlarda 3 ay gibi uzun süre kullanılması sonucu MPH'ın metabolitlerine ayrışmasının sebep olabileceği açıklanmıştır (El-Zein ve ark., 2005).

Depresyonu da içeren çoğu psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılan SSRI grubundan essitalopramın ve trisiklik antidepresan olan doksepinin (1, 2,5; 5 ve 10 µg/mL) genotoksik etkisi MN testi ile *in vitro* insan lenfositlerinde incelenmiştir. MN frekansının doza bağlı olarak arttığı fakat kontrol grubu ile mukayase edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Ayrıca incelenen iki ilacın da yüksek dozlarının potansiyel genotoksik risk oluşturabileceği belirtilmiştir. Essitalopramın ve doksepinin hücre

siklusunda G1 fazındaki onarım süreci nedeniyle MN oluşumuna sebep olmadığı açıklanmıştır (Çobanoğlu ve ark., 2018). Benzer şekilde atipik antipsikotik ilaçlardan olanzapin, risperidon ve ketiapinin (0-400 mg/L) olası genotoksik potansiyeli mikronükleus testi ile incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar test edilen bu antipsikotiklerin genotoksik etkiye yol açmadığını göstermiştir. Çalışma sonucunda bu ilaçların MN sıklığında artışa neden olmadığı (0 - 250 mg/L) belirlenmiştir (Togar ve ark., 2012).

Bu çalışmaların aksine Ayabaktı ve Kocaman (2018) tarafından gerçekleştirilen diğer bir çalışmada venlafaksin 25, 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarda insan periferel lenfositlerinde genotoksik etkili olduğu açıklanmıştır. İnsan periferel lenfositlerinin 24 ve 48 saat venlafaksin ile muamelesi negatif ve (48 saat muamelede 25µg/mL hariç) çözücü kontrol ile kıyaslandığında, venlafaksin uygulamasının MN frekansında istatistiksel olarak anlamlı derecede artışa neden olduğu tespit edilmiştir (Ayabaktı ve Kocaman, 2018). Tez çalışmasında yer alan gönüllülerden 4 hasta (3 hasta tek Venlafaksine (37,5-150 mg/gün), 1 hasta venlafaksin + Trifluoperazin (150 mg/gün)) Ayabaktı ve Kocaman (2018)'in çalışmasında genotoksik etkisi incelenen venlafaksin tedavisi görmüştür. Ancak tez çalışmasında bu ilacı kullanan hastalarda MN frekansında anlamlı bir artış belirlenmemiştir. Bu sonucun hasta sayısının nispeten az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Benzer şekilde *in vitro* insan periferel lenfositlerinde gerçekleştirilen diğer bir çalışmada 20 µg/mL fluoksetinin 24 saatlik muamelesinde eksojen metabolik aktivatörün yokluğunda, 48 saatlik muamelede ise 12 µg/mL konsantrasyonda MN oluşumunu artırdığı bildirilmiştir. Metabolik aktivatör kullanıldığında ise fluoksetin sadece en yüksek konsantrasyonda (20 µg/mL) MN oluşumunu uyarmıştır. Yapılan çalışmada, fluoksetinin insan lenfositlerinde genotoksik risk oluşturabileceği sonucuna varılmıştır (Nizam, 2010).

Yapılan diğer bir araştırmada psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan trazodon (3,13; 6,25; 12,50; 25,00; 50,00 ve 75,00 µg/mL) ve milnacipranın (2,50; 5,00; 10,00; 20,00; 30,00; ve 40,00 µg/mL) genotoksik etkileri *in vitro* olarak insan lenfositlerinde MN testi ile çalışılmıştır. Milnaciprane 2,50 µg/mL, trazodon'un ise 3,13; 6,25; 12,50 µg/mL konsantrasyonlarda çalışma sonuçlarımıza paralel şekilde MN sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilememiştir. Ancak trazodonun 25,00; 50,00 ve 75 µg/mL konsantrasyonda negatif kontrole kıyasla anlamlı derecede doza bağlı MN frekansını

artırdığı bildirilmiştir. Milnaciprane ise MN frekansını 2,50 µg/mL hariç test edilen diğer konsantrasyonlarda doza bağlı artırdığı bulunmuştur (Avuloğlu ve ark., 2017).

Dönbak, Dal ve Çelik (2014), noradrenalin geri alım inhibitörü sınıfına dahil olan reboksetinin insan periferik lenfositlerindeki olası genotoksik etkisini MN testi kullanarak incelemişlerdir. *In vitro* koşullarda gerçekleştirilen çalışmada reboksetinin 25, 50, 75, 100 ve 125 µg/mL konsantrasyonları kullanılmış ve insan periferik lenfositleri 24 ve 48 saat boyunca bu antidepresan ile muamele edilmiştir. 24 saatlik muamele sonucunda 25, 50, 75 µg/mL, 48 saatlik muamele de ise 25 ve 50 µg/mL konsantrasyonlarda MN oluşumu etkilenmemiştir. Fakat 24 saatlik yüksek konsantrasyonda (100 ve 125 µg/mL) ve 48 saatlik muamelede ise üç yüksek konsantrasyonda (75, 100 ve 125 µg/mL) kontrole kıyasla MN frekansında doza bağlı istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olduğu tespit edilmiştir (Dönbak ve ark., 2014).

Solek ve arkadaşları (2019) tarafından fare nöron hücre kültüründe yapılan diğer bir çalışmada tek antidepresan tedavisi ile antidepresan kombinasyonu (amitriptylin/imipramin + fluoksetin) karşılaştırılmış ve 48 ile 96 saat sonra etkileri incelenmiştir. Antidepresan tedavisinin nöron hücrelerinde strese (oksidatif, nitrosatif) yol açtığı bunun da DNA kırıkları ve MN oluşumuna neden olduğu belirtilmiştir. Antidepresanların birlikte kullanılmasının hücrede adaptasyon mekanizmalarını başlattığı, hücre tarafından strese uyumun sağlandığı ve sonuçta tekli antidepresan kullanılarak yapılan tedavi ile kıyaslandığında daha az toksik olaylar gözlemlendiği belirtilmiştir. Tüm hücre gruplarında hem 48 hem de 96 saat antidepresan uygulanması sonucu G2/M veya S hücre döngüsü aşamasına geçişte istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Tüm gruplarda G0/G1 fazındaki hücre sayısı artmıştır. G0/G1 hücre döngüsü aşamasındaki hücre sayısındaki artış aslında DNA replikasyonu öncesi önemli hasarları tamir etmek için hücreye zaman kazandırmaktadır. Yapılan çalışmada sadece fluoksetin kullanımının hücre morfolojisinde değişimlere neden olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda DNA kırıkları ile korelasyon gösteren MN oluşumunda artış olduğu belirtilmiştir. Ancak bu artış sadece fluoksetin kullanımında gözlenmiş, fluoksetin ile imipramin veya amitriptylin kullanımında aynı sonuçlar elde edilmemiştir. Bu tez çalışmasında ise aksine tek veya kombine fluoksetin kullananlarda, aynı şekilde tek ilaç tedavisi alanlarda kombine ilaç tedavisi alan hastalara kıyasla MN sayısının daha az olduğu tespit edilmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Solek ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan çalışmada ilaveten uzun süre muamelede DNA hasarının anlamlı

bir şekilde azaldığı vurgulanmıştır. Programlı hücre ölümünde görev alan p27 proteinindeki düzenleme ile hücre döngüsü G0/G1 fazında durdurulduğu, antidepresanların tek kullanımının apoptoziste artışa sebep olduğu belirtilmiştir. p53 proteininin G1 fazının uzatılmasından sorumlu olabileceği ve bu şekilde DNA hasarının onarılmasına imkan sağladığı açıklanmıştır. p16 proteini hücre döngüsünün normal ilerlemesini kontrol etmektedir. Replikasyon hataları ve DNA hasarı arttığında p16 proteini fazla eksprese olmakta ve hücre döngüsünü durdurmaktadır. Çalışma sonucunda kombine antidepresan kullanımından sonra p16 protein ifadesinde artış olduğu bulunmuştur. Tekli antidepresan kullanımının (48 saat) kaspaz-3 yolu aktivasyonu ile apoptotik hücre ölümünü doza bağlı artırdığı açıklanmıştır. Sonuçta birlikte antidepresan kullanımının tekli kullanımına göre daha az toksik olduğu vurgulanmıştır (Solek ve ark., 2019).

In vivo MN testi kullanılarak yapılan çalışmalar da mevcuttur. Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, dikkat eksikliği ve hiperaktivite tedavilerinde kullanılan MPH'ın akut ve kronik genotoksik etkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmada 1, 2 veya 10 mg / kg MPH periton içine enjekte edilmiştir. Kronik etkinin belirlenmesi için 28 gün boyunca fareler MPH'a maruz bırakılmış ve son doz uygulamasından 2 saat sonra örnekler toplanmıştır. Çalışma sonucunda MPH'ın farelerin periferik kan hücrelerinde, MN sıklığını değiştirmede bulunmuştur (Andreazza ve ark., 2007b).

Yapılan farklı bir *in vivo* çalışmada duloksetin'in genotoksik potansiyeli fareler üzerinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmada en düşük doz olarak insanlara reçete edilen doz (2 mg/kg) kullanılmış ve diğer dozlar 20 mg/kg, 200 mg/kg olarak seçilmiştir. Duloksetin'in 24, 48 ve 72 saatte akut ve subkronik (5 hafta) etkisi incelenmiştir. Araştırma sonucunda tez çalışması sonuçlarının aksine uygulamayı takip eden 48 saat sonrasında özellikle mikronükleus oluşumunda belirgin bir artış olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Çeşitli antipsikotik ilaçların farelerde hipotermiye sebep olabileceği ve bu gibi dış faktörlerin MN sayısını değiştirebileceği yapılan araştırmada belirtilmiştir. Araştırmacılar tarafından tekrarlayan ve uzun süreli tedavilerin birikmiş DNA hasarına sebep olması nedeniyle hastalığın tedavisinde dikkatli olunması gerekliliği vurgulanmıştır (Madrigal-Bujaidar ve ark., 2015).

Deney hayvanları ile gerçekleştirilen diğer bir çalışmada yaygın olarak reçete edilen SSRI grubu ilaçlar arasında bulunan sertralinin genotoksik potansiyeli MN testi ile araştırılmıştır.

Ratlarla yapılan çalışmada sertralinin düşük, orta ve yüksek (10, 40, 80 mg/kg) dozlarda olası akut (24 saat) ve kronik (14 gün) etkisi incelenmiştir. Sertralin uygulanan ratlar ile negatif kontrolleri kıyaslandığında akut muamelede sadece yüksek doz (80 mg/kg), kronik muamelede ise 40 ve 80 mg/kg sertralin uygulamasının MN sıklığını anlamlı derecede artırdığı, akut ve kronik muamele kıyaslandığında kronik muamelede MN oluşumunun istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu bulunmuştur. Yazarlar tarafından antidepresanların hastalarda uzun süre kullanıldığı, uzun süre ilaç kullanımının ise serbest radikal oluşumunda artışa neden olarak DNA hasarına sebep olabileceği belirtilmiştir. Ancak hem akut hem kronik 10 mg/kg sertralin uygulaması çalışma sonuçlarımıza (Tez çalışmamızda 9 hasta 50 mg/gün, 1 hasta ise 100 mg/gün sertralin kullanmıştır) benzer şekilde MN oluşumunu artırmamıştır (Battal ve ark., 2013).

Tez çalışmasında kullanılan diğer genotoksisite testi kardeş kromatit değişimidir. KKD DNA sentezi esnasında genotoksik stresin hassas bir belirtecidir (Sunada ve ark., 2019; Gatinois ve ark., 2020). Çalışmamızda elde edilen KKD testi sonuçları tedavi gören depresyon ve anksiyete bozukluğu tanılı hastalarda KKD frekansının sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur.

Hasta ve sağlıklı gönüllülerin değerlendirildiği farklı çalışmalarda KKD testi kullanılmıştır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalarda (12 çocuk, 7 yetişkin) DNA hasarı kardeş kromatit değişimi testi ile incelenmiştir. Hastalardan tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonra alınan periferik lenfositlerde metilfenidat (MPH)'ın (10-90 mg/gün) kardeş kromatit değişim sıklığını artırmadığı bulunmuştur (Ponsa ve ark., 2009). El-Zein ve ark. (2005) tarafından *in vitro* olarak gerçekleştirilen diğer bir çalışmada, MPH'in (20-54 mg/gün) çalışma sonuçlarımızın aksine, 12 çocuk hastanın periferik lenfositlerinde kardeş kromatit değişiminde 4,3 kat artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Tedavi öncesi dönemden elde edilen sonuçlar ile üç aylık tedaviden sonraki sonuçlar karşılaştırıldığında artan KKD oranından metilfenidat tedavisi sorumlu bulunmuştur. Ancak, ilacın kullanımına son verildiğinde gözlenen sitogenetik etkilerin yok olup olmadığı, genetik duyarlılığın gözlenen etkilerde oynayabileceği rol, gözlemlenen genotoksik yanıtın sorumlu mekanizma tam açıklanamamıştır. Çalışma metilfenidatın genotoksisitesine ilişkin kanıtlar sağlamaktadır (El-Zein ve ark., 2005).

Fluoksetin kullanan (6-19 ay) 21-31 yaş aralığında 30 kadın ve aynı yaş grubunda olan 30 sağlıklı kadın ile gerçekleştirilen farklı bir çalışmada, depresyon hastalarında uzun süre fluoksetin kullanımının genotoksik etkisi araştırılmış ve kontrol grubuna göre kardeş kromatid değişim sıklığının fazla olduğu bulunmuştur (Dündaröz ve ark.,1999). Benzer şekilde yaygın anksiyete ve major depresyon tanısı ile 10 ay ile 1 yıl boyunca günde 50 mg oral olarak sertralin hidroklorür ile tedavi edilen 10 hasta, 18 tedavi görmeyen benzer psikopatolojiye sahip hasta ve 18 sağlıklı gönüllünün KKD frekansları incelenmiştir. Yaygın anksiyete bozukluğu ve major depresif bozukluk hastalarında sertralin tedavisinin (SSRI grubunda) kardeş kromatid değişim sayısında artışa neden olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada tedavi alan grupla benzer psikopatolojiye sahip hastalar arasında KKD değerlerinde fark olmadığı bulunmuştur. Negatif kontrole kıyasla hem sertralin tedavisi alan hemde tedavi almayan benzer psikopatolojiye sahip hastalarda bulunan fazla KKD sayısı psikolojik stress ile açıklanmıştır (Bozkurt ve ark., 2004).

KKD testi kullanılarak *in vitro* koşullarda gerçekleştirilen çalışmalar da bulunmaktadır. Fluoksetinin genotoksisitesini belirlemek amacı ile *in vitro* insan periferik lenfositlerinde gerçekleştirilen bir çalışmada hücreler eksojen metabolik aktivatör yokluğunda 24 ve 48 saat, eksojen metabolik aktivatör varlığında ise 3 saat boyunca 8, 12, 16 ve 20 µg/mL fluoksetin ile muamele edilmiştir. Metabolik aktivatörden bağımsız bu antidepresan KKD frekansında anlamlı bir değişikliğe sebep olmamıştır. Tez çalışmasında da fluoksetin kullanımı KKD frekansını etkilememiş ve tedavi amacı ile kullanılan diğer ilaçlar ile fluoksetin kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fluoksetinin KKD oluşumuna etkisinin uzun süre kullanıma bağlı olarak fluoksetin ve metabolitinin kanda birikmesine bağlı olabileceği bildirilmiştir. İlaç etken maddelerinin genotoksisiteleri yapısal özelliklerine göre farklılık gösterebileceği vurgulanmış ve N-dialkil grubu içeren ilaçların %56'sının, aril keton grubu içerenlerin ise %89'unun genotoksik etkili olduğu belirtilmiştir. Bu sebeple, ilaç etken maddeleri aynı etki mekanizmasına sahip olsalar bile her birinin genotoksisitesinin bağımsız araştırılmasının önemli olduğu bildirilmiştir (Nizam, 2010).

Bu çalışmanın aksine, ilaç etken maddelerinin *in vitro* KKD frekansını artırdığı yapılan farklı çalışmalarda belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada antidepresan olan reboksetinin farklı konsantrasyonlarının (25, 50, 75, 100 ve 125 µg/mL) 24 ve 48 saatlik sürelerde insan periferik lenfositlerinde etkisi araştırılmıştır. Reboksetinin en yüksek iki konsantrasyonda

çalışmada elde edilen sonuçların aksine 48 saatlik sürede kontrole kıyasla KKD frekansını anlamlı derecede artırdığı bulunmuştur. Fakat test edilen 125 µg/mL konsantrasyon haricinde diğer dört dozda 24 saatlik sürede artışa sebep olmamıştır. Çalışmamızda reboksetinin yer aldığı SNRI grubu ilaç kullanan hasta sayısı dokuzdur (8 hasta 30 ila 75 µg/mL (venlafaksin, duloksetin), bir hasta 150 µg/mL (venlafaksin) SNRI kullanmıştır). Antidepresanlar DNA ile doğrudan etkileşim yoluyla veya metabolik dönüşümlerinden sonra genetik hasara neden olabileceği yazarlar tarafından bildirilmiştir. İlaveten yazarlar reboksetinin, oral alınımından sonra sitokrom P450 tarafından bir ana, üç küçük metabolite metabolize edildiğini belirtmişler ve kovalent olmayan DNA etkileşiminin, birçok ilaç için yaygın bir klastojenite mekanizması olabileceğini bildirmişlerdir (Dönbak ve ark., 2014).

Farklı bir araştırmada, Çobanoğlu ve ark., (2018) SSRI grubundan essitalopramın ve trisiklik antidepresan olan doksepinin farklı konsantrasyonlarının (1; 2,5; 5 ve 10 µg/mL) insan lenfositlerinde 24 saat süre sonundaki etkilerini KKD testi ile incelemişlerdir. Gerçekleştirilen bu çalışmada 5 ve 10 µg/mL essitalopramın, KKD sayısını artırdığı ve artışın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmektedir. Doksepinin ise 10 µg/mL dozda KKD oluşumunu istatistiksel olarak artırdığı bulunmuş ve yüksek doz doksepin ve essitalopramın potansiyel genotoksik risk oluşturabileceği belirtilmiştir (Çobanoğlu ve ark., 2018). Benzer şekilde *in vitro* gerçekleştirilen ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan trazodon (3.13; 6.25; 12.50; 25.00; 50.00 ve 75.00 µg/mL) ve milnacipranın (2,50; 5,00; 10,00; 20,00; 30,00 ve 40,00 µg/mL) insan lenfositlerinde KKD frekansına 24 ve 48 saatlik sürelerde etkisi incelenmiştir. Milnaciprane ve trazodon (3,13 µg/mL hariç) test edilen tüm konsantrasyonlarda doza bağlı KKD frekansını artırmıştır (Avuloğlu ve ark., 2017).

KKD testinin kullanıldığı *in vivo* çalışmalara da rastlanmıştır. SNRI grubunda bulunan fluoksetinin üreme ve somatik hücrelerde genotoksik hasar oluşturup oluşturmadığının incelendiği bir araştırmada, her grupta 5 fare olmak üzere gruplar oluşturulmuştur. Erkek farelere 5 gün boyunca fluoksetin (2,6; 7,8; 13,0 mg/kg) oral yoldan verilmiştir. Hayvanlar, KKD testi için son uygulamadan 24 saat sonra kurban edilmiş, sperm şekli anormalliklerinin analizi için ise ilk tedaviden 35 gün sonra örnekler alınmıştır. Yapılan inceleme sonucunda fare kemik iliği hücrelerinde KKD sıklığının doza bağlı arttığı, en düşük dozun (2,6 mg/kg) KKD sıklığını etkilemediği belirlenmiştir. En yüksek dozda fluoksetinin kontrole kıyasla KKD oranını yaklaşık 3 kat, sperm anormalliklerini ise 4 kat arttırdığı gözlenmiştir. Aynı

çalışmada söz konusu antidepresanın doz artışı ile sperm sayısını (incelenen 3 dozda) ve motilitesini (en yüksek dozda) anlamlı derecede azalttığı ($p < 0,01$), sperm anormalliklerini ise incelenen 3 dozda da arttırdığı bulunmuş ve fluoksetinin *in vivo* genotoksik potansiyelinin olabileceği belirtilmiştir. Artan KKD frekansından dolayı mutajenite ve kanserojeniteden antidepresanların kimyasal yapısında yer alan aromatik halka ile nitro grubunun sorumlu olabileceği belirtilmiştir (Alzahrani, 2012). Benzer şekilde Bujaidar ve arkadaşları (2017) tarafından özellikle majör depresyon tedavisinde kullanılan ve dünya çapında yaygın bir antidepresan olan duloksetinin fare kemik iliği hücrelerinde KKD sıklığı üzerine etkisi incelenmiştir. Yapılan çalışmada antidepresanın 2, 20 ve 200 mg/kg olmak üzere üç dozu araştırılmıştır. Çalışma sonucunda doza bağlı olmaksızın test edilen üç dozun da KKD sıklığını anlamlı derecede artırdığı tespit edilmiştir. Elde edilen bu yüksek KKD oranının duloksetinin içerdiği naftil, hidroksil grupları ve oksidatif potansiyeli nedeniyle olabileceği vurgulanmıştır. Bu etken madde karaciğer ve beyin lipoperoksidasyonunda artışa neden olmuştur (Madrigal-Bujaidar ve ark., 2017).

Çalışmamızda depresyon ve anksiyete hastalarında olası genotoksik hasarı belirlemek için kullanılan üçüncü test kromozomal anormallik testidir. Gerçekleştirilen çalışma sonucunda 18-50 yaş tedavi gören hasta grubu ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu kıyaslandığında tedavi gören hasta grubunda KA frekansında anlamlı artış olduğu bulunmuştur. Kromozomal anormallik testinin kullanıldığı bazı hasta ve kontrol grubu kıyaslaması yapılan çalışmalar mevcuttur. MPH'nin (20-54 mg/gün) genotoksik etkisi El-Zein ve ark. (2005) tarafından incelenmiş ve tedavi öncesi periferik kan örneği alınan ve 3 ay boyunca MPH ile tedavi edilen 12 çocuğun kromozomal anormallik testinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu bildirilmiştir. Metilfenidat uygulaması sonucu çocuklarda gözlemlenen genotoksik yanıtın sorumlu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Özellikle yüksek kromozom anormallikleri ve artan kanser riski arasındaki ilişki göz önüne alındığında, bu ilaç ile tedavi edilenlerde uzun vadeli etkilerinin ne olacağının açık olmadığı vurgulanmıştır. Dolayısı ile metilfenidatın insanlarda olası sağlık etkilerinin daha fazla araştırılması gerektiği bildirilmiştir (El-Zein ve ark., 2005). Bu tez çalışmasında da KA oranı hasta grubunda yüksek bulunmuştur. Bu nedenle benzer bir yorum yapılabilmesi mümkündür.

KA testi kullanılarak hastalar üzerinde gerçekleştirilen farklı bazı çalışmalarda ise ilaç etken maddelerinin kromozomal anormallik frekansını etkilemediği belirtilmektedir. Ponsa ve

arkadaşları (2009) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan 12 çocuk, 7 yetişkin hastadan tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonra alınan periferik lenfositlerde metilfenidat (MPH)'ın (10-90 mg/gün) kromozomal anormallik değerini arttırmadığını bildirmişlerdir (Ponsa ve ark., 2009). Yaygın anksiyete ve major depresyon tanısı ile 10 ay ile 1 yıl boyunca günde 50 mg oral yoldan sertralin hidroklorür ile tedavi edilen 10 hasta, 18 tedavi görmeyen benzer psikopatolojiye sahip hasta ve 18 sağlıklı gönüllünün KA değerleri başka bir çalışmada incelenmiştir. Bu hastalarda SSRI grubunda bulunan sertralin tedavisinin kromozomal anormallik frekansını etkilemediği bulunmuştur. Sertralin tedavisi alan ve tedavi görmeyen benzer psikopatolojiye sahip hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığında KA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Dolayısı ile sertralinin KA frekansını etkilemediği açıklanmıştır (Bozkurt ve ark., 2004).

İlaç etken maddelerinin etkisini belirlemek amacı ile *in vitro* gerçekleştirilen ve bu etken maddelerin KA sıklığında artışa neden olduğu belirtilen çalışmalar da vardır. Venlafaksinın olası genotoksik etkisi insan periferik lenfositlerinde *in vitro* olarak incelenmiştir. Bu antidepresanın 24 ve 48 saatlik süreler ile 25, 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarının insan periferik lenfositlerinde negatif ve çözücü kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede kromozomal anormallik oluşumuna neden olduğu belirtilmiştir. KA frekansındaki bu artışın 24 ve 48 saatlik süreler için doza bağlı olduğu belirtilmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlar venlafaksinın insan periferik lenfositlerinde test edilen konsantrasyonlarda *in vitro* olarak önemli klastojenik ve sitotoksik etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Yazarlar tarafından antidepresanların, kimyasal yapılarında bulunan ve alkilleyici moleküllere dönüşebilen nitro grup ve aromatik halkaları sebebi ile bu etkiye neden olabilecekleri bildirilmiştir. Bu nedenle aşırı ve dikkatsiz kullanımının insan sağlığı için potansiyel risk oluşturabileceği belirtilmiştir (Ayabaktı ve Kocaman, 2018). Bu tez çalışmasında SNRI grubu ile SSRI grubu ilaç kullanan hastalar kıyaslandığında SNRI grubu ilaç alanlarda hücre başına düşen KA sayısı fazladır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

In vitro insan periferik lenfositlerinde gerçekleştirilen farklı bir araştırmada reboksetinin 25, 50, 75, 100 ve 125 µg/mL dozlarının KA değerlerini kontrole kıyasla doz ile orantılı olarak artırdığı, bu artışın 75, 100 ve 125 µg/mL konsantrasyonlarda hem 24 hem 48 saat sürelerde, 50 µg/mL dozda ise sadece 48 saatlik sürede anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada reboksetinin insan hücrelerinde genotoksik aktivite gösterebileceği ifade edilmiştir. Reboksetinin genotoksik potansiyelini aydınlatmak için, klinik olarak uygun dozlar

seçilerek farklı test sistemleri ile ve bu ilaçla tedavi edilen hastalar üzerinde daha ayrıntılı araştırmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir (Dönbak ve ark., 2014).

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan trazodon ve milnacipranın KA değerlerine etkisi diğer bir araştırmada incelenmiştir. İnsan lenfositlerinin 24 ve 48 saatlik süre ile milnacipran (2,50, 5,00; 10,00; 20,00; 30,00 ve 40,00 µg/mL) ve trazodona (3,13; 6,25; 12,50; 25,00; 50,00 ve 75,00 µg/mL) maruz bırakılması kromozomal anormalliklerde doza bağlı artışa sebep olmuştur. Negatif kontrole kıyasla trazodonun test edilen 4 konsantrasyonda (12,50, 25,00; 50,00 ve 75 µg/mL), milnacipran ise 10,00; 20,00; 30,00 ve 40,00 µg/mL konsantrasyonlarında KA sıklığını hem 24 hem 48 saatlik periyotlarda anlamlı derecede artırmıştır. Çalışma sonucunda incelenen bu iki etken maddenin klastojenik, mutajenik ve sitotoksik olabileceği belirtilmiştir. Yazarlar tarafından antidepresanların kimyasal özellikleri sebebi ile kanser gelişimine sebep olma ve mutajenite açısından tehlikeli aromatik halka ve nitro grup içerdiği belirtilmiş, bu nitro grupların alkilleyici molekülleri oluşturan nitroso bileşiklere dönüşebileceği vurgulanmıştır. Aynı çalışmada alkilleyici ajanların elektrofilik özellikleri sebebi ile DNA'nın veya proteinlerin nükleofilik parçaları ile reaksiyona girerek bir alkil grubunun kovalent transferine neden olabileceği, sonuçta kromatit kırığı, çapraz bağlar gibi DNA'da lezyona sebep olabileceği açıklanmıştır (Avuloğlu ve ark., 2017; Bradley ve ark., 1981; Brambilla ve ark., 2009; Jenkins ve ark., 2005; Puyo, Montaudon ve Pourquier, 2014; Weintein, 1988).

Nizam ve ark., (2010) tarafından *in vitro* insan periferik lenfositlerinde gerçekleştirilen bir çalışmada fluoksetinin KA üzerine etkisi incelenmiş ve fluoksetin metabolik aktivatörün varlığında en düşük konsantrasyon (8 µg/mL) hariç, metabolik aktivatörden bağımsız tüm dozlarda (8, 12, 16 ve 20 µg/mL) KA değerlerinde artışa neden olmuştur (Nizam, 2010).

Tez çalışmasında depresyon ve anksiyete hastalarında olası genotoksik hasar sitotoksisite açısından da değerlendirilmiştir. Gerçekleştirilen tez çalışması sonucunda tedavi gören hasta grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında NBI, RI ve MI değerlerinde fark olmadığı bulunmuştur. Sitotoksisite belirteci olan MI hasta grubunda düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yapılan çalışmalarda ilaç etken maddeleri sitotoksisite açısından da değerlendirilmiştir. İlaç etken maddelerinin sitotoksik etki göstermediğini belirten çalışmalar veya özellikle daha

yüksek dozlarda sitotoksik etkisinin olduğunu belirten araştırmalar bulunmaktadır. Çobanoğlu ve ark., (2018) tarafından yapılan çalışmada essitalopramın ve doksepinin test edilen dört konsantrasyonunun (1, 2,5, 5 ve 10 µg/mL) insan lenfositlerinde sitotoksik etki göstermediği belirtilmiştir (Çobanoğlu ve ark., 2018). Diğer bir çalışmada ise insan periferik lenfositlerinde trazodon (3,13; 6,25; 12,50; 25,00; 50,00 ve 75,00 µg/mL) ve milnacipran (2,50; 5,00; 10,00; 20,00; 30,00; ve 40,00 µg/mL) NBİ ve Rİ sonuçlarında önemli bir sapmaya neden olmamış, sitotoksik etki göstermemiştir (Avuloğlu ve ark., 2017). Benzer şekilde insan periferik lenfositleri kullanılarak gerçekleştirilen farklı bir araştırmada 75, 100 ve 125 µg/mL reboksetin 24 ve 48 saat sürede NBİ ve Rİ etkilememiştir (Dönbak ve ark., 2014). Diğer bir araştırmada fluoksetinin en yüksek dozda (13,0 mg/kg) Mİ'ni kontrole kıyasla çok az düşürdüğü, hücrel çoğalmayı etkilemediği tespit edilmiştir (Alzahrani, 2012). Sonuçlarımızın örtüştüğü ve fluoksetinin etkisinin incelendiği farklı bir araştırmada da benzer şekilde bu etken maddenin Rİ'ni etkilemediği bildirilmiştir (Nizam, 2010). Duloksetinin 2, 20 ve 200 mg/kg olmak üzere üç dozunun mitotik indeks üzerine etkisinin incelendiği araştırmada duloksetinin Mİ'ni etkilemediği dolayısı ile sitotoksik etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir (Madrigal-Bujaidar ve ark., 2017).

Bu çalışmaların aksine ilaç etken maddelerinin sitotoksik etki gösterdiğini belirten araştırmalar da vardır. Togar ve ark., (2012) olanzapin, risperidon ve ketiapinin yüksek dozda (250 mg/L ve üstü) sitotoksik etki gösterdiğini belirtmişlerdir (Togar ve ark., 2012). Venlafaksin farklı konsantrasyonlarının incelendiği (25, 50 ve 100 µg/mL) diğer bir araştırmada çalışmamızda elde edilen Mİ sonuçlarının aksine hem 24 hem 48 saatlik muamele sürelerinde Mİ'ni bütün konsantrasyonlarda, NBİ'ni yüksek dozlarda kontrole kıyasla düşürerek sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Ayabaktı ve Kocaman, 2018). Fluoksetinin incelendiği farklı bir araştırmada, 24 saatlik muamelede (Mİ için 24 saatlik muamelede 20 µg/mL hariç) ve metabolik aktivatör varlığında NBİ'ni ve Mİ'ni etkilememiştir. Ancak 24 saatlik muamelede fluoksetin (20 µg/mL) kontrole kıyasla metabolik aktivatör yokluğunda sadece Mİ'ni, 48 saatlik muamelede ise 8, 12 ve 16 µg/mL konsantrasyonlarda hem NBİ'ni hem de Mİ'ni düşürmüştür (Nizam, 2010). Tek ve kombine antidepresan kullanımının etkilerinin incelendiği diğer bir çalışmada etkin adaptasyon ve tamir mekanizmalarının adaptasyonundan kaynaklı birlikte antidepresan kullanımının tekli kullanımına göre daha az toksik olduğu açıklanmıştır (Solek ve ark., 2019). Depresyon tedavisinde kullanılan diğer iki etken madde olan trazodon ve milnacipran kontrole kıyasla (48 saatlik periyotta trazodon (3,13 µg/mL) ve milnacipran (2,50 ve 10,00 µg/mL hariç))

Mİ'i dozdan bağımsız istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltmıştır. Çözücü kontrol ile kıyaslandığında ise trazodonun 24 saatlik uygulaması 25,00; 50,00 ve 75 mg/mL'lik konsantrasyonlarda Mİ'i düşürmüştür (Avuloğlu ve ark., 2017). Nefazodon (2,5; 5 ve 10 µg/mL) HepG2 hücre hattında hücre canlılığını azaltmıştır (Sakin ve Kamal, 2019). Farklı hücre kültürlerinde (bir sıçan B104 nöroblastom hücre hattı, SH-SY5Y, IMR32, Kelly insan nöroblastom hücre hattı ve bir birincil insan Schwann hücre kültürü) gerçekleştirilen diğer bir araştırmada sitalopram ve essitalopramın etkisi değerlendirilmiştir. Sitalopram ve essitalopramın doza bağlı sitotoksik olduğu, sitalopramın essitalopramdan daha sitotoksik olduğu bulunmuştur. Ancak insan Schwann hücrelerinde sitalopram veya essitalopramın (50, 100, 125, 150 ve 175 µM'de) hücre canlılığını etkilemediği bildirilmiştir. Bu sebeple yazarlar tarafından, periferik sinir sisteminin miyelin kılıfı üzerinde sitalopram ve essitalopram zararsız olabileceği açıklanmıştır (Sakka ve ark., 2017).

Tez çalışmasında kullanılan bir diğer genotoksisite testi komet testidir. Komet kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk moment parametreleri DNA hasarını ölçmek için sıklıkla kullanılmaktadır (Ahmadimanesh ve ark., 2019; Erikel ve ark., 2020; Milic ve ark., 2021; Özden ve ark., 2014). Bu tez çalışmasında hasta grubunda kuyruk uzunluğu, yoğunluğu ve momentinin kontrole kıyasla anlamlı seviyede yüksek olduğu belirlenmiştir.

Yeni depresyon ve/veya dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı almış 70 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, her hastadan tedavi öncesi ve 2 ay terapötik dozlarda tedavi sonrası venöz kan alınmış ve komet testi ile psikotrop ilaçların (psikostimülan, antipsikotik, antidepresan ilaçların) periferik lenfositlerde DNA hasarı üzerine etkisi incelenmiştir. Tek başına SSRI kullanan depresyon hastalarının (n:21, sekizi fluoksetin (20 mg/gün), altısı sertralin (50 mg/gün), dördü sitalopram (10-20 mg/gün), ikisi essitalopram (10 mg/gün) ve bir hasta da paroksetin (20 mg/gün)) tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen komet parametrelerinde anlamlı fark ($p<0,05$) olduğu bildirilmiştir. Tez çalışmasında elde edilen komet sonuçları istatistiksel olarak anlamsız seviyede fluoksetin kullanımının fluoksetin kullanmayan hastalara kıyasla DNA hasarını artırdığını göstermiştir. Bunun aksine, araştırmacılar tek başına fluoksetin 20 mg/gün kullanan depresyon hastalarının (n:8) komet sonuçlarında ise anlamlı fark olmadığını belirlemişlerdir. Aynı çalışmada tek başına günde 28 mg'dan fazla MPH kullanan hastaların (n:11, ortalama doz 42,09 mg/gün) tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilen komet parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p>0,05$) olmadığı bulunmuştur. MPH kullanan (n:25) tüm hastaların ve tek başına

günde 28 mg'dan az MPH kullanan (n:14 ortalama doz 18,5 mg/gün) hastaların tedavi öncesi ile tedavi sonrası komet parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirtilmiştir (Atkaya, 2014). Andreazza ve arkadaşları (2007) tarafından yürütülen diğer çalışmada, bipolar duygudurum bozukluğuna sahip hastalar ile kontrol grubu kıyaslanmış ve komet testi sonuçlarına göre DNA hasarının hastalarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu hasar hastalık semptomlarının şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (Andreazza ve ark., 2007a). Benzer şekilde komet test sonuçlarımızın örtüştüğü, anksiyete ve depresyon hastalarında gerçekleştirilen bir çalışmada, DNA hasarının kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (Zaki ve ark., 2019). Aksine bazı çalışmalarda, SSRI's ve antipsikotiklerin DNA hasarına sebep olmadığı bildirilmektedir (Battal ve ark., 2013; Çobanoğlu ve ark., 2018; Togar ve ark., 2012). Çalışma sonuçlarımızın aksine, *in vitro* insan lenfosit kültüründe gerçekleştirilen bir çalışmada atipik antipsikotik ilaçlardan olanzapin, risperidon ve ketiapin (0-250 mg/L) DNA hasarına sebep olmamıştır (Togar ve ark., 2012).

SSRI grubundan essitalopram ve trisiklik antidepresan olan doksepin (1, 2,5; 5 ve 10 µg/mL) insan lenfositlerinde DNA hasarında herhangi bir artışa sebep olmamıştır (Çobanoğlu ve ark., 2018). Tez çalışmasında 6 hasta 10-15 mg/gün dozlarda essitalopram kullanmıştır. Tedavi gören hasta grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında test edilen tüm komet test parametreleri tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.

Yapılan başka bir çalışmada depresyon tanısı almış ve sitalopram tedavisi gören 25 hasta, sertralin tedavisi gören 20 hasta ve 14 sağlıklı gönüllüden alınan periferik lenfositler komet testi ile incelenmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında 15 haftalık sitalopram ve sertraline (çalışmamızda 50-100 mg/gün doz aralığında 8 hasta sertralin kullanmıştır) tedavisinden sonra önemli ölçüde ($p < 0.001$) DNA hasarı azalmıştır. Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar olan SSRI'ların oksidatif DNA hasarı belirteçlerini, DNA zincir kırılmalarını, inflamasyonu azaltabilen antioksidanlar ve anti-inflamatuar ajanlar olarak işlev görebileceği açıklanmıştır (Ahmadimanseh ve ark., 2019).

Diğer bir çalışmada fare nöron hücre kültüründe tek antidepresan tedavisinin (amitriptilin, imipramin veya fluoksetin) etkisi amitriptilin/imipramin + fluoksetin içeren kombine antidepresan tedavisi karşılaştırılmıştır. Birlikte antidepresan kullanımının tekli kullanımına göre daha az DNA hasarına sebep olduğu belirtilmiştir (Solek ve ark., 2019).

Nefazodonun incelenen 2,5; 5 ve 10 µg/mL dozlarının HepG2 hücre hattında kuyruk uzunluğunda, kuyruk yoğunluğunda ve kuyruk momentinde artışa ($p < 0.01$) neden olduğu belirtilmektedir. Nefazodonun sitotoksik etkisi mitokondriyi etkileyerek ATP sentezini baskılanması sonucu reaktif oksijen türlerinin oluşması ile açıklanmıştır (Sakin ve Kamal., 2019). Diğer bir çalışmada MPH'ın akut ve kronik genotoksik etkisini belirlemek için farelere 1, 2 veya 10 mg / kg, periton içine MPH enjekte edilerek gerçekleştirilmiştir. Genç farelerin (25 günlük) MPH ile akut tedavisinde DNA hasarı oluşturmadığı ancak kronik uygulamada doza bağlı tüm dozlarda DNA hasarını artırdığı bulunmuştur. Yetişkin farelerde (60 günlük) ise akut tedavide sadece 10 mg/kg dozun DNA hasarına sebep olduğu, MPH'ın kronik muamelesinde ise tüm dozların DNA hasarını artırdığı belirlenmiştir. MPH psikomotor özelliğe sahip olması sebebi ile dopamin transportunu doza bağlı baskılayarak dopamin miktarını artırmaktadır. Yüksek DNA hasarı dopaminin metabolize edilmesi sırasında hidroksil radikalleri gibi serbest radikallerin oluşması ile açıklanmıştır (Andreazza ve ark., 2007b). Aksine Pereira ve arkadaşları (2009) farelerde subakut (10 ya da 20 mg/kg ile 5 gün) duloksetin uygulanmasının komet sonuçlarını etkilemediğini bu sebeple duloksetinin genotoksik etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (Pereira ve ark., 2009).

Farklı bir çalışmada sertralinin düşük, orta ve yüksek (10, 40, 80 mg/kg) dozlarda olası akut (24 saat) ve kronik (14 gün) etkisi incelenmiştir. Sertralin uygulanan ratlar ile negatif kontrolleri arasında (kuyruk uzunluğu, yoğunluğu ve momenti arasında) istatistiksel olarak anlamlı bir farka neden olmadığı, ancak akut sertralin uygulamasının kronik tedavi ile kıyaslandığında daha fazla DNA hasarına sebep olduğu belirtilmiştir (Battal ve ark., 2013).

Bu tez çalışmasında kullanılan son test RT-qPCR'dır. Bu yöntemle kontrol geni olarak GAPDH kullanılarak *hoxa13*, *hoxb13*, *cyp1A1* ve *bcl-2* olmak üzere dört farklı genin ifade düzeyi incelenmiştir. Bu gen ifade düzeylerinin farklı kanser vakalarında ve ksenobiyotiklerin oksidatif metabolizmasında ifade düzeylerinin değiştiği bildirilmektedir. Değişen bu gen ifade düzeyleri biyobelirteç olarak kullanılabilmekte ve hastalığın tanısı, prognozu, hücre proliferasyonu ve metastaz hakkında bilgi vermektedir (Crippa ve ark., 2020; Liu ve ark., 2019; Qin ve ark., 2019; Shuai ve ark., 2020; Wen ve ark., 2018; Xie ve ark., 2019).

Kanser, dünya çapında önemli bir ölüm nedenidir. Küresel ve büyüyen bir sorun olmaya devam etmektedir (Torre ve ark., 2015; Wen ve ark., 2018). Yüksek kanser ölüm oranlarının

ana nedenlerinden biri, erken teşhis ve prognoz takibi için etkili tespit yöntemlerinin olmamasıdır (Wen ve ark., 2018). Tanının kanserin geç evrelerinde konulması ölüm oranlarının artmasına ve yaşam süresinin azalmasına sebep olmaktadır (Mayer ve ark., 2010). Bu nedenle, kanserin erken teşhisini ve prognozunu tahmin etmeyi hedefleyen yeni tanı yöntemlerine acil ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (Wen ve ark., 2018). Kanser ve kanser ilerlemesinin tanısı için sağlıklı gönüllülerin ve kanser hastalığı bulunan kişilerin serum ve plazmalarından elde edilen RNA türleri arasında farklı korelasyon olduğu bildirilmiştir. Dolaşımdan bu mRNA'nın elde edilmesi, kanserli dokudan elde edilmesinden kolay olması sebebi ile avantajlıdır (Mayer ve ark., 2010).

Bu tez çalışmasında kullanılan ilk gen *cyp1A1* dir. Yapılan tez çalışmasında tedavi gören hasta grubu ile kontrol grubu arasında *cyp1A1* gen ifade düzeyi arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Sitokrom P450 (CYP) enzimleri, çok sayıda prokarsinojenin biyoaktivasyonunda ve kimyasal karsinogenez sürecinde önemli bir rol oynamaktadır (Reed ve ark., 2019; Rendic ve ark., 2012). Sitokrom P450 monooksijenazlar (CYP'ler), klinik uygulamada kullanılan çoğu ilacın ve diğer ksenobiyotiklerin oksidatif metabolizmasında rol oynayan en büyük enzim ailesidir (Crippa ve ark., 2020; Lynch ve Price, 2007; Rodriguez-Antona ve Ingelman-Sundberg, 2006). CYP450 baskılanması metabolize edilmemiş ilacın artan konsantrasyonlarına veya CYP450 aşırı ifadesi ilacın yetersiz terapötik serum konsantrasyonlarına neden olmaktadır (Crippa ve ark., 2020; Kyselova, 2011).

Çalışmamızda kullanılan diğer gen *hoxa13*'dür. Tedavi gören depresyon ve anksiyete hastalarında *hoxa13* gen ifade düzeyinin kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Ancak fluoksetin kullanımının hasta grubu içinde *hoxa13* gen ifade düzeyini istatistiksel olarak anlamlı seviyede artırdığı bulunmuştur. *In vivo* ve *in vitro* gerçekleştirilen çalışmalarda farklı kanser türlerinde *hoxa13* ifadesi incelenmiştir. *Hoxa13* hücre proliferasyonu ve invazyonunu artırmaktadır. Yaşam süresi ile ilişkilendirilen *hoxa13* gen ifadesi kötü prognoz için değerli bir biyobelirteç olarak bildirilmektedir. Gen susturulduğunda G1 fazında hücrenin durdurulmasında, tümör dokusunun metastazının önlenmesinde ve apoptozun düzenlenmesinde kritik görev yapmaktadır. Mide, prostat ve akciğer gibi farklı kanser türlerinde *hoxa13* geninin ifadesinin arttığını belirten çalışmalar vardır (Liu ve ark., 2019; Qin ve ark., 2019; Sang ve ark., 2016; Wen ve ark., 2018). Tez çalışmasında ifade düzeyi belirlenen diğer gen *hoxb13*'dür. Hasta grubu ile kontrol grubu

kıyaslandığında *hoxb13* geninin tedavi gören depresyon ve anksiyete hastalarında ifade düzeyinin değişmediği bulunmuştur. Fakat *hoxb13* ifadesinin SSRI grubu ilaç kullananlara kıyasla SNRI grubu ilaç kullananlarda arttığı belirlenmiştir. *hoxb13* geninin prostat gelişiminde ve sekresyon fonksiyonunda önemli rol oynadığı belirtilmiştir. *hoxb13* prostat dokusunun kötü huylu ilerlemesi sırasında aşırı eksprese edildiği ve tümör süpresör proteini olan p21 inhibisyonu yoluyla hareket ederek prostat bezinin patojenizinde rol alabileceği açıklanmıştır (Ouhtit ve ark., 2016). Bu nedenle *hoxb13*, prostat kanserinin prognozu için yeni bir biyobelirteç görevi görebileceği, ayrıca *hoxb13* ile meme kanseri patolojisinin önceden tahmin edilebileceği vurgulanmıştır (Ouhtit ve ark., 2016). *Hoxb13*, meme, yumurtalık, endometriyal, renal, prostat, rektal ve deri kanseri dahil olmak üzere çeşitli diğer tümörlerde de rol oynadığı bildirilmiştir (Gao, Yang, Wang ve Zhao, 2022; Marlin ve ark., 2020; Na ve ark., 2022; Okuda ve ark., 2005; Ouhtit ve ark., 2016). *hoxb13*'ün proliferasyonu artırması sonucunun aksine renal karsinom hücrelerinde *hoxb13*'ün metilasyon ile inaktive olduğu ve eksojen *hoxb13* verilmesi durumunda tümör invazyonunun gerilediği gösterilmiştir. Böbrek ve deri kanserinde *hoxb13* tümör baskılayıcı gen gibi davrandığı belirtilmiştir (Okuda ve ark. 2005; Muthusamy ve ark., 2006; Ouhtit ve ark., 2016). Genin tümör süpresör özelliğinin belirtildiği diğer araştırmada kolon kanseri hastalarında *hoxb13* ifadesinin değiştiği bildirilmektedir. *hoxb13* gen ifadesinin artışı sağ taraflı kolon kanseri hastalarında yaşam süresine pozitif etki etmektedir (Xie ve ark., 2019). Chung ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan diğer bir çalışmada insan kemik iliğinden türetilen mezenkimal kök hücrelerinde anjiyogenez sırasında *hoxb13*'ün ekspresyonunda anlamlı değişiklik olduğu, endotel hücre farklılaşması sırasında *hoxb13*'ün ekspresyon seviyelerinin azaldığı belirtilmektedir (Chung ve ark., 2009).

Çalışmamızda ifade düzeyi incelenen son gen *bcl-2* dir. *In vivo* ve *in vitro* gerçekleştirilen çalışmalarda farklı kanser türlerinde veya kimyasallara karşı *bcl-2* gen ifadesinin değişimi incelenmiştir. Tez çalışmasında *bcl-2* gen ifade düzeyinin tedavi gören depresyon ve anksiyete hastalarında kontrol grubuna kıyasla farklılık göstermediği belirlenmiştir. Ancak kadın hasta grubunda kadın kontrol grubuna göre gen ifadesinin arttığı ($p=0,004$), ilaveten kombine ilaç kullananlarda kontrole kıyasla *bcl-2* gen ifadesinin arttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda *bcl-2* geninin apoptozun düzenlenmesinde görev aldığı, hastalığın prognozunu belirlenmesinde etkili olduğu, çeşitli maddelere karşı ifade düzeyinde farklılık gösterdiği belirtilmektedir. *Bcl-2* geninin anti-apoptatik gen olduğunun belirtildiği bir araştırmada, sedef hastalığının tedavisinde kullanılan adalimumabın psoriatik artrit

hastalarında *bcl-2/11* ifadesine etkisi değerlendirilmiş ve tedavinin dokuzuncu ayının sonuna kadar gen ifadesinde bir azalma olduğu bildirilmiştir. Tedavi sürecinin ilerleyen zamanlarında ise gen ifade düzeyinin arttığı bulunmuştur. Gen ifadesindeki bu değişimin hücrelerin adaptasyon mekanizmalarını başlatması sebebi ile tedaviye olan yanıtın kaybolması şeklinde yorumlanabileceği belirtilmiştir. Bu gen ifadelerinde oluşan değişimlerin, kullanılan ilaçlara karşı oluşan direncin önceden belirlenmesinde ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Sonuçta adalimumab tedavisinin incelenen genlerin ekspresyon düzeylerini etkileyerek tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için yeni bir moleküler belirteç olabileceği bildirilmiştir (Krawczyk ve ark., 2020). Mide kanseri hastalarından elde edilen doku örneği ve hücre hattı (MGC803, SGC7901, BGC823, HEK- 293 T, GES-1) kültürü ile gerçekleştirilen farklı bir çalışmada *bcl-2* ekspresyon seviyesinin hem mRNA hemde protein seviyesinde değişiklik gösterdiği belirtilmektedir. Mide kanseri hücrelerinde *mnx1-as1* susturulduğunda *bcl-2* ifade düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. Artan *mnx1-as1* dolayısı ile *bcl-2* ifadesi migrasyon, invazyon ve proliferasyonu artırırken apoptozu azaltmıştır (Shuai ve ark., 2020). Chron, kolorektal karsinom hastalarının mukozalarının sağlıklı bölgelerinden alınan veya murin bağırsak fibroblast hücrelerinin ve farelerin kullanıldığı diğer bir çalışmada *bcl* antagonisti olarak ABT-737'nin (50 mg/kg/d) etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda *bcl-2* ifadesinin baskılanmasının doku kalınlığını anlamlı derecede azalttığı, insan ve murin fibroblastlarında farklılaşmayı azalttığı bulunmuştur. Ayrıca yazarlar tarafından yüksek dozda *bcl-2* antagonistinin fibroblastlarda apoptozis oluşumuna neden olduğu belirtilmektedir (Weder ve ark., 2018). *In vitro* gerçekleştirilen diğer bir çalışmada, kanser tedavisi gibi biyomedikal uygulamalarda yaygın kullanılan nano-seryum oksidin (CNP) hepatom hücrelerinin çoğalması ve *bcl-2* ve *bax* mRNA'ların ekspresyonu üzerindeki etkilerini belirlemek için huh7,7721 ve HepG2 karaciğer kanseri hücreleri kullanılmış ve CNP'nin 0,005; 0,01; 0,05; 0,1 ve 1 g/mL'lik konsantrasyonları ile kültüre edilmiştir. Nano-seryum oksidin düşük dozlarının *bcl-2* ekspresyonunu artırdığı ve karaciğer kanseri proliferasyonunu teşvik ettiği belirtilmektedir (Liu., ve ark., 2020).

Yapılan literatür taramasında depresyon ve anksiyete tanılı hastalarda çalışmamızda kullanılan gen ifade düzeylerinin çalışıldığı bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Ancak hastalığın tedavisinde kullanılan ilaç etken maddeleri ile gen ifade düzeyleri arasındaki muhtemel ilişkiyi inceleyen veya depresyon hastalarında, kronik stres sonucu depresyon oluşturulan deney hayvanlarında ilaç etken maddelerinin gen ifadelerine etkisinin

incelendiği farklı çalışmalar vardır. Bu çalışmalardan ilkinde serotonin geri alım inhibitörleri grubuna dahil bir antidepresan olan nefazadonun gen ifadelerine olası etkisi HepG2 hücrelerinde Silva ve ark. (2016) tarafından incelenmiştir. HepG2 hücrelerinin 24 saat boyunca 20 μ M ve 50 μ M nefazadon ile muamele edilmesi, hücrenin hayatta kalmasını artıran ve antioksidan savunmada ifade düzeyi artan *foxo3* geninin ifadesini kontrole kıyasla artırmıştır. Aynı çalışmada hücre ölümü düzenlenmesinde görev alan *fos* ve *jun* mRNA seviyelerinin 20 μ M nefazadondan etkilenmediği, 50 μ M nefazadonun ise bu iki genin ifadesini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca her iki dozda nefazadon kontrole kıyasla p-53 gen aktivasyonuna bağlı apoptoz ile ilişkilendirilen *puma* gen ifadesini artırmıştır (Silva ve ark., 2016).

18-55 yaş aralığında majör depresyonu olan (antidepresan tedavisi almamış) 28 hasta ve 28 depresyonu olmayan birey üzerinde yürütülen araştırmada periferik kan lenfositlerinde *bax* ve *bcl-2* gen ekspresyonunun seviyesi gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile incelenmiştir. Araştırmada, depresyon hastalarının lenfositlerinde arttığı bildirilen apoptozun mekanizmasını açıklamak için *bax* ve *bcl-2* gen ekspresyonu değerlendirilmiştir. Bcl-2 ailesi mitokondri aracılığı ile gerçekleşen apoptozdan sorumludur. *bcl-2* ve *bax* genlerinin ekspresyonu ile depresyon süresi ve şiddeti gibi değişkenlerin ilişkili olmadığı ayrıca, hasta ve kontrol gruplarında *bax* ve *bcl-2* gen ekspresyonu arasında bir fark bulunmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle *bax* ve *bcl-2* genleri, depresyon hastalarında lenfositlerin apoptozunda mitokondriyal yollakta herhangi bir rol oynamamıştır. TNF- α gibi inflamatuvar faktörlerin artışının lenfositlerin apoptozunda görev alabileceği açıklanmıştır (Amidfar ve ark., 2019).

Yapılan tez çalışmanın sonuçlarının aksine sonuçların elde edildiği diğer bir çalışmada ise, antiapoptatik gen olan *bcl-2* ve proapoptatik olan *bax* geninin ifade düzeylerine 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg fluoksetinin etkisi fareler üzerinde araştırılmıştır. Yapılan çalışmada 10 mg/kg fluoksetinin amigdala bölgesinde *bcl-2/bax* miktarını artırdığı tespit edilmiştir (Aykaç, 2012). Fluoksetinin etkisini araştırmak için gerçekleştirilen diğer çalışmada SSRI olan fluoksetinin fare hipokampus dokusunda kainik asit kaynaklı nöronal hücre ölümüne etkisi incelenmiştir. Fluoksetinin kainik asidin sebep olduğu nöronal hücre ölümünü azalttığı bu etkinin uygulanan fluoksetin dozu ile orantılı olduğu belirtilmiştir. Fluoksetinin nöroprotektif özelliği fluoksetin uygulamasıyla proinflamatuvar belirteç (COX-2, IL-1 β ve tNF- α) oluşumlarının baskılandığı RT-PCR ile gösterilmiştir. Fluoksetinin beyinde kainik

asitin neden olduğu patogenezi baskılama açısından terapötik potansiyele sahip olabileceği ve bu nöroprotektif özelliğin anti-inflamatuar etki ile ilişkili olabileceği açıklanmıştır (Jin ve ark., 2009).

Benzer şekilde duloksetin ve mirtazapinin, apoptotik ve nörotrofin proteinlerin ekspresyonu üzerindeki etkileri farelerin serebral korteksinde ve hipokampusunda incelenmiştir. Çalışmada duloksetin (10 mg/kg) ve mirtazapin (3 mg/kg) 21 gün boyunca farelere uygulanmış ve RT-qPCR ile nörotrofinler (BDNF, NGF, FGF-2 ve NT-3), antiapoptotik (*bcl-2* ve *bcl-xL*) ve proapoptotik genlerin (*bax*, *bad* ve *p53*) ifade düzeyleri araştırılmıştır. Duloksetin serebral kortekste *bcl-2*, *bcl-xL*, *fgf-2* ve *nt-3* ekspresyonunu ve hipokampusta *fgf-2* ekspresyonunu arttırmıştır. *bax* ve *p53* ekspresyonunu ise hipokampusta ve *bad* ekspresyonunu serebral kortekste azaltmıştır. Mirtazapin, hipokampusta *bcl-xL* ve *bax* ekspresyonunu, *bad* ve *p53* ekspresyonunu ise hem hipokampus hem de serebral kortekste azaltmıştır. Duloksetin ve mirtazapinin, apoptotik ve nörotrofin yolakların aktivitesini düzenleyerek terapötik etkilerini ortaya çıkarabileceği ve böylece depresif hastalarda hücrelerin hayatta kalmasını artırabileceği açıklanmıştır (Engel ve ark., 2013).

Kronik stres yolu ile depresyon oluşturulan sıçanlarda nöronal apoptozda mikro ribonükleik asit (miR)-9'un ve apoptoz genlerinin (*bcl-2* ve *bax*) ekspresyon seviyeleri araştırılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, depresyon modeli oluşturulan sıçanlar da önemli ölçüde azalmış öğrenme ve hafıza yetenekleri, beyinde zayıf nöronal morfoloji, beyinde önemli ölçüde daha yüksek nöronal apoptoz oranı ve serum *bcl-2* seviyesinde azalma, serum *bax* seviyesinde artış olduğu belirlenmiştir. Kaudal ven ile miR-9 inhibitör verilen fare grubu model grubuyla karşılaştırıldığında, gelişmiş öğrenme ve hafıza yetenekleri, beynin gelişmiş nöronal morfolojisi, beyinde daha düşük nöronal apoptoz oranı, serum *bcl-2* seviyesinde artış ve serum *bax* seviyesinde azalma olduğu tespit edilmiştir. miR-9 inhibitörünün, depresyon oluşturulan sıçanların nörolojik fonksiyon iyileşmesini destekleyebileceği ve nöronal apoptozunu inhibe edebileceği bildirilmiştir. Sonuçta miR-9 depresyon için önemli bir terapötik hedef olabileceği vurgulanmıştır (Xiao ve ark., 2020).

Tedavi gören depresyon ve anksiyete bozukluğu tanımlı hastalarda olası genotoksik riski belirlemek için yapılan bu tez çalışmasında incelenen gen ifade düzeylerinde kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Elde edilen gen ifade sonuçlarına göre genotoksik risk potansiyelinin göz ardı edilebilecek seviyede olduğu

söylenbilir. Ancak çalışmamızda seçilen genlere *ras*, *p53* gibi ilave genlerin eklenmesi tedavinin olası genoksik potansiyelinin ortaya çıkarılması için önemlidir. Tez konusu ile benzer hasta gruplarını kapsayan her hangi bir RT-qPCR çalışmasına rastlanmamıştır.

Antidepresan ilaç etken maddelerinin incelendiği *in vivo* genotoksisite-kanserojenite çalışmaları da bulunmaktadır. Fareler ve sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada metilfenidat (MPH) (24 ay) sıçanların yemlerine 0, 100, 500 ve 1000 ppm, farelerin yemlerine ise 0, 50, 250 ve 500 ppm dozlarında eklenmiştir. 24 ay sonunda dişi ve erkek farelerde benign karaciğer tümörlerine neden olduğu ve sonucun doz ile orantılı olduğu ancak sıçanlarda neoplasm artışı olmadığı bulunmuştur (Dunnick ve Hailey, 1995). Diğer bir çalışmada fluoksetinin 24 ay boyunca sıçanlara 0;0,5; 2 ve 10 mg/kg, farelere 1, 5 ve 10 mg/kg günlük dozda verildiğinde, tümör ve neoplazma oluşumuna bir etkisi olmadığı histopatolojik yöntemlerle belirlenmiştir (Bendele, Adams, Hoffman, Gries ve Morton., 1992). Antidepresan kullanımı ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran farklı çalışmalarda seçici serotonin geri alım inhibitörü kullanımı ile meme kanserine yakalanma arasında bağlantı olmadığı bildirilmiştir (Fulton-Kehoe, Rossing, Rutter, Mandelson ve Weiss, 2006; Kelly ve ark., 1999; Moorman, Grubber, Millikan ve Newman., 2003). Bu çalışmaların aksine antidepresanlar ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen farklı bir çalışmada, paroksetin kullanımının meme kanseri riskini artırabileceği açıklanmıştır. Ayrıca her antidepresanla meme kanseri oluşumu arasında ilişki kurulamayacağı, tirisiklik antidepresanların iki seneden uzun süre kullanımı ile meme kanseri görülme olasılığının iki kat arttığı belirtilmiştir (Cotterchio, Kreiger, Darlington ve Steingart, 2000).

Anksiyete, depresyon hastalığının ve bu hastalığın tedavisinin sebep olabileceği hasarın belirlenmesi konusunda farklı araştırmalar vardır. Czarny ve ark. (2018), klinik depresyon ve/veya diğer psikiyatrik olmayan hastalıkların eşlik ettiği depresyonu olan hastaların lenfositlerinde, idrarında ve serumunda oksidatif DNA hasarının bir belirteci olan 8-oksoguanin düzeylerinin yükseldiğini ve reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin yüksek seviyeleri DNA hasarında artışa neden olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca, hastaların hücrelerinde peroksit kaynaklı DNA hasarının kontrollerden daha az etkin bir şekilde onarıldığı bildirilmiştir. Bu nedenle, oksidatif stres ve daha az verimli DNA hasarı onarımı, depresif hastalarda artan DNA hasarına yol açabileceği belirtilmektedir (Czarny, Wigner, Galecki ve Sliwinski, 2018; Guo ve ark., 2017; Vieira ve ark., 2021). Antidepresanlar

kimyasal yapılarında potansiyel olarak tehlikeli iki bileşen ihtiva etmektedir. Aromatik halka bu bileşenlerden biridir. Diğerisi ise nitro grubudur (Avuloğlu ve ark., 2017; Bradley ve ark., 1981; Weintein, 1988). Nitro gruplar, sırayla alkilleyici moleküller oluşturabilen nitroso bileşiklerine dönüştürülebilir (Avuloğlu ve ark., 2017; Brambilla ve ark., 2009; Paniagua-Perez, Madrigal-Bujaidar, Reyes ve Perez., 2002). Alkilleyici ajanlar, bir alkil grubunun kovalent transferiyle sonuçlanan DNA veya proteinlerin nükleofilik merkezlerine afinite gösteren elektrofilik bileşiklerdir (Avuloğlu ve ark., 2017; Puyo ve ark., 2014). DNA'nın nitroso bileşikler tarafından alkil grubu eklenmesi çeşitli lezyonlara neden olmaktadır (örneğin, DNA eklentileri, çapraz bağlar ve kromatit kırıkları) (Jenkins, Doak, Johnson, Waters ve Parry, 2005).

Tez çalışması migrasyon, invazyon, proliferasyon, apoptoz ve kötü prognozla ilişkilendirilen ifade düzeyleri incelenen genlerin depresyon ve anksiyete hastalarında tedavi sonrası ilk kez çalışılıyor olması sebebi ile önemli olup literatüre katkı sağlayarak yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır. Göğüs, kolon, mide, akciğer, karaciğer, yumurtalık, prostat ve deri kanseri gibi farklı kanserlerin gelişiminde ifade düzeyleri değişen bu genlerin ifade düzeyleri çalışmamızda kullanılan hasta grubunda değişmemiştir. Bu tez çalışmasında elde edilen tüm bu RT-qPCR sonuçları ışığında tedavi gören depresyon ve anksiyete hastalarının bu kanser çeşitleri açısından ekstra risk altında olmadıkları sonucu bu verilere dayanılarak çıkarılabilir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ışığında depresyon ve anksiyete bozukluğu tanısı alan ve medikal tedavi gören hastalarda KA sayısının ve DNA hasarının yüksek olduğu bu sebeple tedavide kullanılan etken maddelerinin klastojenik ve mutajenik etki gösterebileceği ifade edilebilir. Uzun süreli depresyon ve anksiyete hastalığının tedavisi, ilaç etken maddelerinin veya metabolitlerinin vücutta birikmesine neden olabilir ve birikmiş etken maddeleri yapısal özellikleri sebebi ile DNA'da ya doğrudan etkileşimleri ya da metabolik dönüşümleri sonucu genetik hasara neden olabilir. Ayrıca hasta grubunda yüksek psikolojik stresin ve ilaç etken maddelerinin serbest radikal oluşumunda artışa neden olarak DNA hasarına sebep olabileceği belirtilebilir. Çalışmamızda elde edilen veriler ile tedavi gören depresyon ve anksiyete bozukluğu olan hastalarda, yaş, cinsiyet ve tedavi edilen ilacın (SSRI veya SNRI gibi) türünden bağımsız olarak, periferik lenfositlerde DNA hasarının daha yüksek olduğu belirtilebilir. Bununla birlikte Rİ, NBİ ve Mİ sonuçlarına göre, çalışmamızda yer alan hasta grubunda sitotoksik etki gözlenmemiştir. Çalışmamızın sonuçları, depresyon ve anksiyete

hastalığının veya tedavisinde kullanılan ilaçların olası genotoksik potansiyelinin ortaya çıkarılmasına katkıda bulunmuştur. Psikiyatrik ilaçların özensiz seçimi veya aşırı kullanımı sağlık açısından potansiyel riskler taşıyabilir. Doz ve tedavi süresine azami önem gösterilmelidir. İnsan sağlığına zarar verme potansiyeli olan etken maddelerinin piyasadan kaldırılması veya kullanımının sınırlandırılması bu ve benzeri çalışmaların yapılması ile mümkün olabilecektir. Hastalığın ya da tedavinin genotoksik potansiyelinin kesinleşebilmesi için tedavi öncesi ve sonrasında örnek alınarak aynı hasta grubunun takip edilmesi daha detaylı sonuçlara ulaşılmasına katkı sağlayabilir. Her ne kadar tüm genotoksisite testlerinde genotoksik etki belirlenmemiş olsa da, kanserojenezin bir belirtici kabul edilen kromozomal anormallik testinde ve DNA hasarının tespitini sağlayan komet testinde pozitif sonuçların alınmış olması, hastaların genotoksik risk altında olabileceği yönünde değerlendirilmeli ve ilaç kullanımının çok gerekli olmadığı durumlarda diğer tedavi yöntemlerine öncelik verilmelidir. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde depresyon ve anksiyete hastalarında olası genotoksisiteyi belirlemek için özellikle tek ilaç etken maddelerinin bağımsız olarak *in vivo* çalışmalar ile araştırılması faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Ağaoğlu, Ö., ve Sidekli, Ö., (2020). Kantitatif RT-PCR (RT-qPCR) çalışmalarında uygun housekeeping genlerin (HKGs) seçimi ve validasyonu. *Erciyes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 17(1), 76-83.
- Ahmadimanesh, M., Abbaszadegan, M. R., Rad, D. M., Moallem, S. A., Mohammadpour, A. H., Ghahremani, M. H., Hosseini, F. F., Behdani, F., Manteghi, A. A., Jowsey, P., Behbahani, F. S., Moallem, S. M. H., and Etemad, L. (2019). Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on DNA damage in patients with depression. *Journal of Psychopharmacology*, 33(11), 1364-1376.
- Ahmadimanesh, M., Balarastaghi, S., Rashedinia, M., and Yazdian-Robati, R. (2020). A systematic review on the genotoxic effect of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) antidepressants. *Psychopharmacology*, 237(7), 1909-1915.
- Akdeniz F. (2017) ed. *Aile hekimleri için psikiyatri*. Ankara: Bayt Yayın Hizmetleri, 39-58.
- Akpulat, H. A., Akpulat, S., Yıldırım, E. S., ve Enginoğlu, H. R. (2019). *Prunus laurocerasus* (Rosaceae) bitki ekstraktı ile zararlı otlar ve tarımsal dona karşı mücadele. *Turkish Journal of Biodiversity*, 2(1), 18-23.
- Alshawwa, I. A., Elkahlout, M., El-Mashharawi, H. Q., and Abu-Naser, S. S., (2019). An expert system for depression diagnosis. *International Journal of Academic Health and Medical Research*, 3(4), 20-27.
- Alvano, S. A., and Zieher, L. M. (2020). An updated classification of antidepressants: A proposal to simplify treatment. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 19-20.
- Alzahrani, H. A. S. (2012). Sister chromatid exchanges and sperm abnormalities produced by antidepressant drug fluoxetine in mouse treated *in vivo*. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16(15), 2154–2161.
- American Psychiatric Association (APA) (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., DC: Author, Washington.
- Amidfah, M., Karami, Z., Kheirabadi, G. R., Afshar, H., and Esmaeili, A. (2019). Expression of *bcl-2* and *bax* genes in peripheral blood lymphocytes of depressed and nondepressed individuals. *Journal of Research in Medical Sciences*, 24, 41.
- Amin, S., Patel, N., and Chattoo, B., (2019). Oral cancers – Micronuclei as biomarker of genotoxicity a population-based study to establish usable dynamic cut off limits in tobacco users. *International Journal of Molecular and Immun Oncology*, 4(1), 9-12.
- Andreazza, A.C., Frey, B.N., Erdtmann, B., Salvador, M., Rombaldi, F., Santin, A., Gonçalves, C.A., and Kapczinski, F. (2007a). DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 153, 27-32.

- Andreazza, A. C., Frey, B. N., Valvassori, S. S., Zanotto, C., Gomes, K. M., Comim, C. M., Cassini, C., Stertz, L., Ribeiro, L. C., Quevedo, J., Kapczinski, F., Berk, M., and Gonçalves, C. A. (2007b). DNA damage in rats after treatment with methylphenidate. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(6), 1282-1288.
- Andrews, G., Bell, C., Boyce P., Gale, C., Lampe, L., Marvat, O., Rapee, R., and Wilkins, G. (2018). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 52(12), 1109-1172.
- Androutsopoulos, V. P., Tsatsakis, A. M., and Spandidos, D. A. (2009). Cytochrome P450 *cyp1A1*: Wider roles in cancer progression and prevention. *BMC Cancer*. 9(187), 1-17.
- Apaydın, S. A. (2020). *Major depresif bozukluk hastalarında serum s100b ve Cd163 düzeylerinin kognitif fonksiyonlarla ilişkisi ve SSRI tedavisine bağlı olası değişimlerinin incelenmesi*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 5-14.
- Arkonaç, O. (1999). *Açıklamalı psikiyatri sözlüğü*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 36 - 37.
- Atkaya, Ç. H. (2014). *Yeni depresyon ve/veya dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı almış erişkinlerde psikotrop ilaçların (Psikostimülan, Antipsikotik, Antidepresan İlaçların) periferik lökositlerde erken DNA hasarına etkisinin komet analizi kullanılarak incelenmesi*, Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli, 56-70. <http://hdl.handle.net/11499/2359>.
- Avuloğlu Yılmaz, E., Ünal, F. and Yüzbaşıoğlu, D., (2017). Evaluation of cytogenetic and DNA damage induced by the antidepressant drug-active ingredients, trazodone and milnacipran, *in vitro*. *Drug and Chemical Toxicology*, 40(1): 57–66.
- Avuloğlu Yılmaz, E., Yüzbaşıoğlu, D., and Ünal, F. (2022). Assessment of the genotoxic effects of antihypertensive drug active ingredient indapamide in human lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*, DOI: 10.1080/01480545.2022.2026375.
- Ayabaktı, S., and Kocaman, A. Y. (2018). Cytogenotoxic effects of venlafaxine hydrochloride on cultured human peripheral blood lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*, 43, 2, 192-199.
- Aykaç, A. (2012). *Fluoksetin ile tedavi edilen post travmatik stres bozukluğu sıçan modelinde gen ekspresyon çalışmaları*, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 10-90.
- Azqueta, A., and Collins, AR. (2013). The essential comet assay: A comprehensive guide to measuring DNA damage and repair. *Archives of Toxicology*, 87, 949-968.
- Bachman, J. (2013). Reverse-Transcription PCR (RT-PCR). *Methods in Enzymology*, 530, 67,74. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-420037-1.00002-6>.

- Battal, D., Aktas, A., Sungur, M. A., Kadioglu, E., Eker, E. D., Sahihin, N. O., and Saygi, S., (2013). *In vivo* genotoxicity assessment of sertraline by using alkaline comet assay and the cytokinesis-block micronucleus assay. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 113(5), 339-346.
- Bayram, Ö. E. (2021). *Antidepresanlara yönelik tutum ve inançlar üzerinde hastalık algısı, sosyal damgalanma ve algılanan sosyal desteğin rolü*. Türkiye Cumhuriyeti Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 4-16.
- Bayülken, D. G., Ayaz Tüylü, B., Sinan, H., and Sivas H. (2017). Investigation of genotoxic effects of paraben in cultured human lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*, 42(4), 349-356.
- Bendele, R. A., Adams, E. R., Hoffman, W. P., Gries, C. L., and Morton, D. M. (1992). Carcinogenicity studies of fluoxetine hydrochloride in rats and mice. *Cancer Research*, 52, 6931-6935.
- Benhusein, G. M., Mutch, E., Aburawi, S., and Williams, F. M. (2010). Genotoxic effect induced by hydrogen peroxide in human hepatoma cells using comet assay. *Libyan Journal of Medicine*, 5, 10.
- Bochtler, T., Kartal-Kaess, M., Granzow, M., Hielscher, T., Cosenza, M. R., Herold-Mende, C., Jauch, A., and Krämer, A. (2018). Micronucleus formation in human cancer cells is biased by chromosome size. *Genes Chromosomes Cancer*, 58(6), 392-395.
- Bolognesi, C., (2019). Micronucleus cytome assay with buccal cells. *The Micronucleus Assay in Toxicology*, Chapter 6.
- Bossa, C., Benigni, R., Tcheremenskaia, O., and Battistelli, C. L. (2018). (Q)SAR methods for predicting genotoxicity and carcinogenicity: Scientific rationale and regulatory frameworks. *Computational Toxicology*, 1800, 447-473.
- Bozkurt, G., Abay, E., Ates, I., Karabogaz, G., Ture, M., Savran, F. O., Palanduz, S., Temocin, K., and Algunes, C. (2004). Clastogenicity of selective serotonin-reuptake inhibitors, *Mutation Research*, 14, 558, 137-144.
- Bradley, M. O., Bhuyan, B., Francis, M. C., Langenbach, R., Peterson, A., and Huberman, E., (1981). Mutagenesis by chemical agents in V79 chinese hamster cells: A review and analysis of the literature. A report of the Gene-Tox program. *Mutation Research*, 87(2), 81-142,
- Brambilla, G., Mattioli, F., and Martelli, A., (2009). Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants. *Toxicology*, 261, 77-88.
- Cavallo, D., Ursinig, C. L., Perniconi, B., Francesco, A., Giglio, M., Rubino, F. M., Marinaccio, A., and Lavicoli, S. (2005). Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutation Research*, 587, 45-51.

- Chandirasekar, R., Kumar, B. L., Sasikala, K., Jayakumar, R., Suresh, K., Venkatesan, R., Jacob, R., Krishnapriya, E. K., Kavitha, H., and Karthik Ganesh, G. (2014). Assessment of genotoxic and molecular mechanisms of cancer risk in smoking and smokeless tobacco users. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 767, 21–27.
- Chung, N., Jee, B., Chae, S., Jeon, Y-W., Lee, K., and Rha, H. (2009). *Hox* gene analysis of endothelial cell differentiation in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Molecular Biology Reports*, 36(2), 227-235. DOI: 10.1007/s11033-007-9171-6
- Collins, A. R., (2014). Measuring oxidative damage to DNA and its repair with the comet assay. *Biochim Biophys Acta*, 1840, 794–800.
- Corvi, R., Albertini, S., Hartung, T., Hoffmann, S., Maurici, D., Pfuhler, S., van Benthem, J., and Vanparys, P., (2008). ECVAM retrospective validation of *in vitro* micronucleus test (MNT). *Mutagenesis*, 23, 271–283.
- Corvi, R., and Madia, F., (2017). *In vitro* genotoxicity testing-Can the performance be enhanced? *Food and Chemical Toxicology*, 106, 600-608.
- Cotterchio, M., Kreiger, N., Darlington, G., and Steingart, A., (2000). Antidepressant medication use and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology*, 151(10), 951-957.
- Countryman, P. I., and Heddle, J. A. (1976). The production of micronuclei from chromosome aberrations in irradiated cultures of human lymphocytes. *Mutation Research*, 41, 321-332.
- Crippa, G. V., Zanetti, T. A., Biazi, B. I., Baranoski, A., Marques, A. A., Coatti, G. C., Lepri, S. R., and Mantovani, M. S. (2020). Up and down-regulation of mRNA in the cytotoxicity and genotoxicity of plumbagin in HepG2/C3A. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 75, 103328.
- Czarny, P., Wigner, P., Galecki, P., and Sliwinski, T. (2018). The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 3, 80, 309-321.
- Çakır, S. (2009). Genel tıpta depresyon. *Klinik Gelişim Dergisi İstanbul Tabip Odası, Süreli Bilimsel Yayını*, 22, 461-464.
- Çarhan, A., Ercan, E., ve Yalçınkaya, T. (2016). Dijital PZR ve kullanım alanları. *Türk Hijyen ve Deneyisel Biyoloji Dergisi*, 73(2), 183-198.
- Çelik F. H., ve Hocaoglu, Ç. (2016). Major Depresif Bozukluk Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir gözden geçirme. *Journal of Contemporary Medicine*, 6(1), 51-66.
- Çetin, E. B. E. (2021). *Esansiyel hipertansif hastalarda; nötrofil – lenfosit oranının yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon ile ilişkisi*, Uzmanlık Tezi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Manisa, 1-2.

- Çobanoğlu, H., Coskun, M., Çayir, A., and Coskun, M. (2018). *In vitro* genotoxic and cytotoxic effects of doxepin and escitalopram on human peripheral lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*, 41(2), 238-244.
- Decordier, I., and Kirsch-Volders, M., (2006). The *in vitro* micronucleus test: From past to future. *Mutation Research*, 607, 2–4.
- Denton, D., Nicolson, S., and Kumar, S. (2012). Cell death by autophagy: Facts and apparent artefacts. *Cell Death & Differentiation*, 19(1), 87–95.
- Dilek, Ü. K. (2020). *Bir flavonoid olan hyperoside'in genotoksik ve antigenotoksik etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, 1-7.
- Doak, S. H., Manshian, B., Jenkins, G. J. S., and Singh, N. (2012). *In vitro* genotoxicity testing strategy for nanomaterials and the adaptation of current OECD guidelines. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 745(1), 104-111.
- Dönbak, L., Dal, O., and Çelik, M. (2014). Genotoxic effects of antidepressant reboxetine in human peripheral lymphocytes. *Advance Laboratory Medicine International*, 4(3): 93–102.
- Dunkenberger, L., Reiss, K., and Del Valle, L. (2022). Comet assay for the detection of single and double-strand DNA breaks. *Methods in Molecular Biology*, 2422:263-269. doi: 10.1007/978-1-0716-1948-3_18.
- Dunnick, J. K., and Hailey, J. R. (1995). Experimental studies on the long-term effects of methylphenidate hydrochloride. *Toxicology*, 103(2), 77-84.
- Dündaröz, R., Çalışkaner, A. Z., Türkbay, T., Gök, F., Dilbaz, N., ve Baltacı, V., (1999). Sister-chromatid exchange analysis in women treated with fluoxetine for depression. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 6, 15-19.
- Dwivedi, N., Monda, S., Smitha, P. K., Sowmya, T., Sachdeva¹, K., Bathula, C., Vishnupriyan, K., Nataraj, K. S., Damodar, S., Dhar, D. K., and Das, M. (2020). Relative quantification of BCL2 mRNA for diagnostic usage needs stable uncontrolled genes as reference. *Journal pone.*, 15(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236338>
- Eastmond, D. A., and Tucker, J. D., (1989). Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 13(1) 34–43.
- El-Zein, R. A., Abdel-Rahmanb, S. Z., Hay, M. J., Lopez, M. S., Bondy, M. L., Morris, D. L., and Legator, M. S. (2005). Cytogenetic effects in children treated with methylphenidate. *The Cancer Letters*, 230, 284–291.

- Engel, D., Zomkowski, A. D., Lieberknecht, V., Rodrigues, A. L., and Gabilan, N. H. (2013). Chronic administration of duloxetine and mirtazapine downregulates proapoptotic proteins and upregulates neurotrophin gene expression in the hippocampus and cerebral cortex of mice. *Journal of Psychiatric Research*, 47(6), 802-808.
- Ercan, Ş., ve Yaylım, İ. (2020). Gen anlatımının kantitatif analizi “Real-Time PCR”. *Ürolojik Cerrahi Derneği Güncelleme Serileri, Moleküler Tıp” Özel Sayısı*, 9(2), 43-46.
- Espinoza, F., Cecchini, L., Morote, J., Marcos, R., and Pastor, S., (2018). Micronuclei frequency in urothelial cells of bladder cancer patients, as a biomarker of prognosis. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 60(2), 168-173.
- Erikel, E., Yüzbaşıoğlu, D., and Ünal, F. (2019). *In vitro* genotoxic and antigenotoxic effects of cynarin. *Journal of Ethnopharmacology*, 237, 171-181.
- Erikel, E., Yüzbaşıoğlu, D., and Ünal, F. (2020). Genotoxic and antigenotoxic potential of amygdalin on isolated human lymphocytes by the comet assay. *Journal of Food Biochemistry*, 44, 10.
- Evans, H. J., Kilbey, B.J., Legator, M., Nichols, W., and Ramel, C. (1984). *Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen tests*. (Second edition), Handbook of Mutagenicity Test Procedures, Amsterdam, Elsevier Sciences, 405–428.
- Falck, G., Catalan, J. and Norppa, H. (1997). Influence of culture time on the frequency and contents of human lymphocyte micronuclei with and without cytochalasin-B. *Mutation Research*, 392 (1-2), 71-79.
- Fasipe O. J. (2018). Neuropharmacological classification of antidepressant agents based on their mechanisms of action. *Archives Medicine Health Sciences*, 6, 81-94.
- Fenech, M., (1993). The cytokinesis-block micronucleus technique and its application to genotoxicity studies in human populations, *Environmental Health Perspectives*, 101 (3), 101-107.
- Fenech, M. (2000). The *in vitro* micronucleus technique. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms*, 455(1), 81-95.
- Fenech, M. (2007). Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nature Protocols*, 2(5), 1084-1104.
- Fenech, M., Knasmueller, S., Bolognesi, C., Holland, N., Bonassi, S., and Kirsch-Volders, M. (2020). Micronuclei as biomarkers of DNA damage, aneuploidy, inducers of chromosomal hypermutation and as sources of pro-inflammatory DNA in humans. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 786, 108342.

- Fenech, M., Knasmueller, S., Knudsen, L. E., Kirsch-Volders, M., Deo, P., Franzke, B., Stopper, H., S., Andreassi, M-G., Bolognesi, C., Dhillon, V. S., Laffon, B., Wagner, K-H., and Bonassi, S. (2021). "Micronuclei and disease" special issue: aims, scope, and synthesis of outcomes. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 788.
- Fenech, M., and Morley, A.A. (1985). Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutation Research*, 147 (1-2), 29-36.
- Fuchs, Y., and Steller, H., (2015). Live to die another way: Modes of programmed cell death and the signals emanating from dying cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16, 329–344.
- Fulton-Kehoe, D., Rossing, M. A., Rutter, C., Mandelson, M. T., and Weiss, N. S. (2006). Use of antidepressant medications in relation to the incidence of breast cancer. *British Journal of Cancer*, 94, 1071-1078.
- Galluzzi, L., Morselli, E., Kepp, O., and Kroemer, G. (2009). Targeting postmitochondrial effectors of apoptosis for neuroprotection. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1787(5), 402–413.
- Gao, D-Z., Yang, Y-S., Wang, Z., and Zhao, X-F. (2022). Expression profile and prognostic significance of *hoxb13* in rectal cancer. *The International Journal of Biological Markers*, doi:10.1177/17246008221076151.
- Garcia-Sagredo, J. M., (2008). Fifty years of cytogenetics: a parallel view of the evolution of cytogenetics and genotoxicology. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1779 (6–7), 363–375.
- García-Quispes W. A., Pastor S, Galofre, P., Biarne's F, Castell, J., Velazquez, A., and Marcos, R. (2013). Influence of DNA-repair gene variants on the micronucleus frequency in thyroid cancer patients. *Mutation Research*, 750(1-2), 34–39.
- Gatinois, V., Desprat, R., Becker, F., Pichard, L., Bernex, F., Isidor, B., Pellestor, F., and Lemaitre, J. M., (2020). iPSC line derived from a bloom syndrome patient retains an increased disease-specific sister-chromatid exchange activity. *Stem Cell Research*, 43.
- Guo, C., Ding, P., Xie, C., Ye, C., Ye, M., Pan, C., Cao, X., Zhang, S., and Zheng, S. (2017). Potential application of the oxidative nucleic acid damage biomarkers in detection of diseases. *Oncotarget*, 8(43), 75767–75777.
- Günel. T. (2007). Gen anlatımının kantitatif analizi "Real-Time PCR". *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 27(5), 763-767.
- Günel, T. ve Aydın, K. (2009). Real-Time PCR" ve uygulama alanları. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 2(2), 43-45.
- Göktaş, A. (2021). *Roy uyum modeline temellendirilmiş depresyonda psikiyatrik bakım uygulamasının tedavi uyumu, genel öz yeterlik, benlik saygısı ve depresyon düzeyine etkisi*, Doktora Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Antalya, 1-10.

- Green, D. R., and Kroemer, G. (2004). The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*, 305 (5684), 626–629.
- Hassanane, M. S., Hafiz, N., Radwan, W., and El-Ghor, A. A. (2012). Genotoxic evaluation for the tricyclic antidepressant drug, amitriptyline. *Drug and Chemical Toxicology*, 35(4), 450-455.
- Heddle, J. (2019). *Short personal history of micronuclei in the micronucleus assay in toxicology*, Chapter 1:A, DOI: 10.1039/9781788013604-00001.
- Hininger, I., Chollat-Namy, A., Sauvaigo, S., Osman, M., Faure, H., Cadet, J., Favier, A., and Roussel, A. M. (2004). Assessment of DNA damage by comet assay on frozen total blood: Method and evaluation in smokers and non-smokers. *Mutation Research*, 558(1-2), 75-80.
- Hueber, S. D., and Lohmann, I. (2008). Shaping segments: *Hox* gene function in the genomic age. *BioEssays*, 30(10);965-979. DOI: 10.1002/bies.20823
- Ingunn, R., Stian, L., Tricia L. L., and Bernhard, W. (2018). Developmental course of anxiety and depression from adolescence to young adulthood in a prospective Norwegian clinical cohort. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 27(11), 1413–1423.
- Izquierdo-Vega, J. A., Morales-González, J. A., Sánchez Gutiérrez, M., Betanzos-Cabrera, G., Sosa-Delgado, S. M., Sumaya-Martínez, M. T., and Madrigal-Santillán, E., (2017). Evidence of some natural products with antigenotoxic effects. Part 1: Fruits and polysaccharides. *Nutrients*, 9(2), 102. doi:10.3390/nu9020102.
- İnternet: Baldwin, D. (2018). Generalized anxiety disorder in adults: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. URL: <https://www.uptodate.com/contents/generalized-anxiety-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis>, Son Erişim Tarihi: 07.11.2021.
- İnternet: For a complete list of references, visit QIAGEN's Knowledge Hub online at www.qiagen.com/us/products/genes_and_pathways/knowledgehub/, or contact QIAGEN Technical Services or your local distributor. URL: <https://www.qiagen.com/us/resources/resourcedetail?id=38fc23d8-25f1-4ab3-af43-8d12ca24d433&lang=en>, Son Erişim Tarihi: 24.04.2022.
- İnternet: QIAGEN maintains a large, up-to-date online database of scientific publications utilizing QIAGEN products. Comprehensive search options allow you to find the articles you need, either by a simple keyword search or by specifying the application, research area, title, etc. URL: <https://www.qiagen.com/au/products/discovery-and-translational-research/dna-rna-purification/rna-purification/total-rna/qiaamp-rna-blood-mini-kit/#orderinginformation>, Son Erişim Tarihi: 24.04.2022.
- İnternet: Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, (2019). URL: https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti_40564,saglik-istatistikleri-yilligi-2019pdf.pdf?0, Son Erişim Tarihi: 05.12.2021.

- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., and Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), 69-90.
- Jenkins, G.J.S., Doak, S.H., Johnson, G.E., Waters, E.M., and Parry, J.M. (2005). Do dose response thresholds exist for genotoxic alkylating agents? *Mutagenesis*, 20(6), 389–398.
- Jin, Y., Lim, C. M., Kim, S. W., Park, J. Y., Seo, J. S., Han, P. L., Yoon, S. H., and Lee, J. K. (2009). Fluoxetine attenuates kainic acid-induced neuronal cell death in the mouse hippocampus. *Brain Research*, 1281, 108-116.
- Kara, N. (2019). *Tat sosyal biliş ve nesne ilişkileri ölçeği global (SCORS-G) 'İN DSM-IV ve ICD-10 kişilik bozuklukları değerlendirmesini (DIP-Q) yordama gücü*, Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 8-10.
- Karaağaç, M. (2021). *Deneyisel Depresyon Oluşturulmuş Sıçanlarda Antidepresan Tedavinin Hipokampus Ve Hipotalamus Endoplazmik Retikulum Stresi Üzerine Etkilerinin Araştırılması*, Uzmanlık Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya, 15-23.
- Karadağ, M., Türk, N., Gökçen, C., and Topal, Z. (2021). Sociodemographic and diagnostic characteristics of inpatients in a university hospital child and adolescent psychiatry clinic. *Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*, 28(1),7-11. DOI: 10.4274/tjcamh.galenos.2020.69188.
- Karamustafalıoğlu, O., and Yumrukça, H. (2011). Depression and anxiety disorders. *Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*, 45, 65-74.
- Katerndahl, D., and Ferrer, R. (2004). Knowledge about recommended treatment and management of major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder among family physicians. *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 6, 147–151.
- Kaya, B., ve Kaya, M. (2007). 1960'lardan günümüze depresyonun epidemiyolojisi, tarihsel bir bakış. *Klinik Psikiyatri*, 10(Ek 6), 3-10.
- Kelly, J. P., Rosenberg, L., Palmer, J. R., Rao, R. S., Strom, B. L., Stolley, P. D., and Zauberg, A. G., (1999). Risk of breast cancer according to use of antidepressants, phenothiazines, and antihistamines. *American Journal of Epidemiology*, 150(8), 861-868.
- Kessler, R. C., Berglund, P., and Demler, O. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives Of General Psychiatry*, 62, 593-602.
- Kızılet, H., and Uysal, H., (2018). Neonikotinoidler ile insan lenfositlerinde genotoksitenin uyarılması. *Cumhuriyet Science Journal*, 39(1), 201-210.

- Kirkland, D. (2010). Evaluation of different cytotoxic and cytostatic measures for the *in vitro* micronucleus test (MNVit): Summary of results in the collaborative trial. *Mutation Research*, 702, 139–147.
- Kirsch-Volders, M., Plas, G., Elhajouji, A., Lukamowicz, M., Gonzalez, L., Vande Loock, K. and Decordier, I. (2011). The *in vitro* MN assay in 2011: Origin and fate, biological significance, protocols, high throughput methodologies and toxicological relevance. *Archives of Toxicology*, 85(8), 861-862.
- Kotan, Z., Sarandöl, A., Eker, S. S., ve Akkaya, C. (2009). Depresyon, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 1, 22-35.
- Köroğlu, E. (1997). *Psikiyatri Temel Kitab 1. cilt*. Hekimler Yayın Birliği, 389-428.
- Köroğlu, E. (2005). *Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR)*, Amerikan Psikiyatri Birliği. Washington DC, 2000, Köroğlu E. (çeviri ed.), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 204-205.
- Köroğlu, E. (2007). *Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı, dördüncü baskı yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR)*, Amerikan Psikiyatri Birliği. Washington DC, 2000, Köroğlu E. (çeviri ed.), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 506-508.
- Krawczyk, A., Mroziak, B. S., Dziadecka, D. W., Grabarek, B., Kimsa-Dudek, M., and Gola, J. (2020). Adalimumab changes the expression profile of selected *bcl-2* family genes. *Dermatologic Therapy*, 33 (3). doi: 10.1111 / dth.13277.
- Kubista, M. (2008). Emerging real-time PCR applications. *Drug Discovery Word*, 57-66.
- Kvansakul, M., and Hinds, M. G. (2014). The structural biology of BH3-only proteins. *Methods Enzymology*, 544, 49–74.
- Kyselova, Z. (2011). Toxicological aspects of the use of phenolic compounds in disease prevention. *Interdisciplinary Toxicology*, 4, 173–183. <https://dx.doi.org/10.2478%2Fv10102-011-0027-5>.
- Lewer, D., O'Reilly, C., Mojtabai, R., ve Evans-Lacko, S. (2015). Antidepressant use in 27 European countries: Associations with sociodemographic, cultural and economic factors. *The British Journal of Psychiatry*, 207(3), 221-226.
- Li, Z., Zhao, X., Zhou, Y., Liu, L., Zhou, Q., Ye, H., Wang, Y., Zeng, J., Song, Y., Gao, W., Zheng, S., Zhuang, B., Chen, H., Li, W., Li, H., Li, H., Fu, Z., and Chen, R. (2015). The long non-coding RNA HOTTIP promotes progression and gemcitabine resistance by regulating *hoxa13* in pancreatic cancer. *Journal of Translational Medicine*, 13, 84.
- Liu, J., Ping, A., Xue, Y., Che, D., Liu, X., Zheng, J., Liu, Y., Yang, C., Li, Z., and Yu, B. (2019). Mechanism of Snhg8/miR-384/*hoxa13*/FAM3A axis regulating neuronal apoptosis in ischemic mice model. *Cell Death & Disease*, 10, 441.

- Liu, Z., Wang, X., Xing, Z., Xu, P., and Sun, J. (2020). Nano-cerium oxide promotes proliferation of hepatoma cells and regulates mRNA expression of apoptosis-related genes *bcl-2* and *bax*, as detected through real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 20(12), 7457–7463.
- Lovell, J. F., Billen, L. P., Bindner, S., Shamas-Din, A., Fradin, C., Leber, B., and Andrews, D. W. (2008). Membrane binding by tBid initiates an ordered series of events culminating in membrane permeabilization by Bax. *Cell*, 135(6), 1074–1084.
- Lynch, T., and Price, A. (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American Family Physician*, 76, 3, 391–396. <https://www.aafp.org/afp/2007/0801/p391.html>.
- Ma, J., Li, K., Zhang, W., Ma, L., Xu, J., Liu, L., Chen, X., and Zhang, H. (2022). Acute toxicity and chromosomal aberration toxicity of insect wax and its policosanols. *Food Science and Human Wellness*, 11(2), 356–365.
- Madrigal-Bujaidar, E., Garcia, Y. C., and Alvarez-Gonzales, I. (2010). Chromosomal aberrations induced by imipramine and desipramine in Mouse. *Human & Experimental Toxicology*, 29(4), 297–302.
- Madrigal-Bujaidar, E., González, A., I., Madrigal-Santillán, O., E., and González, J., A., M. (2015). Evaluation of duloxetine as micronuclei inducer in an acute and a subchronic assay in mouse. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 38, 1245–1249.
- Madrigal-Bujaidar, E., González, A., I., Madrigal-Santillán, O., E., González, J., A., M., Gomez, T. A., and Cristobal-Luna, J., M. (2017). Genotoxic evaluation of duloxetine II. The effect on the number of sister chromatid exchanges, the mitotic index, and the proliferation kinetics in mouse bone marrow. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40, 1796–1800.
- Marino, M., Gigliotti, L., Møller, P., Riso, P., Porrini, M., and Del Bo, C. (2021). Impact of 12-month cryopreservation on endogenous DNA damage in whole blood and isolated mononuclear cells evaluated by the comet assay. *Scientific Reports*, 11, 363.
- Marlin, R., Creoff, M., Merle, S., Jean-Marie-Flore, M., Rose, M., Malsa, S., Promeyrat, X., Martin, F., Comlan, G., Rabia, N., Taouil, T., Issoufaly, I., Escarmant, P., Vinh-Hung, V., and Bera, O. (2020). Mutation *hoxb13* c.853delT in martinican prostate cancer patients. *Prostate*, 80(6), 463–470.
- Martinsen, E. W. (1994). Physical activity and depression: Clinical experience. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 377, 23–27.
- Mayer, G., Muller, J., and Lünse, E. C. (2010). RNA diagnostics: Real-time RT-PCR strategies and promising novel target RNAs. *Wiley*, 2(1), 32–41.
- Meybodi, N. M., Mortazavian, A. M., Monfared, A. B., Sohrabvandi, S., and Meybodi, F. A. (2017). Phytochemicals in cancer prevention: a review of the evidence. *Iranian Journal of Cancer Prevention*, 10(1). doi: 10.17795/ijcp-7219.

- Miao, J., Wang, Z., Provencher, H., Muir, B., Dahiya, S., Carney, E., Leong, C. O., Sgroi, D., C., and Orsulic, S. (2007). *Hoxb13* promotes ovarian cancer progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(43), 17093-17098. DOI: 10.1073/pnas.0707938104
- Milic, M., Ceppib, M., Bruzzzone, M., Azqueta, A., Brunborg, G., Godschalk, R., Koppen, G., Langie, S., Moller, P., Teixeira, JP., Alija, A., Anderson, D., andrade, V., Andreoli, C., asllani, F., Bangkoglu, EE., Barancokova, M., Basaran, N., Boutet-Robinet, E., Buschini, A., Cavallo, D., Pereira, CC., Costa, C., Costa, S., Silva, J., Del Bo, C., Srevkovic, VD., Djelic, N., Dobrzynska, M., Durackova, Z., Dvorakova, M., Gajski, G., Galati, S., Lima, OG., Giovannelli, L., Goroshinskaya, IA., Grindel, A., Gutzkow, KB., Hernandez, A., Hernandez, C., Holven, KB., Ibero-Karaibar, I., Ottestad, I., Kadioglu, E., Kazimirova, A., Kuznetsova, E., Ladeira, C., Laffon, B., Lamonaca, P., Lebailly, P., Louro, H., Carsoso, T. M., Marcon, F., Marcos, R., Moretti, Moretti, S., Najafzadeh, M., Nemeth, Z., Neri, M., Novotna, B., Orlow, I., Paduchova, Z., Pastor, S., Perdry, H., Potparevic, B. S., Ramadhani, D., Riso, P., Rohr, P., Rojas, E., Rossner, P., Safar, A., Sardas, S., Silva, M. J., Sirota, N., Smolkova, B., Staruchova, M., Stetina, R., Stopper, H., Surikova, E. I., Ulven, S. M., Ursini, C. L., Valdiglesias, V., Valverde, M., Vodicka, P., Volkovova, K., Wagner, K. H., Zivkovic, L., Dusinska, M., Andrew R. Collins, A. R., and Bonassi, S. (2021). The hCOMET project: International database comparison of results with the comet assay in human biomonitoring. Baseline frequency of DNA damage and effect of main confounders. *Mutation Research*, 787. doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108371.
- Mohamed, A. M., Cangiano, M. A., Alcaráz, L. E., Satorres, S. E., Laciari, A. L., and Mattana, C. M. (2016). Comet assay application in evaluation the safe use of medicinal plants. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 28(10), 737-740.
- Moorman, P. G., Grubber, J. M., Millikan, R. C., and Newman, B. (2003). Antidepressant medications and their association with invasive breast cancer and carcinoma *in situ* of the breast. *Epidemiology*, 14, 307-314.
- Mourelatos, D. (2016). Sister chromatid exchange assay as a predictor of tumor chemoresponse. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 803, 1-12.
- Möller, P. (2018). The comet assay: Ready for 30 more years. *Mutagenesis*, 33(1), 1–7. <https://doi.org/10.1093/mutage/gex046>.
- Möller, P. (2022). Measurement of oxidatively damaged DNA in mammalian cells using the comet assay: Reflections on validity, reliability and variability. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 873.
- Möller, H. J., Bitter, I., Bobes, J., Fountoulakis, K., Höschl, C., and Kasper, S. (2012). Position statement of the european psychiatric association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *European Psychiatry*, 27, 114-128.
- Muthusamy, V., Duraisamy, S., Bradbury, C. M., Hobbs, C., Curley, D. P., Nelson, B., and Bosenberg, M. (2006). Epigenetic silencing of novel tumor suppressors in malignant melanoma. *Cancer Research*, 66(23), 11187- 11193.

- Mysliwiec, H., Baran, A., and Flisiak, I. (2017). Selected aspects of apoptosis in psoriasis. *Dermatology Review*, 104, 57–63.
- Na, R., Wei, J., Sample, C. J., Gielzak, M., Choi, S., Cooney, K.A., Rabizadeh, D., Walsh P.C., Zheng, L.S., Xu, J., and Isaacs, W. B. (2022). The *hoxb13* variant X285K is associated with clinical significance and early age at diagnosis in African American prostate cancer patients. *British Journal of Cancer*, 126(5), 791-796.
- Nagarathna, P. K. M., Wesley, M. J., Reddy, P. S., and Reena, K. (2013). Review on genotoxicity, its molecular mechanisms and prevention. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 22(1), 236-43.
- Nikolouzakis, T. K., Stivaktakis, P. D., Apalaki, P., Kalliantasi, K., Sapsakos, T. M., Spandidos, D. A., Tsatsakis, A., Souglakos, J., and Tsiaoussis, J. (2019). Effect of systemic treatment on the micronuclei frequency in the peripheral blood of patients with metastatic colorectal cancer. *Oncology Letters*, 17(3), 2703-2712.
- Nikolova, T., Marini, F., and Kaina, B. (2017). Genotoxicity testing: Comparison of the γ H2AX focus assay with the alkaline and neutral comet assays. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 822, 10-18.
- Niu, C., Wang, C., Wu, G., Yang, J., Wen, Y., Meng, S., Lin, X., Pang, X., and An, L. (2020). Toxic effects of the emamectin benzoate exposure on cultured human bronchial epithelial (16HBE) cells, *Environmental Pollution*, 257.
- Nizam, F. (2010). *Fluoksetin'in insan periferik lenfositlerinde in vitro genotoksik etkileri*, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 67-94.
- Norppa, H., Bonassi, S., Hansteen, L., Hagmar, L., Stromberg, U., and Rossner, P., (2006). Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk. *Mutation Research*, 600, 37–45.
- Norris, J. D., Chang, C. Y., Wittmann, B. M., Kunder, R. S., Cui, H., Fan, D., Joseph J. D., and McDonnell, D. P. (2009). The homeodomain protein *hoxb13* regulates the cellular response to androgens. *Molecular Cell*, 36(3), 405-416. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.10.020.
- Okuda, H., Toyota, M., Ishida, W., Furihata, M., Tsuchiya, M., Kamada, M., and Tokino, T., Shuin. T. (2005). Epigenetic inactivation of the candidate tumor suppressor gene *hoxb13* in human renal cell carcinoma. *Oncogene*, 25(12), 1733-1742. DOI: 10.1038/sj.onc.1209200.
- Ostling, O., and Johanson, K. J. (1984). “Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells”. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 123(1), 291-298
- Ouhtit, A., Kindi, M., Gupta, I., and Shanmuganathan, S. (2016). *Hoxb13*, a potential prognostic biomarker for prostate cancer. *Frontiers in Bioscience*, 8(1), 40-45.

- Özden, S., Yüzbaşıoğlu, D., Ünal, F., and Ozel, M., (2014). The determination of possible genetic damage to women undergoing *in vitro* fertilization due to infertility caused by the male factor. *Food and Chemical Toxicology*, 74, 294–300.
- Özkaya, S. (2021). *Sertralin ve kapesitabin kombinasyonunun meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü, Antalya, 21-53.
- Öztürk, O., ve Uluşahin, A. (2015). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. Gözden Geçirilmiş ve Yenilenmiş 13. Baskı Ankara: Nobel Tıp Kitapları. 261-296.
- Palus, J., Rydzynski, K., Dziubaltowska, E., Wyszynska, K., Natarajan, AT., and Nilsson, R. (2003). Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium. *Mutation Research*, 540(1), 19–28.
- Paniagua-Perez, P. R., Madrigal-Bujaidar, E., Reyes, C. S., and Perez, G. J., (2002). Sister chromatid exchanges produced by imipramine and desipramine in mouse bone marrow cells treated *in vivo*. *Toxicology Letters*, 132(2), 123–129,
- Parkinson, A., Ogilvie, B.W., Buckley, D. B., Kazmi, F, Czerwinski, M., and Parkinson, O. (2015). *Biotransformation of Xenobiotics*. In: Klaassen CD, Watkins III JB, eds. Casarett & Doull's Essentials of Toxicology. 3rd ed. United States; p:79-108.
- Paz, M. F. C. J., Alencar, M. V. O. B., Lima, R. M. P., Sobral, A. L. P., Nascimento, G. T. M., Reis, A. M., Coelho, M. P. S. S., Nascimento, M. L. L. B., Júnior, A. L. G., Machado, K. C., Menezes, A. P. M., Lima, R. M. T., Filho, J. W. G. O., Dias, A. C. S., Reis, A. C., Mata, A. M. O.F., Machado, SA., Sousa, C. D. C., Silva, F. C. C., Islam, M. T., Sousa, J. M. C., and Cavalcante, A. C. M., (2020). Pharmacological effects and toxicogenetic impacts of omeprazole: genomic instability and cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 21, doi.org/10.1155/2020/3457890.
- Peace, B. E., and Succop, P. (1999). “Spontaneous micronucleus frequency and age: What are normal values?”. *Mutation Research*, 425(2), 225-230.
- Pereira, P., Giancesini, J., da Silva Barbosa, C., Cassol, G. F., Von Borowski, R. G., Kahl, V. F. S., Cappelari, S. E., and Picada, J. N. (2009). Neurobehavioral and genotoxic parameters of duloxetine in mice using the inhibitory avoidance task and comet assay as experimental models. *Pharmacological Research*, 59(1), 57-61.
- Perry, P. E., and Thompson, E. J., (1984). *The methodology of sister-chromatid exchanges*. In: Kilbey, B.J., Legator, M., Nichols, W., Ramel, C. (Eds.), Handbook of Mutagenicity Test Procedures. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 495–529.
- Philips, D. H., and Arlt, V. M., (2009). Genotoxicity: Damage to DNA and its consequences. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, 99, 87-110.
- Pietrini, F., Iannilli, V., Passatore, L., Carloni, S., Sciacca, G., Cerasa, M., and Zacchini, M. (2022). Ecotoxicological and genotoxic effects of dimethyl phthalate (DMP) on *Lemna minor* L. and *Spirodela polyrhiza* (L.) Schleid. plants under a short-term laboratory assay. *Science of The Total Environment*, 806(4), 150972.

- Polat, F. (2020). *Bariatrik cerrahi uygulanan hastaların mide dokularında Cyp1A1 ve Cyp1b1 izoenzimlerinin ekspresyonlarının incelenmesi*, Uzmanlık Tezi, Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, 29-32.
- Ponsa, I., Ramos-Quiroga, J. A., Ribases, M., Bosch, R., Bielsa, A., Ordeig, M. T., Morell, M., Miro, R., de Cid, R., Estivill, X., Casas, M., Bayes, M., Cormand, B., and Hervas, A., (2009). Absence of cytogenetic effects in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate. *Mutation Research*, 666, 44-49.
- Popgeorgiev, N., Jaison D. S., Jabbour, L., Banjara, S., Nguyen, T. T. M., Sabet, A. A. E., Gadet, R., Ralchev, N., Manon, S., Hinds, M. G., Osigus, H. J., Schierwater, B., Humbert, P. O., Rimokh, R., Gillet, G. and Kvensakul, M. (2020). Ancient and conserved functional interplay between *bcl-2* family proteins in the mitochondrial pathway of apoptosis. *Science Advances*, 30(6), 40.
- Prakash, C., Zuniga, B., Song, C. S., Jiang, S., Cropper, J., Park, S., and Chatterjee, B. (2015). Nuclear Receptors in drug metabolism, drug response and drug interactions. *Nuclear Receptor Research*, 2, 101178.
- Puyo, S., Montaudon, D., and Pourquier, P., (2014). From old alkylating agents to new minor groove binders. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 89, 43–61.
- Qin, Z., Chen, Z., Weng, J., Li, S., Rong Z., and Zhou, C. (2019). Elevated *hoxa13* expression promotes the proliferation and metastasis of gastric cancer partly via activating Erk1/2. *OncoTargets and Therapy*, 12, 1803-1813. doi: 10.2147/OTT.S196986.
- Quagliata, L., Matter, M. S., Piscuoglio, S., Arabi, L., Ruiz, C., Procino, A., Kovac, M., Moretti, F., Makowska, Z., Boldanova, T., Andersen, J. B., Hammerle, M., Tornillo, L., Heim, M. H., Diederichs, S., Cillo, C., and Terracciano, L. M. (2014). Long noncoding RNA *hottip/ hoxa13* expression is associated with disease progression and predicts outcome in hepatocellular carcinoma patients. *Hepatology*, 59(3), 911–923.
- Rawat, G., Urs, A., Chakravarti, A. and Kumar, P. (2018). Evaluation of DNA damage in peripheral blood leukocytes in oral potentially malignant and malignant disorders by comet assay. *Clinical Cancer Investigation Journal*, 7(2), 50-55. <http://www.ccij-online.org/aboutus.asp>.
- Reed, L., Jarvis, I. W. H., Phillips, D. H., M., and Arlt, V. M. (2019). Deletion of cytochrome P450 oxidoreductase enhances metabolism and DNA adduct formation of benzo[a]pyrene in Hepa1c1c7 cells. *Mutagenesis*, 34(5-6), 413-420. doi: 10.1093 / mutage / gez033.
- Rendic, S., and Guengerich, F. P. (2012). Contributions of human enzymes in carcinogen metabolism. *Chemical Research in Toxicology*, 25, 1316–1383.
- Rodriguez-Antona, C., and Ingelman-Sundberg, M., (2006). Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. *Oncogene*, 25; 1679–1691. <https://doi.org/10.1038/sj.onc>.

- Rydberg, G., and Johanson, K. J. (1978). "DNA Repair Mechanism". *Academic Press, Newyork*, 465-468.
- Saatçioğlu, Ö. (2001). Yaygın anksiyete bozukluğunun tedavisi ve yeni yaklaşımlar, *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 11(1), 60-67.
- Saito, M., Korsmeyer, S. J., and Schlesinger, P. H. (2000). BAX-dependent transport of cytochrome C reconstituted in pure liposomes. *Nature Cell Biology*, 2(8), 553–555.
- Sakin, M. T. and Kamal, Y. M. (2019). Cytotoxic effect of nefazodone on HepG2 cell line and the reliability of comet assay to determine genotoxicity. *Al-Mustansiriyah Journal for Pharmaceutical Sciences*, 2, 30-36.
- Sakka, L., Delétage, N., Chalus, M., Aissouni, Y., Sylvain-Vidal, V., Gobron, S., and Coll, G. (2017). Assessment of citalopram and escitalopram on neuroblastoma cell lines. Cell toxicity and gene modulation. *Oncotarget*, 8(26), 42789–42807. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17050>.
- Samiei, M., Shahi, S., Ghasemi, N., Dastmalchi, S., Bargahi, N., and Asgary, S., (2018). Effect of different additives on genotoxicity of mineral trioxide aggregate. *Iranian Endodontic Journal*, 13, 37-41.
- Sang, Y., Zhou, F., Wang, D., Bi, X., Liu, X., Hao, Z., Li, O., and Zhang, W. (2016). Up-regulation of long non-coding HOTTIP functions as an oncogene by regulating *hoxa13* in non-small cell lung cancer. *American Journal of Translational Research*, 8(5), 2022–2032.
- Sarıkaya, A., (2020). *Sağlık bakanlığının birinci basamakta depresyon sorgulaması için önerdiği sorular ile beck depresyon ölçeği sonuçlarının karşılaştırılması*, Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, 1-24.
- Schneider, E. L., Nakanishi, Y., Lewis, J., and Sternberg, H. (1981). Simultaneous examination of sister-chromatid exchanges and cell replication kinetics in tumor and normal cells *in vivo*. *Cancer Research*, 41, 4973–4975.
- Scott, V., Morgan, E. A., and Stadler, H. S. (2005). Genitourinary functions of *hoxa13* and *hoxd13*. *The Journal of Biochemistry*, 137(6), 671–676.
- Sebastia, N., Hervas, D., and Almonacid, M. (2014). Sister chromatid exchange, (SCE), high-frequency cells (HFCs) and SCE distribution patterns in peripheral blood lymphocytes of Spanish adult smokers compared to non-smokers. *Food and Chemical Toxicology*, 66, 107–112.
- Shuai, Y., Zhonghua, M, Liu, W., Yu, T., Yan, C., Jiang, H., Tian, S., Xu, T., and Shu, Y. (2020). TEAD4 modulated LncRNA MNX1-AS1 contributes to gastric cancer progression partly through suppressing BTG2 and activating *bcl2*. *Molecular Cancer*, 19(6). <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1104-1>.

- Siddiqui, W. A., Ahad, A., and Ahsan, H. (2015). The mystery of BCL2 family: BCL-2 proteins and apoptosis: An update. *Archives of Toxicology*, 89(3), 289-317. DOI 10.1007/s00204-014-1448-7.
- Silva, A.M., Barbosa, I.A., Seabra, C., Beltrão, N., Santos, R., Vega-Naredo, I., Oliveira, P.J., and Cunha-Oliveira, T. (2016). Involvement of mitochondrial dysfunction in nefazodone-induced hepatotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 94, 148–158.
- Singh, N. P., McCoy, M. C., Tice, R. R., and Schneider, E. L. (1988). A simple technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells. *Experimental Cell Research*, 175, 184-191.
- Smith, C. A., Armour, M., Lee, M. S., Wang, Li-Q., and Hay, P.J. (2018). Acupuncture for depression. *The Cochrane Database Systematic Reviews*, 3(3). Doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004046.pub4>.
- Solek, P., Koszla, O., Mytych, J., Badura, J., Chelminiak, Z., Cuprys, M., Fraczek, J., Tabecka-Lonczynska, A., and Koziorowski, M. (2019). Neuronal life or death linked to depression treatment: the interplay between drugs and their stress-related outcomes relate to single or combined drug therapies. *Apoptosis*, 24(9-10), 773–784.
- Sosedova, L. M., Vokina, V. A., Kapustina, E. A., and Bogomolova, E. S. (2020). Evaluation of genotoxicity of perchlozone, antituberculous drug. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 169(1), 48-52.
- Spasic, I., Livsey, J., Keane, J. A., and Nenadic, G. (2014). Text mining of cancer-related information: review of current status and future directions. *International Journal of Medical Informatics*, 83(9); 605-623.
- Speit, G. and Houptner, S. (1985). On the mechanism of differential Giemsa staining of Bromodeoxyuridine substitute chromosomes. II. Differences between the demonstration of sister chromatid differentiation and replication patterns. *Human Genetics*, 70(2), 126–129.
- Sridhar, J., Goyal, N., Liu, J., Foroozesh, M. (2017). Review of ligand specificity factors for CYP1A1 subfamily enzymes from molecular modeling studies reported to-date. *Molecules*, 22(71143), 1-19.
- Stahl, S. M. (2012). *Stahl'in temel psikofarmakolojisi, nörobilimsel ve pratik uygulamalar* (Çev. Ed. Uzbay T) İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 522-599.
- Sunada, S., Haskins, J. S., and Kato, T. A. (2019). Sister chromatid exchange as a genotoxic stress marker. *Radiation Cytogenetics*, 61-68.
- Şekeroğlu, Z. A., and Şekeroğlu, V. (2011). Genetik toksisite testleri. *TÜBAV Bilim Dergisi*, 4(3), 221-229.
- Şen, S., Beceren, A., and Aksoy, H. (2018). The importance of genotoxicity tests in new drug development process. *Journal of Human Sciences*, 15(3), 1634-1649.

- Tait, S. W. G., Oberst, A., Quarato, G., Milasta, S., Haller, M., Wang, R., Karvela, M., Ichim, G., Yatim, N., Albert, M. L., Kidd, G., Wakefield, R., Frase, S., Krautwald, S., Linkermann, A., and Green, D. R. (2013). Widespread mitochondrial depletion via mitophagy does not compromise necroptosis. *Cell Reports*, 5(4), 878–885.
- Tarhan, G. H. (2006). *Antidepresan olarak kullanılan Paxil ve Prozac ilaçlarının insan lenfosit kültürlerindeki genotoksik etkileri*. G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 1-24.
- Taşcı, G. (2017). *Depresyon Tedavisinde Egzersiz Ekleminin Terapötik Cevap Üzerine Etkisi*, Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Elazığ, 1-25.
- Togar, B., Turkez, H., Tatar, A., Kirkpinar, I., Hacimuftuoglu, A., Geyikoglu, F., Keles, MS., and Dirican, E. (2012). The genotoxic potentials of some atypical antipsychotic drugs on human lymphocytes. *Toxicology and Industrial Health*, 28(4), 327-333.
- Tokur, O., and Aksoy, A., (2017). *In vitro* sitotoksosite testleri. *Harran Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 6 (1), 112-118
- Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., and Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), 87-108.
- Tumini, E., and Aguilera, A. (2021). The sister-chromatid exchange assay in human cells. In A. Aguilera and A. Carreira, *Homologous Recombination*. Humana, NY: Springer, 383-393.
- Ulaş, H. (2013). *Psikiyatride Sınıflandırma*. Yemez, B., Tunca, Z. (Editörler). Yetişkin Psikiyatri Kitabı, Rotatıp Kitabevi. 23-30.
- Uzbay, T.İ. (2002). Anksiyetenin nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 1, 5-13.
- Ünal, F., Korkmaz, F.D., Suludere, Z., Ozlem, E. ve Yüzbaşıoğlu, D., (2021). Genotoxicity of two nanoparticles: Titanium dioxide and zinc oxide. *Gazi University Journal of Science*, 34(4), 948-958.
- Velickova, N. and Milev, M. (2017). Micronucleus assay as genotoxicity method to determine the human health risk. *International Journal of Current Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences*, 4(5), 31-35.
- Vieira, E. L., Mendes-Silva, A. P., Ferreira, J. D., Bertola, L., Barroso, L., Vieira, M., Teixeira, A. L., Breno, S., and Diniz, B. S. (2021). Oxidative DNA damage is increased in older adults with a major depressive episode: A preliminary study. *Journal of Affective Disorders*, 279, 106-110.
- Wang, P., Wan, R., Huo, W., Dong, H., Chang, Z., and Xia, X. (2020). Cytotoxicity, genotoxicity, oxidative stress and apoptosis in HepG2 cells induced by the imidazole ionic liquid 1-dodecyl-3-methylimidazolium chloride. *Environmental Toxicology*, 35(6), 665-672.

- Weder, B., Mamie, C., Rogler, G., Clarke, S., McRae, B., Ruiz, P. A., and Hausmann, M. (2018). BCL2 regulates differentiation of intestinal fibroblasts. *Inflammatory Bowel Diseases*, 24 (9), 1953-1966. DOI: 10.1093/ibd/izy147.
- Weintein, I. B. (1988). The origins of human cancer: molecular mechanisms of carcinogenesis and their implications for cancer prevention and treatment—twenty-seventh G.H.A. cloves memorial award lecture. *Cancer Research*, 48, 4135–4143.
- Wen, Y., Shu, F., Chen, Y., Chen, Y., Lan, Y., Duan, X., Zhao, S. C., and Zeng, G. (2018). The prognostic value of *hoxa13* in solid tumors: A metaanalysis. *International Journal of Clinical Chemistry*, 483, 64-68.
- Wilson, D.M., III, and Thompson, L.H., (2007). Molecular mechanisms of sister-chromatid exchange. *Mutation Research*, 616 (1–2), 11–23.
- World Health Organization (WHO), Depression and other common mental disorders. (2017). URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>, (08.09.2021).
- World Health Organization (WHO), (2021). URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (08.11.2021).
- Xiao, P., Zhang, X., Li, Y., Ma, Z., Si, S., and Gao, X. (2020). miR-9 inhibition of neuronal apoptosis and expression levels of apoptosis genes *bcl-2* and *bax* in depression model rats through Notch pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(1), 551–556. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8228>.
- Xie, B., Bai, B., Xu, Y., Liu, Y., Lv, Y., Gao, X., Wu, F., Fang, Z., Lou, Y., Pan, H. and Han, W. (2019). Tumor-suppressive function and mechanism of *hoxb13* in right-sided colon cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 4, 51.
- Yalçın, B. M. and Öztürk, O. (2017). The management of depression in primary care. *Türkiye Klinikleri Family Medicine - Special Topics*, 8(1), 29-37.
- Yalvaç, H. D. (2012). Depresyonun epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Dergisi Psychiatry Special Topics*, 5(2), 7-13.
- Yaşamalı, C. (2021). *Erişkinlerde unipolar depresyonda serum Protein S100B düzeyi intihar riskinde potansiyel bir belirteç olabilir mi?* Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep, 1-5.
- Yaylacı, F. (2015). *Otizm spektrum bozukluğunun klinik tanısında DSM-IV-TR ve DSM-5 tanı sistemlerinin karşılaştırılması*, Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, 9-11.
- Yıldız, E. (2021). *Karayemiş'in (Laurocerasus officinalis Roem.) genotoksik / antigenotoksik ve antioksidan etkilerinin araştırılması*, Doktora Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya, 18-22.

- Yıldız, H. (2021). *Boyun ağrısı şikâyeti ile gelen hastalarda ağrı, ağrı kesici kullanımı, fiziksel aktivite ve depresyon durumunun değerlendirilmesi*, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, İstanbul, 13-15.
- Yılmaz, S. Ş. (2019). *Yaygın anksiyete bozukluğu tanılı hastalarda yetişkin ayrılma anksiyetesi komorbiditesi ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya, 2-6.
- Yüksel, N., (2001). *Ruhsal hastalıklar*, 2. Baskı, Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi. 168-207.
- Yüksel N. (2010). *Temel psikofarmakoloji*. 1. Baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Bilimsel Çalışma Birimleri Dizisi. 603-650.
- Yüzbaşıoğlu, D., Engüzel-Alperen, C., and Ünal, F. (2018). Investigation of *in vitro* genotoxic effects of an anti-diabetic drug sitagliptin. *Food and Chemical Toxicology*, 112, 235–41.
- Yüzbaşıoğlu, D., Mahmoud, J. H., Mamur, S., and Ünal, F. (2020). Cytogenetic effects of antidiabetic drug metformin. *Drug and Chemical Toxicology*, 8, 1-8.
- Yüzbaşıoğlu, D., Mamur, S., Avuloğlu-Yılmaz, E., Erikel, E., Çelebi-Keskin, A., and Ünal, F. (2021). Evaluation of the genotoxic and antigenotoxic effects of exopolysaccharide pullulan in human lymphocytes *in vitro*. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 870, 503391.
- Yüzbaşıoğlu, D., Yılmaz Avuloğlu, E., and Ünal, F. (2016). Antidepresan ilaçlar ve genotoksisite. *Journal of TUBAV Science*, 9(1), 17-28.
- Zaki, M. E., El-Bassyouni, H. T., Yousef, W., Mohamed, R., El Toukhy, S., and Ismail, S. (2019). Body image, anxiety, depression and DNA damage in obese Egyptian women. *Middle East Journal of Medical Genetics*, 8, 42-47.
- Zeid, E. H. A., El Sharkawy, N. I., Moustafa, G. G., Anwer, A. M., and Al Nady, A. G. (2021). The palliative effect of camel milk on hepatic *cyp1A1* gene expression and DNA damage induced by fenpropathrin oral intoxication in male rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 207, 111296. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111296.
- Zengin, N., Yüzbaşıoğlu, D., and Ünal, F., (2011). The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: Sodium benzoate and potassium benzoate. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 763–769.



GAZİ GELECEKTİR..