

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNOZİTOL MONOFOSFATAZ 2 (*IMPA2*) GEN
POLİMORFİZMLERİNİN İKİ UÇLU BOZUKLUK İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Nisa UYAR
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. İ. Ömer BARLAS

MERSİN – 2012

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNOZİTOL MONOFOSFATAZ 2 (*IMPA2*) GEN
POLİMORFİZMLERİNİN İKİ UÇLU BOZUKLUK İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Nisa UYAR
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. İ. Ömer BARLAS

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
BAP-SBE TTB (NU) 2011-3 YL kodlu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No: 233

MERSİN – 2012

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “İnozitol Monofosfataz 2 (*IMPA2*) Gen Polimorfizmlerinin İki Uçlu Bozukluk ile İlişkisinin Araştırılması” adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 18/12/2012

Prof. Dr. M. Emin ERDAL
Jüri Başkanı

Doç. Dr. I. Ömer BARLAS
Jüri Üyesi

Doç. Dr. Ayşe Devrim BAŞTERZİ
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 25.12.2012 tarih ve 2012/395 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Ülkü ÇOMELER KOĞLU



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini benden esirgemeyen, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı, değerli hocam Sn. Prof. Dr. M. Emin ERDAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Tıbbi Biyoloji eğitimine başladığım ilk günden beri, bana ağabey şefkati ile doğru ve yanlış gösteren, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan değerli danışman hocam Sn. Doç. Dr. İ. Ömer BARLAS'a teşekkürü bir borç bilirim.

Yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Sn. Yrd. Doç. Dr. Özlem İZCİ AY'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. M. Ertan AY'a, Sn. Doç. Dr. Nurcan ARAS ATEŞ'e, Sn. Doç. Dr. Etem AKBAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin gerçekleşmesi için numunelerin toplanması aşamasında bana her türlü imkanı sağlayan ve hoşgörüsü ile destek veren Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sn. Doç. Dr. Ayşe DEVRİM BAŞTERZİ' ye, As. Dr. M. Akif CAMKURT'a, As. Dr. Mehmet Fatih YILMAZ'a, tezimin başlangıç ve bitiş aşamasına kadar yanımda olan ve psikiyatriyi bana sevdiren arkadaşım As. Dr. Elçin ÖZSİN'e ve aynı zamanda tüm hastane çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin istatistiksel analizlerinin yapılmasında Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan Sn. Öğr. Gör. Semra ERDOĞAN'a yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tez yazım aşamasında yardımını benden esirgemeyen sevgili ablam Nihal UYAR'a teşekkür ederim.

Tezimin deney aşamasında canla başla çalışan kardeşim Ömer Faruk UYAR'a, Tuğçe TUNCER'e ve Ezgi ODABAŞI'na teşekkür ederim.

Bana tecrübeleri ile yol gösteren değerli ablam Şenay GÖRÜCÜ YILMAZ'a ve tüm anabilim dalı asistan, öğrenci ve çalışanlarına içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Beni, maddi, manevi her konuda destekleyerek yetişmemde sonsuz emek harcayan ve yüksek lisans eğitimim süresince bana nice emekler veren kıymetli anneciğime, babacığım ve tüm aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İki Uçlu Bozukluk.....	2
2.1.1. İki Uçlu Bozukluğun Tanımı	2
2.1.2. İki Uçlu Bozukluğun Tarihçesi.....	2
2.1.3. İki Uçlu Bozukluğun Sınıflandırılması.....	3
2.1.3.1. İki Uçlu Bozukluk I (<i>İUB I</i>).....	4
2.1.3.2. İki Uçlu Bozukluk II (<i>İUB II</i>)	4
2.1.3.3. Siklotimik Bozukluk	4
2.1.3.4. Başka Türü Adlandırılmayan İki Uçlu Bozukluk	4
2.2. İki Uçlu Bozukluk Nörobiyolojisi	5
2.3. İki Uçlu Bozukluk ve İnozitol	6
2.3.1. Bir metabolik sensör olarak inozitolün önemi	6
2.3.1.1. İnozitol Tüketim Hipotezi.....	7
2.4. İki Uçlu Bozuklukta Genetik Faktörler	7
2.4.1. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları.....	8
2.4.2. Aday Genler	9
2.4.2.1. <i>IMPA2</i> geni	12
2.5. Duygudurum Düzenleyicilerin Moleküler Mekanizmaları.....	14
2.6. Fosfotidilinozitol (PI) Sinyal Yolu.....	15
2.7. İki Uçlu Bozukluğun Tedavisi	18

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Denek Grubu.....	20
3.2. Gereçler.....	20
3.2.1. Cihazlar.....	20
3.2.2. Kimyasal Maddeler.....	20
3.2.3. Çözeltiler.....	21
3.3. DNA İzolasyonu	21
3.3.1. Miller tuz çöktürme yöntemi	21
3.3.2. Kit yöntemi	23
3.4. <i>IMPA2</i> Geninin Real-Time PCR ile Çoğaltılması.....	24
3.4.1. <i>IMPA2</i> 'de çalışılan SNP'lerin Özellikleri	24
3.4.2. Real Time-PCR reaksiyon ortamının hazırlanması	26
3.5. Genotip Tayini	27
3.6. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Bakımından Değerlendirilmesi..	31
4.1.1. Hasta grubu	31
4.1.2. Kontrol grubu.....	32
4.2. Grupların Genotip Dağılımının Değerlendirilmesi.....	33
4.2.1. <i>IMPA2-rs1787984</i> polimorfizmine ait genotiplerin değerlendirilmesi	33
4.2.2. <i>IMPA2-rs585247</i> polimorfizmine ait genotiplerin değerlendirilmesi	34
4.2.3. <i>IMPA2-rs650727</i> polimorfizmine ait genotiplerin değerlendirilmesi	34
4.2.4. <i>IMPA2-rs669838</i> polimorfizmine ait genotiplerin değerlendirilmesi	35
4.2.5. <i>IMPA2-rs636173</i> polimorfizmine ait genotiplerin değerlendirilmesi	36
4.3. Grupların Allel Dağılımının Değerlendirilmesi.....	36
4.3.1. <i>IMPA2-rs1787984</i> polimorfizmine ait allellerin değerlendirilmesi	37
4.3.2. <i>IMPA2-rs585247</i> polimorfizmine ait allellerin değerlendirilmesi.....	38
4.3.3. <i>IMPA2-rs650727</i> polimorfizmine ait allellerin değerlendirilmesi.....	39
4.3.4. <i>IMPA2-rs669838</i> polimorfizmine ait allellerin değerlendirilmesi.....	40
4.3.5. <i>IMPA2-rs636173</i> polimorfizmine ait allellerin değerlendirilmesi.....	41
5.TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	48

7. KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. İnozitolün sentez basamakları.....	6
Şekil 2.2. Kromozom 18p11.2 'deki <i>IMPA2</i> gen polimorfizmlerinin lokalizasyonu.....	13
Şekil 2.3. Duygudurum dengeleyicilerin moleküler mekanizmaları.....	15
Şekil 2.4. Lityumun fosfatidil inozitol (PI) sinyal yolağındaki etki mekanizması.....	16
Şekil 3.1. <i>IMPA2-rs636173</i> polimorfizmi için allelik diskriminasyon.	28
Şekil 3.2. <i>IMPA2-rs636173</i> polimorfizminin A/A genotipi.....	29
Şekil 3.3. <i>IMPA2-rs636173</i> polimorfizminin G/G genotipi.....	29
Şekil 3.4. <i>IMPA2-rs636173</i> polimorfizminin A/G genotipi.....	30
Şekil 4.1. <i>IMPA2-rs1787984</i> polimorfizminin allellere ait yüzdesel dağılımı	37
Şekil 4.2. <i>IMPA2-rs585247</i> polimorfizminin allellere ait yüzdesel dağılımı	38
Şekil 4.3. <i>IMPA2-rs650727</i> polimorfizminin allellere ait yüzdesel dağılımı.	39
Şekil 4.4. <i>IMPA2-rs669838</i> polimorfizminin allellere ait yüzdesel dağılımı	40
Şekil 4.5. <i>IMPA2-rs636173</i> polimorfizminin allellere ait yüzdesel dağılımı	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. İki Uçlu Bozuklukta bildirilmiş olan kromozomal bölgeler	11
Çizelge 3.1. <i>IMPA2</i> genine ait <i>rs1787984</i>	24
Çizelge 3.2. <i>IMPA2</i> genine ait <i>rs585247</i>	25
Çizelge 3.3. <i>IMPA2</i> genine ait <i>rs650727</i>	25
Çizelge 3.4. <i>IMPA2</i> genine ait <i>rs669838</i>	25
Çizelge 3.5. <i>IMPA2</i> genine ait <i>rs636173</i>	26
Çizelge 3.6. <i>IMPA2</i> genine ait tüm SNP'lerin Real-Time PCR protokolleri.....	27
Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol gruplarındaki kadın ve erkeklerin yaş ortalaması	31
Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol gruplarına ait yaş ortalamalarının cinsiyet bakımından değerlendirilmesi	312
Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet bakımından değerlendirilmesi.....	312
Çizelge 4.4. <i>IMPA2</i> geni üzerinde yer alan <i>rs1787984</i> polimorfizminin genotip dağılımı	313
Çizelge 4.5. <i>IMPA2</i> geni üzerinde yer alan <i>rs585247</i> polimorfizminin genotip dağılımı ..	34
Çizelge 4.6. <i>IMPA2</i> geni üzerinde yer alan <i>rs650727</i> polimorfizminin genotip dağılımı ..	35
Çizelge 4.7. <i>IMPA2</i> geni üzerinde yer alan <i>rs669838</i> polimorfizminin genotip dağılımı ..	35
Çizelge 4.8. <i>IMPA2</i> geni üzerinde yer alan <i>rs636173</i> polimorfizminin genotip dağılımı ..	36
Çizelge 4.9. <i>IMPA2</i> genine ait <i>rs1787984</i> polimorfizminin allel dağılımı.	37
Çizelge 4.10. <i>IMPA2</i> genine ait <i>rs585247</i> polimorfizminin allel dağılımı.	38
Çizelge 4.11. <i>IMPA2</i> genine ait <i>rs650727</i> polimorfizminin allel dağılımı	39
Çizelge 4.12. <i>IMPA2</i> genine ait <i>rs669838</i> polimorfizminin allel dağılımı	40
Çizelge 4.13. <i>IMPA2</i> genine ait <i>rs636173</i> polimorfizminin allel dağılımı	41

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: 5-Hidroksitriptamin (Serotonin)
5-HTT	: 5-Hidroksitriptamintransporter (Serotonin taşıyıcı protein)
5-HTTLPR	: 5-HTT gene-linked polymorphic region
α	: Alfa
A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
bp	: Baz çifti
β	: Beta
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
BW	: Yıkama Tamponu (Wash Buffer)
Buffer BE	: Elüsyon Tamponu (Elution Buffer)
Ca⁺²	: Kalsiyum İyonu
cAMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
DAG	: Diaçilgliserol
DAT1	: Dopamin Transporter 1
DBH	: Dopamin β -Hidroksilaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSM-IV-TR	: Ruhsal Hastalıklar için Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition-Text Revision)
DRD3	: Dopamin D3 Reseptör Geni
DRD5	: Dopamin D5 Reseptör Geni
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
EKT	: Elektrokonvulzif tedavi
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
gr	: Gram
HW	: Hardy-Weinberg
ICD	: International Classification of Disease
IP	: Fosfatidil İnozitol
IP₃	: İnozitol 1,4,5-Trifosfat
I-1-P	: İnozitol-1-Fosfat

IMPA1	: İnozitol Monofosfataz 1
IMPA2	: İnozitol Monofosfataz 2
İMPAZ	: İnozitol Monofosfataz
İUB	: İki Uçlu Bozukluk
χ^2	: Ki-kare
μl	: Mikrolitre
M	: Molar
MAO	: Monoaminoksidaz
M.Ö.	: Milattan Önce
mRNA	: Messenger RNA
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopisi
M.S.	: Milattan Sonra
MgCl₂	: Magnezyum klorür
ml	: Mililitre
Na₂EDTA	: Sodyum-2-etilendiamintetraasetik asit
NaCl	: Sodyum klorür
PI	: Fosfoinozidit
PIP₂	: Fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat
PCR	: Polimeraz Zincir Tepkimesi
PKC	: Protein Kinaz C
PLC	: Fosfolipaz C
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
ROX	: 6-Karboksi-X-Rodamin, Süksinil Esteri
rs	: Referans SNP numarası
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
TE	: Tris-Etilendiamintetraasetik asit
Tris-HCl	: Tris-Hidroklorid

ÖZET

İnozitol Monofosfat 2 (*IMPA2*) Gen Polimorfizmlerinin İki Uçlu Bozukluk ile İlişkisinin Araştırılması

İki Uçlu Bozukluk (*İUB*), (*bipolar bozukluk ya da manik-depresif bozukluk*) psikiyatri kliniğinde, şizofreni, obsesif-kompulsif bozukluk, otizm ve Alzheimer hastalığı gibi ruhsal hastalıklar arasında yer alan önemli bir psikiyatrik bozukluktur.

Çalışmamız, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre İUB tanısı konmuş 94 hasta ile kendisinde ve ailesinde İki Uçlu Bozukluk ya da herhangi başka bir psikiyatrik hastalık tanısı konmamış, 99 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerden alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılarak, her bireyin, *IMPA2* genine ait *rs1787984*, *rs585247*, *rs650727*, *rs669838* ve *rs636173* polimorfizmlerinin moleküler analizi, Real-Time PCR (Applied Biosystems) yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.

Genotiplendirme sonucu elde edilen veriler, SPSS v.11.5 paket programı ile istatistiksel olarak değerlendirildi. *IMPA2* genine ait *rs1787984*, *rs585247*, *rs669838*, *rs636173* polimorfizmlerinin hasta ve kontrol gruplarına ait genotip dağılımı arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$). *rs650727* polimorfizmi ile İUB arasında hasta ve kontrol gruplarına ait genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulundu ($p=0,038$). Hasta ve kontrol grupları arasındaki allel dağılımı karşılaştırıldığında ise, allel frekansları açısından kontrol ve hasta grubunu oluşturan bireyler arasında istatistiksel açıdan bir ilişki görülmedi.

Sonuç olarak; inozitol sinyal yolağında görevli olan *IMPA2* geninde *rs1787984*, *rs585247*, *rs669838*, *rs636173* polimorfizmleri ile İUB patogenezi arasında bir ilişki saptanmadı fakat *rs650727* polimorfizmi ile İUB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulundu ($p=0,038$). *IMPA2* genine ait polimorfizmlerin İUB ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmanın Türk toplumunda daha önce çalışılmamış olması nedeniyle, hastalığın etiyojisini anlamaya ve literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İki Uçlu Bozukluk, *IMPA2*, Real Time PCR, polimorfizm

ABSTRACT

A Research of Inositol Monophosphatase 2 (*IMPA2*) Gene Polymorphisms Association with Bipolar Disorder

Bipolar disorder, *BP* (manic-depressive disorder or mood disorder), is a major psychiatric disorder such as schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, autism and alzheimer disease.

This research's sample volume is including 94 individuals have taken *BP* diagnosis as experimental group and 99 healthy individuals who have not taken another *BP* diagnosis based on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Irregularities IV (DSM-IV) at Mersin University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry. DNA isolation was performed on peripheral blood samples from patients and control groups. The molecular analysis of *rs1787984*, *rs585247*, *rs650727*, *rs669838* and *rs636173* polymorphisms of *IMPA2* gene of each individual was performed by using Real-Time PCR (Applied Biosystems) method.

Data from genotyping was evaluated statistically by SPSS v.11.5 packet program. It has detected not to be a meaningful difference in genotype frequency between healthy and patient people of *IMPA2* gene (*rs1787984*, *rs585247*, *rs669838*, *rs636173*) polymorphisms ($p>0,05$). But it has detected to be a meaningful difference in genotype frequency between healthy and patient individuals of *IMPA2* gene *rs650727* polymorphisms ($p=0,038$). When it is compared with allele frequency between healthy and patient groups, there was not a direct connection between healthy and patient individuals.

As a result, there were not association between *IMPA2* gene *rs1787984*, *rs585247*, *rs669838*, *rs636173* polymorphisms and *BP*. But there was an association between *IMPA2* gene *rs650727* polymorphism and *BP*. So far, there is no study of patients with bipolar on *IMPA2* in the Turkish population. This research is thought to find out the etiology of the disease and to contribute the literature.

Key words: Bipolar Disorder, *IMPA2*, Real Time PCR, polymorphism.

1. GİRİŞ

İki Uçlu Bozukluk, *İUB (bipolar bozukluk ya da manik-depresif bozukluk)*, aşırı öfke-neşe durumları, enerji ve aktivite artışından, karamsarlık duygusu, değersizlik hissi ve intihar düşüncesine kadar geniş bir duygulanım yelpazesi gösteren, etiolojisinde genetik faktörlerin de katkısı olduğu düşünülen heterojen bir hastalıktır. Dünya popülasyonunun yaklaşık %1-3'ünü etkilemekte olup, tedavi edilemediği takdirde maddi kayıplara (tedavi-iş) ve intihara neden olmaktadır. İki Uçlu Bozukluklar DSM-IV-TR (2000) tanı ölçütlerinde duygudurum bozuklukları başlığı altında sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre, İUB; İki Uçlu Bozukluk I, İki Uçlu Bozukluk II, Siklotimik Bozukluk ve Başka Türü Adlandırılmayan İki Uçlu Bozukluk olarak yer almaktadır.

İki Uçlu Bozukluğun etiolojisinde birçok yolak yer alsa da, inozitol sinyal yolağı, tedavide kullanılan lityumun hedef yolağı olduğu için büyük bir öneme sahiptir. Myo-inozitol, inozitol sinyal yolağında inositol monofosfatların dönüşümünde primer olarak kullanılmaktadır. Bir hücrenin myo-inozitol depolarını koruyabilmesi için fosfoinozitidlerin (PI) yeniden sentezlenebilmesi ve etkin bir sinyal iletimi gerekmektedir. Lityum, inozitol monofosfatazi (İMPAZ) inhibe ederek inozitol fosfat birikimine, dolayısıyla myo-inozitol seviyesinin düşmesine neden olarak inozitol sinyal yolağını duyarsızlaştırır.

İnozitol monofosfataz 2 (*IMPA2*) geni, 18q11.2'de lokalize olup, İMPAZ enzimi bu gen tarafından kodlanmaktadır. *IMPA2* geninde meydana gelen tekli nükleotid polimorfizmlerinin İMPAZ enzim aktivasyonunu etkileyebileceği ve İUB oluşumunda etkin olabileceğinden yola çıkararak, bu yolağın oluşumunda yer alan *IMPA2* geni polimorfizmleri ile İUB oluşma riski arasında bir ilişkinin var olup olmadığını araştırmayı planladık. Şu ana kadar Türkiye popülasyonunda İUB'u olan hastalarda *IMPA2* geni ile ilgili bir polimorfizm çalışması bulunmamaktadır. Bu tez çalışması bu konuda yapılacak ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızın, *IMPA2* SNP'lerinin hastalığın etiolojisine olası katkısını açıklamada yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. İUB'u olan hastalarda, inozitol sinyal yolağında yer alan gen polimorfizmleri ile hastalık geliştirme riski arasında muhtemel bir ilişkinin araştırılması bu açıdan önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İki Uçlu Bozukluk

2.1.1. İki Uçlu Bozukluğun Tanımı

İki Uçlu Bozukluk, İUB, (*Manik-depresif Bozukluk ya da Bipolar Bozukluk*) genellikle davranış ve düşüncelerdeki sapmalarla birlikte seyreden, mani ve depresyon dönemlerinden oluşan, etiyojisinde genetik faktörlerin de katkıda bulunduğu düşünülen heterojen bir bozukluktur (1-3). Genellikle ergenlik döneminde başlayan ve hayat boyu devam eden İUB'un baskın formları dünya nüfusunun yaklaşık %1-3'ünü etkilemektedir. Hastalığın görülme oranı kadın ve erkeklerde birbirine yakındır (1-6).

İki Uçlu Bozukluğun mani döneminde; aşırı öfke, coşku ya da neşe, riskli davranışlar, enerji ve aktivitenin artışı, uyku ihtiyacının azalması ve zaman zaman psikotik belirtiler gözlenirken, depresyon döneminde ise keyifsizlik, ilgi kaybı, suçluluk ve değersizlik düşünceleri, uyku ve iştahta bozulma, karamsarlık, ümitsizlik duygusu gibi belirtiler gözlenmektedir. İUB'ta değişken mani ve depresyon dönemleri arasında sessiz dönemler (*ötimik/euthymic*) bulunmaktadır (1, 4-6).

İki Uçlu Bozuklukta intihar oranı, genel toplumdaki 15 kat daha fazla olup, hastaların %10-19'u intihar girişiminde bulunmakta, bunlarında %15'i ölümlerle sonuçlanmaktadır (7, 8). Dünyada en sık görülen 10 hastalıktan biri olup, Avrupa'da İUB tedavisi için yılda yaklaşık 3 milyar dolar harcanmaktadır (9).

2.1.2. İki Uçlu Bozukluğun Tarihçesi

Günümüzde duygudurum bozuklukları hakkında bildiklerimizin çoğu, *mani* ve *melankoli* terimlerini ilk kez kullanan ve bunların birbiriyle ilişkisine işaret eden eski Yunan ve Romalılar tarafından tanımlanmıştır (10). Mani ve melankoli kavramlarını ilk kez sistematik olarak tanımlayan Hipokrat (M.Ö. 460-357), melankoliyi ("kara safra") "iştahsızlık, ümitsizlik, uykusuzluk, çabuk sinirlenme ve huzursuzluk" hali olarak tanımlamıştır. Mani ve melankoli arasındaki bağlantıyı ise ilk olarak Kapadokyalı Aretaeus (M.S. 150'lerde) dile getirmiştir. 1854 yılında Jules Falret "*folie circulaire-*

sirküler delilik ” olarak adlandırılan mani ve depresyon dönemlerini yansıtan bir terim kullanmıştır (10).

Alman psikiyatrist Emil Kraepelin (1856-1926), mental bozuklukların sınıflandırmasında kullanılan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) tanı ölçütleri el kitabının temellerini oluşturmuştur. Kraepelin, duygudurum bozukluklarını bütün türlerine göre tanımlayarak sınıflandırmıştır (11).

1957’de Leonhard, manik ve depresif dönemlerin her ikisinin birlikte görüldüğü hastalar için ‘Bipolar’ terimi kullanmaya başlamıştır. Angst ve Perris 1966’da Tek Uçlu Depresyon ve İUB tanısı, tedavisi ve aile hikâyeleri arasındaki farklılıkları göstermiştir (11).

Angst ve Perris’in fikirleri günümüze kadar geçerliliğini korumuş ve mental bozukluklar; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) tanı ölçütleri (*Amerikan Psikiyatri Birliği*) ve International Classification of Disease (ICD) (*Dünya Sağlık Örgütü*) tanı ölçütleri olmak üzere iki ölçüt grubuna ayrılmıştır. Psikozla sıkı bağlantılı olan, *Manik Depresif Bozukluk* olarak bilinen bu psikiyatrik bozukluğun adı, 1980 yılında, *İki Uçlu Bozukluk* olarak değiştirilmiştir. Günümüzde Avrupa’da daha çok ICD, Amerika Birleşik Devletleri’nde ise daha çok DSM tanı ölçütleri kullanılmaktadır (12).

2.1.3. İki Uçlu Bozukluğun Sınıflandırılması

İki Uçlu Bozukluklar; DSM-IV-TR (2000) tanı ölçütlerinde Duygudurum Bozuklukları başlığı altında sınıflandırılmaktadır (1). Bu sınıflandırmaya göre, İUB;

1. İki Uçlu Bozukluk I
 2. İki Uçlu Bozukluk II
 3. Siklotimik Bozukluk
 4. Başka Türü Adlandırılmayan İki Uçlu Bozukluk
- olarak 4 gruba ayrılmaktadır.

2.1.3.1. İki Uçlu Bozukluk I (İUB I)

İki Uçlu Bozukluk I tanısı koyabilmek için en az bir mani ya da karma dönemin yaşanmış olması gerekmektedir. İUB I'in yaşam boyu görülme sıklığı yaklaşık olarak %0,6-1'dir (6). İki Uçlu Bozukluk I olan kişilerde yaklaşık %10-15 oranında intihar sonucu ölüm gözlenmektedir. Hastalarda, psikotik özellikli depresyon dönemlerinde veya karma dönemde intihar düşünceleri ve girişimleri daha sık görülmektedir (1,6). Amerika Birleşik Devletleri'nde son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, İUB I'in kadın ve erkeklerde (*etnik köken fark etmeksizin*) aynı oranlarda rastlandığını göstermektedir (1, 9, 13-15).

2.1.3.2. İki Uçlu Bozukluk II (İUB II)

İki Uçlu Bozukluk II'de en az bir hipomani döneminin yanı sıra bir ya da birden çok major depresif dönemin ortaya çıkması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda İUB II'nin yaşam boyu görülme sıklığı yaklaşık %5 olarak tahmin edilmektedir. İUB II olan kişilerin de yaklaşık %10-15'inde intihar girişimi görülmektedir (1, 9, 12, 16).

2.1.3.3. Siklotimik Bozukluk

Siklotimik Bozukluğun genel özelliği, hipomani belirtilerinin olduğu, çok sayıda dönemle (*en az 2 yıl*) seyreden kronik, dalgalanan bir duygudurum halinin olmasıdır. Siklotimik Bozukluğun yaşam boyu görülme sıklığı yaklaşık olarak %0,4-1 arasındadır. Çoğunlukla bireyin gençlik ya da erişkinlik yaşlarında başlayan siklotimik bozukluk, kadınlarla erkekler arasında genellikle eşit oranlarda görülmektedir (1, 17).

2.1.3.4. Başka Türü Adlandırılmayan İki Uçlu Bozukluk

İki Uçlu Bozukluk özelliği gösterip fakat herhangi bir İUB tanı ölçütlerini karşılamayan bozukluklardır. Mani ile depresyon belirtileri arasında çok hızlı değişim görülmesi de (*günler içinde*), bu bozukluğun adlandırılmamasına neden olmaktadır (1, 18).

2.2. İki Uçlu Bozukluk Nörobiyolojisi

Nörobiyoloji alanında yapılan çalışmaların son yıllarda yaygınlaşmasına rağmen, İUB'un gerçek patofizyolojik mekanizmaları hakkında bilinenler çok azdır. Biyokimyasal çalışmalar daha çok biyojenik aminler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Biyojenik aminlerin fonksiyonlarının bozulmasının ruhsal bozukluk olarak çevreye yansıdığı düşünülmektedir. Bu biyolojik aminler arasında yer alan *norepinefrin*, *serotonin*, *dopamin* ve *asetil kolin* beyin sapından salgılanan, beyin fonksiyonlarını kontrol eden monoamin nörotransmitterlerdir (19).

Norepinefrin, mani ve depresyon dönemlerinin gelişmesinde önemli rol oynayan bir nörotransmitterdir. Tek Uçlu Bozukluk ve depresyon dönemindeki İUB'u olan hastalarda, *norepinefrin* seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir (20). Depresyon döneminde *norepinefrin* artışı ya da azalması, merkezi *norepinefrin* aktiviteyi bozarak hipotalamus, bazal ganglionlar, limbik sistem ve otonom sinir sisteminde bozukluklara neden olmaktadır (21). Mani döneminde *norepinefrin* metabolitlerinin plazmada arttığı, dolayısıyla *norepinefrin* sistemde artış gözlenmektedir (22).

Serotonin, hipokampus, septum, bazal gangliyon ve hipotalamus üzerinde etkili olup, diğer nöronlar üzerinde bir reseptör görevi görmektedir. Mizaç, anksiyete, uyanıklık, iştah, uyku, beden ısısı, ağrı duyumu ile *norepinefrin* fonksiyonları da kontrol eder ve düzenler. L-Triptofan, *serotonin* öncüsü bir molekül olup, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri bir tablo oluşturmaktadır (20).

Antipsikotikler, antimanik etkilerini *dopamin* nörotransmisyonunu bloke ederek göstermektedirler. Psikostimülantlar ise *dopamin* nörotransmisyonunu arttırarak manik dönemin başlamasına neden olmaktadır. Beyin sapının üst bölümlerindeki ventral tegmental alanda *dopamin* reseptörlerinin dejenerasyonu ile depresyon dönemleri ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla *dopamin* aktivitesinin, genel olarak depresyonda düştüğü, manide yükseldiği düşünülmektedir (23).

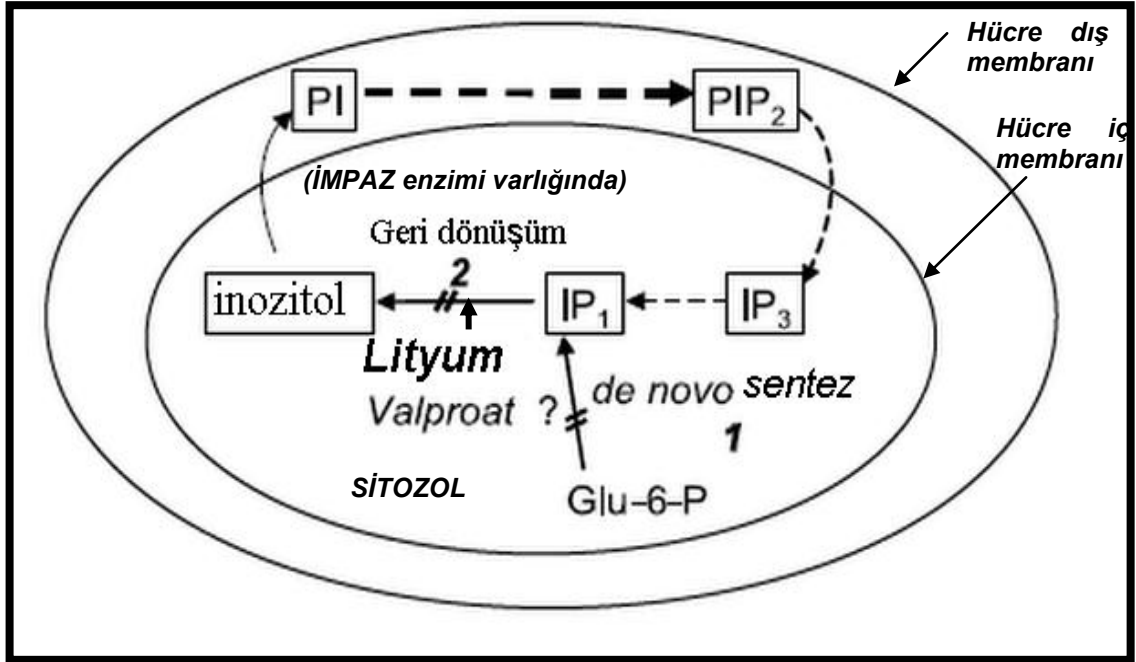
Asetilkolinin sinaptik salınımının artışının depresyon dönemine, azalmasının ise mani dönemine neden olabileceği düşünülmektedir (19).

Gama amino bütirik asitin (GABA), antidepresan etkisinin olabileceği bildirilmiştir (23).

2.3. İki Uçlu Bozukluk ve İnozitol

2.3.1. Bir metabolik sensör olarak inozitolün önemi

İnozitol; poliol yapıda, ikincil haberci sisteminin öncül molekülü olup, fosfatidil inozitol döngüsünde görev almaktadır. İnozitol (I), iki basamakta *de novo* olarak sentezlenir. İlk basamakta glukoz-6-fosfatın inozitol-1-fosfata (I-1-P) dönüşmesi, diğer basamakta ise I-1-P'nin inozitol monofosfataz enzimi (İMPAZ) varlığında inozitole dönüşmesi gerçekleşir. Son basamakta, *de novo* sentetik bir yolak olan fosfatidil inozitol (PI) döngüsünde, inozitolün geri dönüşümü ve üretimi sağlanır (Şekil 2.1) (24).



Şekil 2.1. İnozitolün sentez basamakları. Glu-6-P (Glukoz-6-fosfat), IP₁ (İnozitol-1-fosfat), PI (Fosfatidil inozitol), IP₃ (İnozitol 1,4,5 trifosfat), PIP₂ (İnozitol 4,5 bifosfat) (24).

2.3.1.1. İnozitol Tüketim Hipotezi

Myo-inositol, beyinde, inositol monofosfatların dönüşümlü kullanılmalarından elde edilmektedir. Bir hücrede sinyal iletiminin etkin bir şekilde sürdürülebilmesi için myo-inositol depolarının korunarak, fosfoinozidlerin sürekli sentezlenmesi gerekmektedir. İnozitol tüketim hipotezine göre; lityum, beyinde myo-inositolü tüketip aktive olmuş fosfoinozid (PI) döngüsünü körelterek, ikincil habercilerin eksikliğine yol açmaktadır (25).

Yapılan çalışmalarda inositol tüketim hipotezine kanıt olarak, rat beyinde, PI ikincil sinyal yolağında lityumun etkisi ve lityum alımının PI hidrolizini azalttığı gösterilmiştir (26). Shapiro ve ark. (2000), İUB'u olan hastaların platelet membranlarında fosfatidil inositol bifosfat seviyesinde azalma olduğunu göstermiştir (27, 28). Banks ve ark. (1990), İUB'u olan hastalardan elde edilen lenfoblastik hücre hatlarının fosfoinozid membranlarında inositol seviyelerinin azaldığını rapor etmiştir (29). Fakat lityumun yanı sıra valproatın da inositol seviyeleri düşürdüğü gözlenmiştir. Valproatın bu özelliğini göstermek ve inositol tüketim teorisini desteklemek amacıyla yapılan başka bir çalışmada, rat beyinde (valproat takviyesi almış) inositol seviyeleri araştırılmış ve inositol seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir (24).

2.4. İki Uçlu Bozuklukta Genetik Faktörler

İki Uçlu Bozukluk, genetik mekanizmaların en sık araştırıldığı, psikiyatrik hastalıklardan biridir. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, hastalığın etiyolojisinin anlaşılmasında büyük bir önem taşımaktadır. İki Uçlu Bozuklukta yapılan moleküler genetik çalışmalar, hastalığın etiyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülen aday genleri tanımlamayı amaçlamaktadır. Bugüne kadar İUB ile ilişkili birçok hedef gen çalışılmış olmasına rağmen hastalığın genetik özellikleri hakkında bilinenler çok azdır (24).

2.4.1. Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları

İki Uçlu Bozukluk, ailesel geçişlerin önemli bir yer tuttuğu düşünülen psikiyatrik hastalıklardan biridir. İki Uçlu Bozuklukta genetik ve çevresel faktörlerin önemini anlamak ve hastalıkların genetik yapısını belirlemek için aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmaktadır (30-32).

İki Uçlu Bozukluğu olan kişilerin birinci derece akrabalarında, hastalığın görülme riskinin %3- 8 arasında olduğu bildirilmiştir (5, 30, 31). Bir çalışmada, İUB'u olan kişilerin çocukları arasında İUB'un görülme riskinin yaklaşık olarak %13 olduğu gösterilmiştir (31). Eğer her iki ebeveynde de İUB görülüyorsa, çocuklarında bu hastalığın görülme riski %50- 75'e çıkmaktadır(30). *Aile çalışmaları* aynı zamanda İUB I ile İUB II arasında genetik açıdan farklılıklar olduğunu da göstermektedir. Yapılan çalışmalar, İUB II olan bireylerin akrabalarında İUB görülme riskinin, İUB I olan bireylere oranla daha yüksek olduğunu göstermiştir (5).

İkiz çalışmaları ile İUB'ta genetik faktörlerin önemli bir yer tuttuğu desteklenmeye çalışılmıştır. Yapılan çalışmalara göre tek yumurta ikizlerinde hastalığın görülme oranı yaklaşık olarak %79 iken, çift yumurta ikizlerinde ise bu oranın yaklaşık olarak %19'lara düştüğü gözlenmiştir. Unipolar depresyonda bu oran tek yumurta ikizleri için yaklaşık olarak %54 iken, çift yumurta ikizleri için ise yaklaşık olarak %24'dür (30).

Evlat edinme çalışmaları, İUB'un etiyolojisindeki genetik ve çevresel faktörlerin etkisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Bir çalışmada, 29 İUB'u olan evlat edinmiş birey, 22 sağlıklı birey ve evlat edinmeyen 31 İUB'u olan bireylerin biyolojik ve biyolojik olmayan aileleri izlenmiş, İUB'u olan bireylerin biyolojik ailelerinde hastalığın görülme oranı %18 bulunmuş ve bu oranın evlat edinen aileye göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (33).

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları ile elde edilen veriler, duygudurum bozukluklarının etiyolojisine genlerin katkısının yaklaşık olarak %50-70 düzeylerinde olabileceğini göstermiştir. Bir kişinin belirli bir genotipe sahip olma, buna bağlı özelliği gösterme derecesi, genin *penetransı* (etkinlik) olarak ifade edilmektedir. Genin penetransının, duygudurum bozukluklarını etkileyebileceği düşünülmektedir (32, 34).

Duygudurum bozukluklarının genetik aktarımını zorlaştıran en önemli faktörlerden biri *genetik heterojenite*'dir. Hastalığa neden olan çok fazla genin tespit edilmesi, genetik heterojeniteye sahip olabileceği fikrini akla getirmektedir (32, 34).

Duygudurum bozukluklarında bildirilen, mendeliyen olmayan diğer bir genetik olay ise *antisipasyon*'dur. Antisipasyon gösteren hastalıklarda, birbirini izleyen nesillerde hastalığın şiddeti artar ve başlangıç yaşı azalır. Bu durum genellikle trinükleotid tekrar içeren genetik mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir. İUB ile ilişkili olarak, hem hastalık şiddetinde artışı, hem de hastalığın başlangıç yaşındaki azalmayı içeren antisipasyon durumu bildirilmiştir (34).

2.4.2. Aday Genler

İki Uçlu Bozukluk psikiyatrik bir hastalık olup, etiyolojisinde genetik faktörler önemli derecede rol oynamaktadır. Epistazis, lokus heterojenitesi, allelik heterojenite, mitokondriyal kalıtım gibi pek çok genetik faktörün hastalığın gelişimine katkıda bulunuyor olma ihtimali, hastalığın kalıtım şeklinin mendeliyen kalıtıma uymadığını düşündürmektedir (30, 32, 35)

Bağlantı analizleri ile yapılan çalışmalar sonucu, araştırmacıların üzerinde tam anlamı ile fikir birliği oldukları tek bir gen gösterilememiştir. Bu çalışmalara göre; monoaminerjik sistemlerin İUB'un patofizyolojisinde önemli rolü nedeniyle, bu yolakta bulunan birçok aday gen çalışılmıştır (30, 36).

Serotonin, *5-hidroksitriptamin (5-HT)*, triptofan hidroksilaz enzimi tarafından, triptofan aminositinden sentezlenen bir nörotransmitterdir. Sentezlendikten sonra, 5'hidroksitriptofana hidroksillenir ve monoaminoksidaz (*MAO*) enzimlerini etkisinden korunmak için sinir uçlarında yer alan keseciklerde saklanır. Serotonin taşıyıcı proteinini kodlayan gen (*5-HTT*), kromozom 17 üzerinde (17q 11.1-12) yerleşmiştir. *5-HTT* geninin düzenleyici bölgesinde 1027-1376 bç'ye kadar uzanan 16 tane GC'ce zengin 20-23 bç uzunluğunda değişen *5-HTTLPR (5-HTT gene-linked polymorphic region)* bulunmaktadır. *5-HTTLPR*'de 2 allelik varyant (kısa ve uzun allel) bulunmaktadır. Kısa allelin aktivitesi daha düşük olup, bazı psikiyatrik bozukluklar ve kişilik özellikleriyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Piccardi ve ark. , anne-baba-

çocuk üçlüsünde, serotonin transporter geni (*5-HTTLPR*) ile İUB arasındaki ilişkiyi araştırmış ancak bu allellerin anne-babadan çocuğa geçişini gösterememişlerdir (37,38).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (*BDNF*, *Brain Derived Neurotrophic Factor*) geni kromozom 11p13-14'de lokalize olup, nörotrofik faktör ailesinin bir üyesidir. Elektrokonvulziv tedavi (EKT) uygulaması frontal kortekste, lityum ve valproatın kronik kullanımı da serebral kortekste *BDNF*'yi artırır. Aile temelli bir bağlantı çalışmasında, 76 aday gen çalışılmış ve *BDNF*'nin potansiyel bir yüksek risk alleli olduğu belirlenmiştir. İUB'ta iki *BDNF* gen polimorfizmi araştırılmış ve hiçbir bağlantı bulunamamıştır (39,40).

Beyindeki serotonerjik sistemle bağlantılı olması nedeniyle, duygudurum bozuklukları ile dopamin D3 reseptör geninin (*DRD3*) ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dikeos ve ark. *DRD3* gen lokusu ile tek uçlu depresyon arasındaki ilişkiyi incelemiş ve tek uçlu depresyon ile *DRD3* geni ile İUB arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (41).

Gama amino bütirik asit (*GABA*), duygudurum dengeleyici ve antidepresantların farmakolojik ve patogeneğinde görevli olan dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin aktivitesini düzenlemektedir. Beyinde, mani ve depresyon döneminde sırasıyla plazma ve serberospinal sıvıda *GABA* seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir (42). Nörobiyolojik çalışmalar İUB'ta dopaminerjik ve gabaerjik nörotransmisyonda bir disregülasyon olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, De Bruyn ve ark. (2000), İUB'un dopamin β -hidroksilaz (*DBH*) geni, dopamin transporter 1 (*DAT1*) geni ve *GABA*'nın çeşitli reseptör alt tiplerini kodlayan genlerle ilişkisini incelemişlerdir. Sonuçta, bir çalışmada dopamin ile ilişki saptanırken, diğer bir çalışmada *GABA* ile ilişki saptanmıştır (42).

Kromozom 4p.16'da yer alan gen markırları, linkaj ve bağlantı haritalama, populasyon çalışması, hayvan çalışmaları ile İUB arasında bağlantı saptamışlardır. Dopamin D5 reseptör geni (*DRD5*) bu lokusta kodlanmaktadır. Aynı zamanda şizofeni ve alkolizmde de aday genlerden biri olarak kabul edilmektedir (34, 43).

İki Uçlu Bozukluk ile ilgili yapılan genetik analizlerle çok fazla kromozom belirlenmiş olup, bu bölgeler üzerinde yerleşmiş genlerin İUB ile ilişkili olabileceği düşüncesiyle yapılacak olan bağlantı analiz çalışmalarına yön verilmesi amaçlanmaktadır (Çizelge 2.1) (34, 45, 46).

Çizelge 2.1. İki Uçlu Bozukluk ile ilgili olarak bugüne kadar bildirilmiş olan kromozomal bölgeler (46).

Kromozom	İUB ile ilgili bağlantı bildirilen bölgeler	Aday Genler
Kromozom 3	3q13, 3p14	Dopamin 3 reseptörü (DRD3)
Kromozom 4	4pter-p12, 4p	Dopamin 5 reseptörü (DRD5) G protein bağlantılı reseptör 78 (GPR78)
Kromozom 5	5pter, 5q32, 5q33-34	Dopamin taşıyıcısı Serotonin 4 reseptörü (5HT4)
Kromozom 7	7p11	Dopa dekarboksilaz (DDC)
Kromozom 8	8p21	Veziküler monoamin taşıyıcı 1 geni
Kromozom 9	9q34.3	NMDA altünite 1 reseptör geni (GRIN1)
Kromozom 11	11p15, 11q14-q21	Tirozin hidroksilaz (TH) geni ve DRD4 Tirozinaz enzimi
Kromozom 12	12p13q24.1-32.12	Glutamat reseptörü 2B ve triptofan hidroksilaz 2 (TPH2) enzimi
Kromozom 13	13q14-q21	Serotonin 2A reseptörü (5HT2A)
Kromozom 14	14q24.1-32.12	TP ve TPH enzimlerinin kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH4) sentezinde hız kısıtlayıcı olan GTP hidroksilaz geni
Kromozom 16	16p13.3	Somatostatin reseptörü tip 5 (SSTR5)
Kromozom 17	17q11-q12	Serotonin taşıyıcısı
Kromozom 18	18p11.2	Myo-inozitol monofosfat 2 (<i>IMPA2</i>)
Kromozom 20	20p11.2-q11.2	2 adrenerjik reseptör, G protein alt birimi ve lityum tarafından inhibe edilen IP döngüsünde yer alan fosfolipaz C gamma 1 enzimi (PLCG1)
Kromozom 21	21p22.3	TRPC7 geni (transient-receptor potential cation 7)
Kromozom 22	22q11	Katekol O-metil-transferaz (COMT) G protein reseptör kinaz 3 (GRK3)
Kromozom X	Xq24, Xq28	Serotonin 2C reseptörü (5HT2C) Gaba reseptörü alfa3

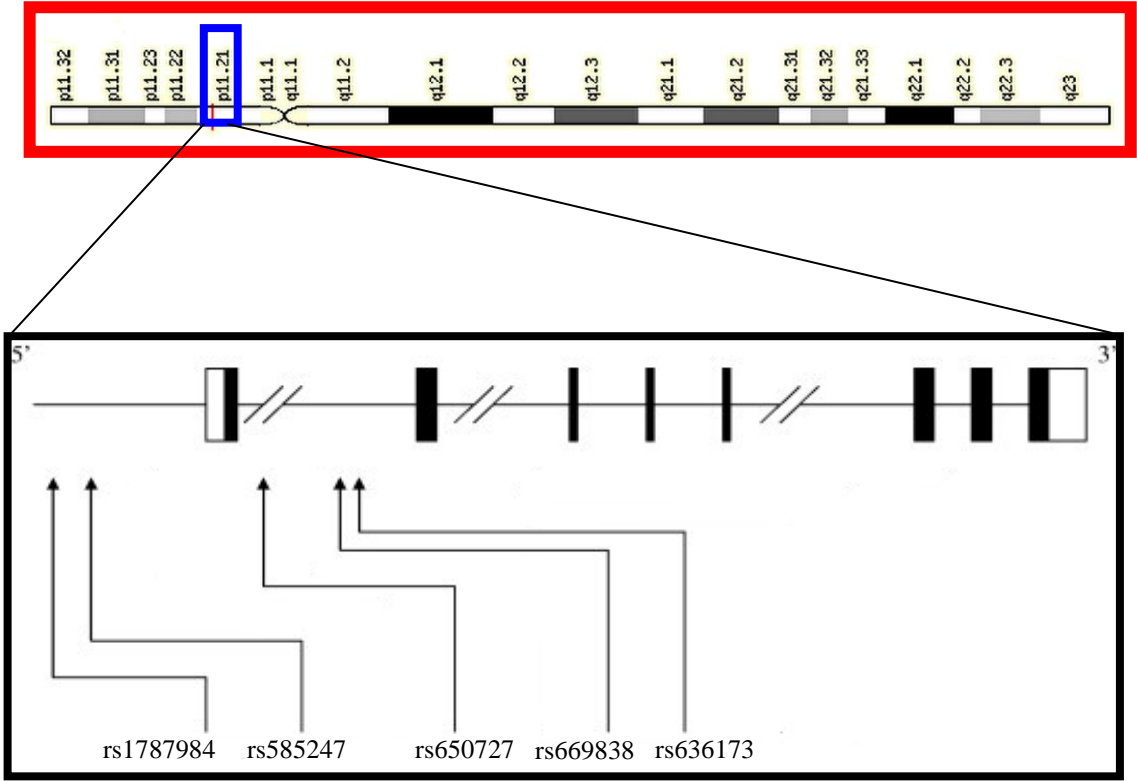
Son zamanlarda inozitol sinyal yolağında görevli olan inozitol monofosfat 2 enzimi (İMPAZ) üzerinde çalışmalara başlanmıştır. İMPAZ enzimi *IMPA1* ve *IMPA2* genlerinde kodlanmaktadır. İnozitol monofosfat 1 (*IMPA1*) geni kromozom 8q21'de lokalizedir. *IMPA2* geni ise 18. kromozom üzerinde bulunmakta olup, İUB ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Her iki *IMPA* geni tüm dokularda eksprese edilmektedir. *IMPA1*'in dokular arasında benzer oranda eksprese edilirken, *IMPA2* beyin ve beyin-dışı dokular arasındaki ekspresyon oranları farklıdır. İnsan ve farede, frontal kortekste; insanda periferik kan hücrelerinde *IMPA1*'in ekspresyonu *IMPA2*'nin ekspresyonundan çok daha yüksek miktarlardadır (24). *IMPA1* geni ile İUB arasındaki ilişkiyi anlamak

için yapılan çalışmalarda *IMPA1* geni üzerindeki polimorfizmlerle İUB arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (24). *IMPA2* geni daha umut verici olup, *IMPA2*'deki polimorfizmler ile İUB arasında zayıf bir ilişki gösterilmiştir (46). Farmakolojik, biyokimyasal ve bağlantı analizlerinde *IMPA2* geni üzerinde durulmuştur (30, 32, 46, 47).

2.4.2.1. *IMPA2* geni

Myo-inozitol monofosfataz 2 (*IMPA2*, *IMP2*) geninin alternatif adı inozitol-1 (veya 4)-monofosfataz 2 olup, 18p11.2'de lokalizedir. *IMPA2* 49,449 baz çifti uzunluğunda, 8 ekzon (*Ekzon 1=337 bç*, *2=134 bç*, *3=105 bç*, *4=46bç*, *5=109 bç*, *6=109 bç*, *7=152 bç*, *8=535 bç uzunluğunda*) ve 7 introndan oluşan bir gendir (Şekil 2.2) (47).

İnozitol monofosfataz 2 geninin, tüm ekzonlarında bir major ve iki minör transkripsiyon başlama noktası bulunmaktadır. Ekzonlar; A (*98-111 rezidü içerir*) motifi ve B (*230-242 rezidü içerir*) motifi olmak üzere iki motiften oluşmuştur. Promoter, TATA kutusu bakımından zayıf olup, büyüme faktörleri, büyüme faktör reseptörleri ve transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı bölgeler içerir. Bu bölgelerin dışında promoterde; 5'CAP bölgesinin heterojen bir yapı, GC'ce zengin CpG adacıkları ve Sp1 (*TATA kutusunun yeterli olmadığı genlerde, transkripsiyonel aktivasyona katılan element*) konsensus motifleri bulunmaktadır (48).



Şekil 2.2. Kromozom 18p11.2 'deki *IMPA2* genine ait polimorfizmlerin lokalizasyonu. Beyaz kutular UTR'yi (untranslated region), siyah kutular ise ekzonları göstermektedir (92).

Myo-inozitol monofosfataz 2 inozitol sinyal yolağında görevli olan, inozitol monofosfataz (*İMPAZ*) enzimini kodlamaktadır (49). *İMPAZ*'ın moleküler ağırlığı 30kDa olup, homodimer iki alt üniteden oluşmuştur. *İMPAZ*'ın her bir alt ünitesinde alfa helix-beta tabaka ile ikincil yapı ve alfa-beta-alfa-beta-alfa sandviç yapı ($\alpha.\beta.\alpha.\beta.\alpha$) ile beşli tabaka bulunmaktadır. *İMPAZ* enziminde, magnezyum veya manganezin bağlandığı substrat bağlanma bölgesi ve substratın hidroliz edildiği bölgeler bulunmaktadır. Magnezyum ve manganez bu bölgelere bağlanmasıyla aktivasyon sağlanır. *İMPAZ* enziminin yarışmalı inhibitörleri bu yoldan çıkarak yıkımı gerçekleştirir. Divalent katyonlar, kalsiyum, çinko, manganez ve berilyum *İMPAZ* enziminin yarışmalı inhibitörleri gibi davranırlar (50).

Mayalarda, *İMPAZ* enzimi *INM1* ve *INM2* geninde, inozitol-1-P sentaz ise *INO1* geninde kodlanmıştır. *INO1*, fosfolipid sentezinden sorumlu genler ve spesifik cis-acting regülatör bölgeler, *UASino* (*up-stream activation sequence*) dizisi üzerinde kodlanırlar. Transkripsiyonel aktivatör proteinler, *UASino* dizisine bağlanır. Bu element

insanda, *IMPA1* geninde 3'UTR'de (*untranslated region*), *IMPA2* geninde ise promoter bölgede bulunmuştur (24).

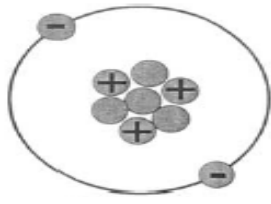
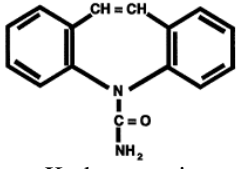
İnozitol monofosfat, inozitol monofosfattan bir fosfat grubunun ayrılmasını katalizleyen bir enzimdir. Fosfoinozitid (IP) yolağında, serbest inozitollerin rejenerasyonunda görevlidir. İMPAZ, Myo-inozitol monofosfatları defosforile ederek, serbest myo-inozitolere dönüştürür (50-56).

2.5. Duygudurum Düzenleyicilerin Moleküler Mekanizmaları

Lityum, İUB'un farmakolojik tedavisinde kullanılan en eski ve halen en etkin duygudurum düzenleyicisi olup, İUB'un mani ve depresyon dönemlerinin uzun süreli tedavisinde kullanılan monovalent bir katyondur (57-61). Lityum, İMPAZ enziminin metal bağlanma bölgesine bağlanır ve İMPAZ'ı bloke ederek yarışmasız bir inhibitörü olarak davranır. Lityumun yarışmasız bir inhibitör gibi davranması sonucunda serbest inozitol seviyeleri azalır. Bu azalma fosfoinozitid döngüsünde sinyal iletimini yavaşlatarak inozitol monofosfat seviyeleri artmasına neden olur (62-70).

Lityum İMPAZ enzimini inhibe ederek inozitol miktarını düşürürken, valproik asit ise İMPAZ enzimini inhibe etmeden inozitol seviyesini düşürür. Araştırmacılar valproik asitin, inozitolün *de novo* sentezini düşürdüğünü ileri sürmektedir (71). Fakat bunun yanı sıra valproatın lityumda olmayan bir özelliği; inozitol monofosfat birikimi olmadan aksine inozitol-1-P miktarını düşürür. Valproatın bu özelliğini göstermek ve inozitol tüketim teorisini desteklemek amacıyla valproat takviyesi sonucunda rat beyinde inozitol seviyelerine bakılarak inozitol monofosfat seviyesinin azaldığı gözlenmiştir (24).

Lityum ve valproat, inozitol tüketiminde, mitokondri dış membranında Bcl-2'nin upregülasyonuna, glikojen sentaz kinaz 3β 'nin (*GSK-3 β*) inhibisyonuna, BDNF-ERK (*Brain derived neurotrophic factor-ekstracellular signal regulated kinase*) yolağının etkisinin artmasına, glutamat reseptörünün değişimine, glukokortikoid reseptör şaperon proteinin upregülasyonuna, glukokortikoid reseptör fonksiyonunun inhibisyonuna ve glutatyon-S-transferazın upregülasyonuna neden olmaktadır (23). Lityum, valproat ve karbamazepin, İUB'un özellikle mani dönemlerinin tedavisinde etkili olmasına rağmen bu ilaçların kimyasal yapıları oldukça farklıdır (Şekil 2.3).

Duygu-durum düzenleyiciler	Yapısı	Hedef
Lityum	 <p>Lityum</p>	Lityum-duyarlı magnezyum –bağımlı fosfoesterazlar -Fruktoz 1,6 - bifosfataz -İnozitol monofosfataz -İnozitol fosfat 1-fosfataz -Bifosfat 3'-nükleotidaz -3'-Fosfoadenozin 5'-fosfat (PAP) fosfataz -Glikojen sentaz kinaz 3a ve β -Fosfoglukomutaz
Valproik asit/Valproat (2-propilpentanoik asit/propilvalerik asit)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ <p>Valproik Asit</p>	-GABA transaminaz -Süksinat semialdehit dehidrogenaz -Süksinat semialdehit redüktaz -Sodyum kanalı -Glikojen sentaz kinaz 3a ve β -Histon deasetilaz
Karbamazepin (5H-dibenzapin-5-karboksamit)	 <p>Karbamazepin</p>	-Sodyum kanalı -Adenozin reseptör 1 -Adenilat siklaz

Şekil 2.3. Duygudurum dengeleyicilerin moleküler mekanizmaları (71).

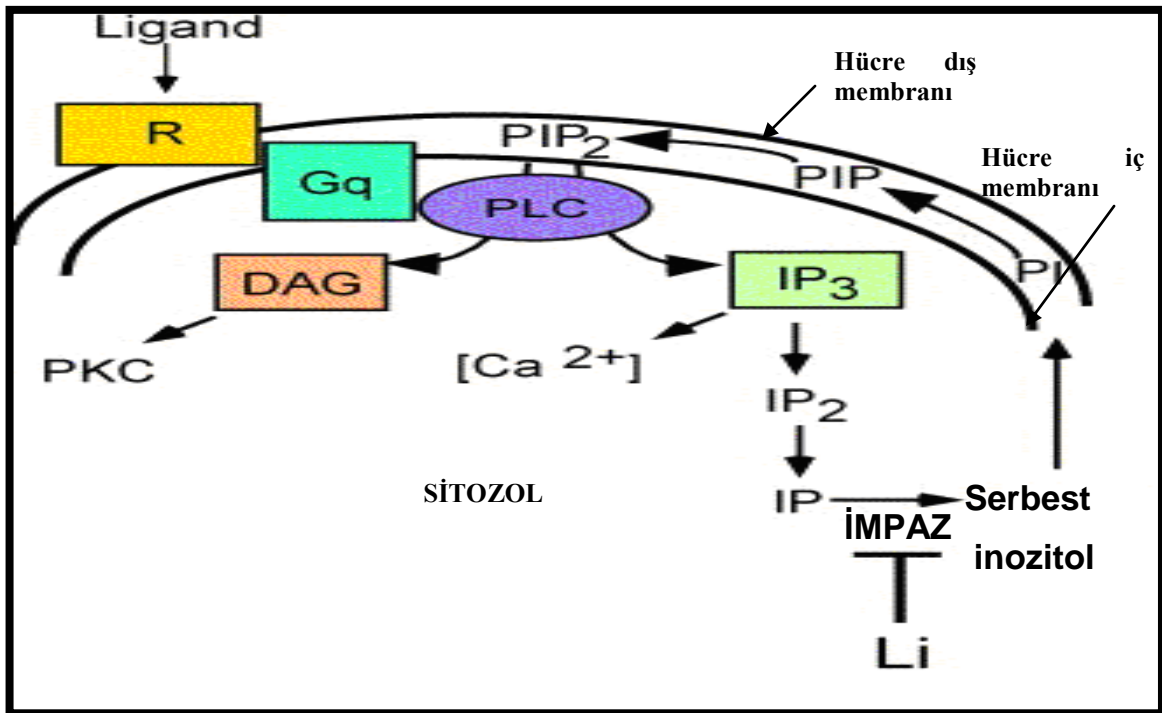
2.6. Fosfatidilinozitol (PI) Sinyal Yolağı

Duygudurum dengeleyici ilaçların, ruhsal bozukluklar üzerine etkisinin sinyal ileti yolları üzerinden olduğu, bu sistemlerin çalışma mekanizmalarını anlama sırasında ortaya çıkmıştır (71). İki Uçlu Bozukluk tedavisinde kullanılan lityumun da bu yollardan birini ya da daha fazlasını kullanarak etkisini gösterdiği düşünülmektedir (60).

Sinapslardan hücre çekirdeğine gelen bilginin iletim mekanizmasında, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve fosfatidilinositol (PI) gibi yollar ikincil haberci sistemi denilen bir ara işleme aracılık etmektedir. Bu işlem; 1) Membran reseptörlerine nörotransmitterlerin bağlanması, 2) G proteinleri olarak adlandırılan bir kofaktör olarak guanozin trifosfat (GTP) kullanan proteinlerin aktivasyonu, 3) İkincil haberciler ile efektör sisteminin aktivasyonu olmak üzere 3 basamaktan oluşur. Merkezi sinir reseptör sistemleri, nöradrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik, kolinerjik ve histaminerjik reseptörler, G proteinleri tarafından düzenlenir (73). Fosfatidilinozitol yolağında (PI), G

proteinlerin aktivasyonu, birkaç nörotransmisyon sistemi kullanılır. Bu yolda, membrandaki fosfolipitleri hidrolize eden fosfolipaz c efektör proteini (PLC), G proteinin aktivasyonu stimüle ederek, ikincil haberci efektör sistemini aktive eder (74, 75).

Fosfatidilinozitol sinyal yolağı, lityum tarafından farklı noktalarda inhibe edilmektedir. Lityum, inozitol 4,5 bifosfatın (PIP₂), inozitol monofosfata, benzer şekilde inozitol monofosfatın da serbest inozitollere defosforile edilmesini engeller. Böylece serbest inozitol konsantrasyonlarında azalma meydana gelirken diaçilgliserol (DAG) ve inozitol 1,4,5 trifosfatın (PIP₃) birikimine yol açar. Diaçilgliserolün birikimi protein kinaz C (PKC) sinyal yolağını down-regüle ederken, artan PIP₃, endoplazmik retikulumdan ekstra Ca⁺² salınımını tetikleyerek Ca⁺² iyon konsantrasyonlarının artmasına neden olmaktadır (Şekil 2.4). Yapılan çalışmalarda, İUB'u olan bireylerin intraselüler Ca⁺² seviyelerinin arttığı gözlenmiştir (28, 73-76).



Şekil 2.4. Lityumun fosfatidil inozitol (PI) sinyal yolağındaki etki mekanizması. Gq (G protein reseptör çifti), R (reseptör), PI (fosfatidil inozitol), IP₃ (inozitol 1,4,5 trifosfat), PIP₂ (inozitol 4,5 bifosfat), DAG (diaçilgliserol), PKC (protein kinaz C) (88).

Birçok postmortem ve periferal kan hücreleriyle yapılan çalışmalarda İUB'u olan hastalarda bu yolda değişiklikler gözlenmiş, bir postmortem çalışmada ise İUB'u

olan hastalarda, oksipital kortekste PLC (fosfolipaz C) ve G protein aktivitesi arttığı, temporal ve frontal lobta herhangi bir değişikliğin olmadığı gösterilmiştir (30). Başka bir çalışmada PIP_2 'ye bağlı G protein aktivitesinde azalma görülmüştür (77). Araştırmacılar arasında bu birbiriyle çelişen bulgular, lityumun kronik kullanımından veya hücrel uyuma göre değişmesinden kaynaklandığı fikrini akla getirmiştir. Bu yolağın ileti etkisini korumak için, hücrenin PIP_2 'nin yeniden sentezi için yeterli inozitol bulundurması gerekmektedir. İnozitol kan/beyin bariyerinden geçemediği için PIP_3 'ün defosforilasyonuna gerek vardır. Defosforilasyon işlemi ise İMPAZ enzimi gerçekleştirir (71).

Yapılan bir çalışmada İUB'u olan hasta ile sağlıklı kontrol grupları arasında frontal kortekste, serbest inozitol miktarlarında önemli bir azalma olduğu (hasta grubunda) fakat İMPAZ aktivitesinde değişim olmadığı gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada, oksipital korteks ve serebellumda ise inozitol seviyesi bakımından hiçbir değişiklik gözlenmemiştir (78). Platelet çalışmalarının ikisinde, tedavi edilen mani ve depresyon dönemindeki İUB'u olan hastalar arasında; PIP_2 seviyelerinin arttığı fakat başka bir çalışmada ise lityum tedavisi gören İUB'u olan hastaların plateletlerinde PIP_2 seviyesinin azaldığı görülmüştür (79, 80). Bu bulgular, lityumun terapötik konsantrasyonlarda, güçlü bir İMPAZ inhibitörü olduğu göstermiştir (81). Daha yakın zamanlarda, *in-vivo* beyin nörokimyasal maddeler ölçebilen manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) kullanarak yapılan bir çalışmada, depresif fazda sağ frontal kortekste inozitol seviyesinin önemli derecede azaldığı gözlenmiştir (82).

Protein kinaz C, PIP_2 yolağında önemli bir enzim olup, sinaptik plastisite, gen ekspresyonu, nörotransmitterlerin salınımı ve nöronal uyarılma gibi olayların regülasyonunda görev alır. Bir postmortem çalışmada, İUB'u olan hastalarda frontal korteksin PKC aktivitesinde önemli derecede bir artış bulunmuş ve bu bulgular aynı zamanda platelet çalışmalarında da gösterilmiştir (84, 85).

2.7. İki Uçlu Bozukluğun Tedavisi

İki Uçlu Bozuklukta, belirli aralıklarla mani ve depresyon dönemleri bulunurken, bu dönemler arasında bireyin normal yaşamına döndüğü (*mani ve depresyon dönemlerinin olmadığı*) sessiz (*ötimik/euthymic*) evreler bulunmaktadır. Geçirilen her mani veya depresyon atağı, yeni bir atak geçirme riskini artırır. Atakların tekrarlamaı, doğuracağı psikososyal sonuçlar ve eşlik eden bozukluklar (alkol ve madde kullanım bozuklukları, intihara eğilim) nedeniyle tedavinin gerekliliğı tartışılmaz bir durumdur. İUB’u olan hastalarda duygudurum düzenleyiciler, psikoterapi gibi tedavi yöntemlere başvurularak mani ve depresyon ataklarının büyük bir kısmı önlenebilmektedir (30).

İki Uçlu Bozukluk tedavisinde; antidepresanlar, lityum, valproat, karbamazepin, lamotrijin, antipsikotikler, benzodiazepinler ve elektro konvulzif terapi (EKT) gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında lityum, İUB’un farmakolojik tedavisinde kullanılan en eski ve halen en etkin ilaç olarak bilinmektedir (86). Lityum, etkisini 5-7 gün içinde göstermeye başlarken, 3-4 haftalık kullanımıyla duygudurumda iyileşme görülmektedir. Fakat lityumun tüm etkisini gözlemleyebilmek için yıllarca kullanılması gerekmektedir (53). Lityumun bu düzenleyici etkisi (uzun süreli kullanımından sonra), sinir hücrelerinde, gen ekspresyonunun regülasyonu ve nöronal plastisite gibi bir sonraki olayları başlattığı düşünülmektedir (85).

Son dönemde yapılan çalışmalara göre lityumun antimanik etkisinin antidepresan etkinliğinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (87). Lityum ve karbamazepin aynı zamanda akut mani tedavisinde kullanılmıştır (30).

Lityuma cevap vermeyen mani dönemlerinde karbamazepin kullanılmaktadır (88). Lityum ve karbamazepinin etkili olmadığı durumlarda hastalarda mani veya mikst dönemde valproik asit tercih edilmektedir. Valproik asitin diğer ilaçlarla etkileşime girmeyip aynı zamanda başka tedavilerde kombine olarak da kullanılıyor olması avantajlarından (89). Lamotrijin, İUB’u olan hastaların mani ve depresyon dönemlerinde kullanılan bir ilaç olduğu aynı zamanda depresyonu etkin bir şekilde önlediğı, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (90).

İki Uçlu Bozukluğun uzun dönemdeki koruyucu tedavisinde çoğu zaman duygudurum düzenleyiciler ya da benzer etki gösteren antipsikotik ilaçlar tek başına

kullanılmamakta, genellikle hastalara kombine tedavi uygulanmaktadır (13, 91). İUB'u olan bireylerde, kombinasyon tedavisi, psikoterapi ve sosyal destek verilmesi gerekmektedir. Medikasyon tedavilerinin en önemli amacı ise hastanın, duygudurumunu dengeleyerek, mani ve depresyon dönemlerinin ortaya çıkmasını engellemektir (13).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Denek Grubu

Çalışma grubumuza Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran ve DSM-IV-TR kriterlerine göre İki Uçlu Bozukluk tanısı konulan, 18-65 yaş aralığındaki 94 hasta dahil edildi.

Kontrol grubu, hasta grubuna sayı bakımından ve cinsiyet dağılımı açısından uyumlu olacak şekilde, kendisinde ve ailesinde İki Uçlu Bozukluk ya da herhangi başka bir psikiyatrik hastalık tanısı konmamış, 18-65 yaş aralığındaki 99 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Hem hasta hem de kontrol grubundaki bireylerden çalışmaya dahil olmayı kabul ettiklerine dair etik kurulda belirtilen yönergelere uygun bir biçimde hazırlanmış bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalamaları istendi. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden her bireyden 6-7 ml periferik kan alınarak 1 ml, % 2'lik EDTA içeren santrifüj tüplerine konularak DNA eldesine kadar +4 °C'lik buzdolabında saklandı.

3.2. Gereçler

3.2.1. Cihazlar

ABI Prism 7500 Real Time-PCR System (Applied Biosystems) cihazı, Mikrosantrifüj (Hermle, Z160M), Santrifüj (Nüve NF-800), Etüv (Nüve EN-500), Otoklav (Nüve OT 4060 V), Vorteks (VELP), Mikropipet Seti (Eppendorf), Derin Dondurucu (Arçelik-2031D), Buzdolabı (Arçelik-8188 NF).

3.2.2. Kimyasal Maddeler

EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) (Sigma E-5134), TrisHCL (Tris-Hidroklorid) (Sigma T-7149), DNA izolasyon kiti (Nucleospin), SDS (Sodyum Dodesil Sülfat), Absolute Etanol (Riedel-de Haen 32221), proteinaz K (Amresco 0706-100mg), steril distile su (Respiflo 21000), amonyum asetat (AMRESCO MW 77.08), 2X

TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, 4364340), 40X Assay Mix (Applied Biosystems, 4351379) (*rs1787984*; C_7492193_10, *rs585247*; C_974601_10, *rs650727*; C_3108321_10, *rs669838*; C_3160803_10, *rs636173*; C_925454_10).

3.2.3. Çözeltiler

Manuel DNA izolasyonu için kullanılan çözeltiler; Nüklei Lizis Buffer çözeltisi; 1.576 g Tris-HCl (Tris Hidroklorik asit), 23.4 g NaCl (Sodyum Klorür), 0.7 g Na₂EDTA (Disodyum Etilendiamin tetraasetik asit), %10 Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) Çözeltisi, 10 M Amonyum Asetat Çözeltisi (148 g Amonyum Asetat, 200 ml distile su ile 200 ml'ye tamamlanır), Proteinaz K (Amresco); (Liyofilize 100 mg proteinaz-K, 10 ml steril distile su ile çözüldü).

3.3. DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol bireylerine ait EDTA'lı tüplere alınmış periferik kandan kit (*Nucleospin Genomic Dna From Blood Macherey-Nagel Germany*) ve manuel olarak '*Miller Tuz Çöktürme Yöntemi*' kullanılarak DNA izolasyonu gerçekleştirildi (103).

3.3.1. Miller tuz çöktürme yöntemi

Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerden DNA izolasyonu için 6-7 ml periferik kan alındı. Periferik kanın 4-5 ml'si, içinde 1 ml EDTA bulunan 15 ml'lik polipropilen santrifüj tüplerine konularak +4°C'de saklandı. Aşağıdaki DNA izolasyon basamaklarına geçildi (kalan örneklerin DNA eldesi, kit izolasyonu ile gerçekleştirildi).

1. Gün Basamağı:

1. Periferik kan örnekleri, steril soğuk distile su ile 10 ml'ye tamamlandı ve 2-3 dk hızlı olarak çalkalandı.

2. Çalkalandıktan sonra 10 dk 2000 rpm'de santrifüjlenerek; santrifügasyon sonrasında, süpernant kısımları transfer pipeti yardımıyla atıldı. Pellet üzerine steril soğuk distile su ilave edilerek 12 ml'ye tamamlandı.

3. Soğuk distile su eklenen tüpler tekrar hızlı olarak çalkalandı ve 10 dk 2000 rpm'de santrifüj edildi.

4. Supernatant kısım; berrak bir görüntü alana kadar steril soğuk distile su ile yıkama işlemleri yaklaşık 4-5 kere tekrarlandı. Yıkama işlemi sonunda tüm eritrositlerin parçalanarak uzaklaşması sağlandı.

5. Supernatant kısım berraklaştıktan sonra, pelet üzerine 3 ml nüklei lizis tampon eklendi.

6. Nüklei lizis tampon eklenen tüpler yaklaşık 15-20 defa çalkalandı.

7. Tüplere 200 µl % 10'luk SDS ve 150 µl proteinaz-K eklenerek yavaşça çalkalandı.

8. Bir gece 37°C'de etüvde inkübe edildi.

2.Gün Basamağı:

1. İnkübasyon sonrası alınan tüpler; 55 °C'de 1 saat bekletildi.

2. Tüplere 2 ml, 6 M Amonyum asetat eklendi ve karıştırıldıktan sonra 10 dk oda ısısında bekletildi.

3. Tüpler 15 dk 3500 rpm'de santrifüjlendi.

4. Supernatant transfer pipetiyle yeni bir tüpe alındı ve üzerini tamamlayacak şekilde, soğuk absolü etanol (% 99,8) eklenerek, DNA'nın yoğunlaşması sağlandı.

5. Absolü etanol içinde; yoğunlaşmış görülebilir hale gelen DNA mikropipet yardımıyla, dikkatlice mikropipet ucuna sarılacak şekilde alınarak daha önce 500 µl steril distile su konulan ependorf tüplere aktarıldı. 37°C'lik etüvde bir gece bekletilerek, DNA'ların çözünüp homojen hale gelmesi sağlandı. Moleküler analize kadar 4°C'de saklandı.

3.3.2. Kit yöntemi

1. 200 µl periferik kan alınıp 1.5'lik ependorf tüplere, mikropipet yardımıyla aktarıldı.
2. 25 µl proteinaz K ve Buffer B3 solüsyonu, 200 µl periferik kanın bulunduğu tüpe eklenerek, 10-20 sn. hızlıca vortekslendi.
3. 70 °C'lik etüvde 10-15 dk. bekletildi.
4. Örnekler etüvden çıkarıldıktan sonra 210 µl absolü etanol eklenerek hızlıca vortekslendi.
5. 1,5'lik tüplerdeki örnekler mikropipet yardımıyla filtreli tüplere aktarılarak, mikrosantrifüjde 11000 x g'de 1 dk. santrifüj edildi.
6. Santrifüjden çıkarılan filtreli tüplerin toplama tüpleri atılarak yeni bir toplama tüpüne aktarıldı. Örneklerin üzerine mikropipet yardımıyla 500 µl BW (wash buffer) eklendi. Mikrosantrifüjde 11000 x g'de 1 dk. santrifüj edildi.
7. Santrifüjden çıkarılan filtreli tüplerin toplama tüpleri atılarak tekrar yeni bir toplama tüpüne aktarıldı. Örnekler üzerine 600 µl Buffer B5 solüsyonu eklenerek mikrosantrifüjde 11000 x g'de 1 dk. santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında toplama tüplerinin içi bir kaba boşaltılarak, filtreli tüpler tekrar toplama tüplerine koyuldu ve 11000 x g'de 1 dk. santrifüj edildi.
8. Santrifüj sonrasında filtreli tüpler yeni 1,5'lik ependorf tüplerine koyuldu ve toplama tüpleri atıldı. 70 °C'lik etüvde bir saat bekleyen Buffer BE (Elüsyon Buffer), etüvden alındı. Filtreli tüplere örnek başına 200 µl BE eklenerek, örnekler oda ısısında 1dk. bekletildi. Bekletildikten sonra tüpler, 11000 x g'de 1 dk. santrifüj edildi (izolasyona başlamadan önce Buffer BE (Elüsyon Buffer) 70 °C'lik etüvde bir saat bekletildi).
9. Santrifüj sonrasında DNA örneği filtreli tüpten ependorf tüpe birikerek DNA örneği elde edildi. Moleküler analize kadar 4°C'de saklandı.

3.4. IMPA2 Geninin Real-Time PCR ile çoğaltılması

Çalışmamızda IMPA2 genine ait *rs1787984*, *rs585247*, *rs650727*, *rs669838*, *rs636173* polimorfizmleri, “Pre-designed TaqMan Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Genotyping Assays” kullanılarak Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real Time Polymerase Chain Reaction) sisteminde çoğaltıldı.

3.4.1. IMPA2’de çalışılan SNP’lerin zellikleri

İnozitol monofosfataz 2 geninde bulunan *rs1787984*, *rs585247*, *rs650727*, *rs669838* ve *rs650727* polimorfizmlerinin özellikleri Çizelge 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 ve 3.5’de gsterilmektedir (104).

izelge 3.1. IMPA2 genine ait *rs1787984* (104).

Genin adı SNP rs no	IMPA2 (SNP1) - <i>rs1787984</i> [<i>Homo sapiens</i>]
Varyant (M>m)	A>G (C>T)
ođaltılan Sekans	CAGGCGGGAGAACTAGATCCCAGTCC [A/G] GGTGAACATCCAGGCCACGCGCAC [VIC/FAM]
ođaltılan Blge	AAAAAGAAATAATACGGATACGGCAGGGGGTATATGTACTTTCCCTTAATTTTGCCG CGAACTTAAAAGTATAGAAAAAATAGACACGCTGCAGCACAGCCTGTGTCTCTCCT CCGCCCCGTAGACGGAAGTGCAGAGGGGCTGGAGGGACGAGGCTAGAGCGCGGCAAAG CAGGCGGGAGAACTAGATCCCAGTCC[A/G]GGTGAACATCCAGGCCACGCGCACATCC CCTCCTGCAGAGGCAAAGGTGAGGGTGGAGGGTTGTGCCAGAAGGTGACTTTTCCTGGA AACGTTTAGGGCCCCGGCCGCATTCTGCGGGTCTTGGGT

Çizelge 3.2. *IMPA2* genine ait *rs585247* (104).

Genin adı SNP rs no	<i>IMPA2</i> (SNP2) – <i>rs585247</i> [<i>Homo sapiens</i>]
Varyant (M>m)	A>G (T>C)
Çoğaltılan Sekans	ATCCCCCAACACTGTGCACAGCCCCA [C/T] AACCACGAACAATTCTGGGAGTCT [VIC/FAM]
Çoğaltılan Bölge	AACCCAGCCAAACTGCTCAGAGTCACTTATGCAATAACTGGAGTCAGCCAGCGCCA CAACTTTTCACTAACTAAGTCAGATAGATGATTACAAGAAA TGCTCTGCATTTAA ATATCCCCCAACACTGTGCACAGCCCCA [C/T] AACCACGAACAATTCTGGGAGTCT TTTGCTAAGCAATAGATATAAAAAAATCTGCAGGGTATTCTACTTATTTATTT CCACTATATAACCAGAGATGCCCTTTATTCTACTCTGGAAAATCCTCCAAGTCAT TATTTTCCACTGAGGAAGGG

Çizelge 3.3. *IMPA2* genine ait *rs650727* (104).

Genin adı SNP rs no	<i>IMPA2</i> (SNP3) – <i>rs650727</i> [<i>Homo sapiens</i>]
Varyant (M>m)	G>A (C>T)
Çoğaltılan Sekans	CTCCCCTCTCCTTCTCAATGTCTCAG [C/T] TCCCATGCCTTTGAGCTCCTGCT [VIC/FAM]
Çoğaltılan Bölge	CAAAGCCTTCCCTCACTCCCACAGAAGAGAGAAGACGCAAACCAGGCTCCAGGCTC CTGTCTCCACTGGGCCAGGAGGAGGCCAGGAGAGAGGGAGGGGCTAGACTCCGG AA CTCCCCTCTCCTTCTCAATGTCTCAG [C/T] TCCCATGCCTTTGAGCTCCTGC CTTCCCTCCACCCTAAAGCTCGAGGAGGGGGCCTGTATCTCACTAGCAGCCTCTCC ATCCTCTGGCTGAGTGATTTACCCACCCTCCTGCCCAAACCTCAAAGACAGTAA TCTCCCCTGGGCAGCGCTTC

Çizelge 3.4. *IMPA2* genine ait *rs669838* (104).

Genin adı SNP rs no	<i>IMPA2</i> (SNP4) – <i>rs669838</i> [<i>Homo sapiens</i>]
Varyant (M>m)	C>A (G>T)
Çoğaltılan Sekans	AATATGTCCTTTTGTGTCACCTTATC [G/T] AAGCTCACTGGTATTTATACTCA [VIC/FAM]
Çoğaltılan Bölge	TGGGTAAGGAACCCTACCCTCTCTGTCTCTGTCCACCTCCAACAGGCCATGGTGCAC CCTGCATGGGGGCTGCCTCATGGGGGTCTCCAGGAACACCTGCTGAGTGAATGCATA AAGAGTCCTTGGCTGCTGCACACTGAGCTCACAGTTAACTAAATGCTAGAAGATTTT GT AATATTCCTTTTGTGTCACCTTATC [G/T] AAGCTCACTGGTATTTATACTCA GTTTTCCACATTCAAACATACACAGCTGTGTGTGTGGAGGAGGCGGGTGTGGGGG CCCTTGGGGCAGCTTGGAGAATGCTGCAATCTGGGTGTGTCCGCCAGGAAAACAGG

Çizelge 3.5. *IMPA2* genine ait *rs636173* (104).

Genin adı SNP rs no	<i>IMPA2</i> (SNP5) – <i>rs636173</i> [<i>Homo sapiens</i>]
Varyant (M>m)	G>A (C>T)
Çoğaltılan Sekans	ATGTGTTCTGTGAGCAGCGGGAAGCC [A/G] TTGGATCATTCTGCAGTACAGT [VIC/FAM]
Çoğaltılan Bölge	AAACCCAGAGCACAGCAGGAGAGCAACTTGGGGCTGACCTGTCGGAGGTGAGCTGTGAA GGGCTCGCCCTGGGATTTGGGATTTGGAGTTTCCCAAGGGCCCTGGGGTTGGGATGTGT TCTGTGAGCAGCGGGAAGCC [A/G] TTGGATCATTCTGCAGTACAGTATGTGATGTA ATTGGTGTCTGAAAATTCCCCATCCAGCTGCTGCGTAGAGGCTGCAAGTGTGGACGAGTG GAATACCAGCCACCCTTGCAGGTAGCTTTATGGCTGCTCCCCATGTGGGGATGCCACAAG

3.4.2. Real Time-PCR reaksiyon ortamının hazırlanması

Her bir polimorfizm için aşağıdaki Real Time-PCR reaksiyon karışımı kullanılmıştır:

- 12.5 µl.....2X TaqMan Universal PCR Master Mix
- 0.8 µl.....40X SNP Genotyping Assay Mix
- 9,5 µl..... Distile Su

Verilen miktarların her biri çalışmada kullanılacak örnek sayısı ile çarpılarak hazırlandı (Çizelge 3.6). Real Time-PCR reaksiyon karışımı 96 kuyucuklu saydam tabağın (Applied Biosystems) kuyucuklarına dağıtıldı. Her bireye ait DNA örnekleri 2,5 µl olacak şekilde kuyucuklara dağıtıldı. Hazırlanan karışımın kontamine olup olmadığını belirlemek için her bir reaksiyon tabağında örnek DNA içermeyen negatif kontrol kuyucuğu kullanıldı. Reaksiyon karışımı kuyucuklara dağıtıldıktan sonra 96 kuyucuklu tabak için Microamp[®] TM Optical Adhesive Covers (Applied Biosystems) ile kuyucukların üzeri kaplandı ve Çizelge 3.6'daki protokollere göre SDS 2.0.3 software for allelic discrimination (Applied Biosystems)" programı ayarlanarak tabak cihaza yerleştirildi

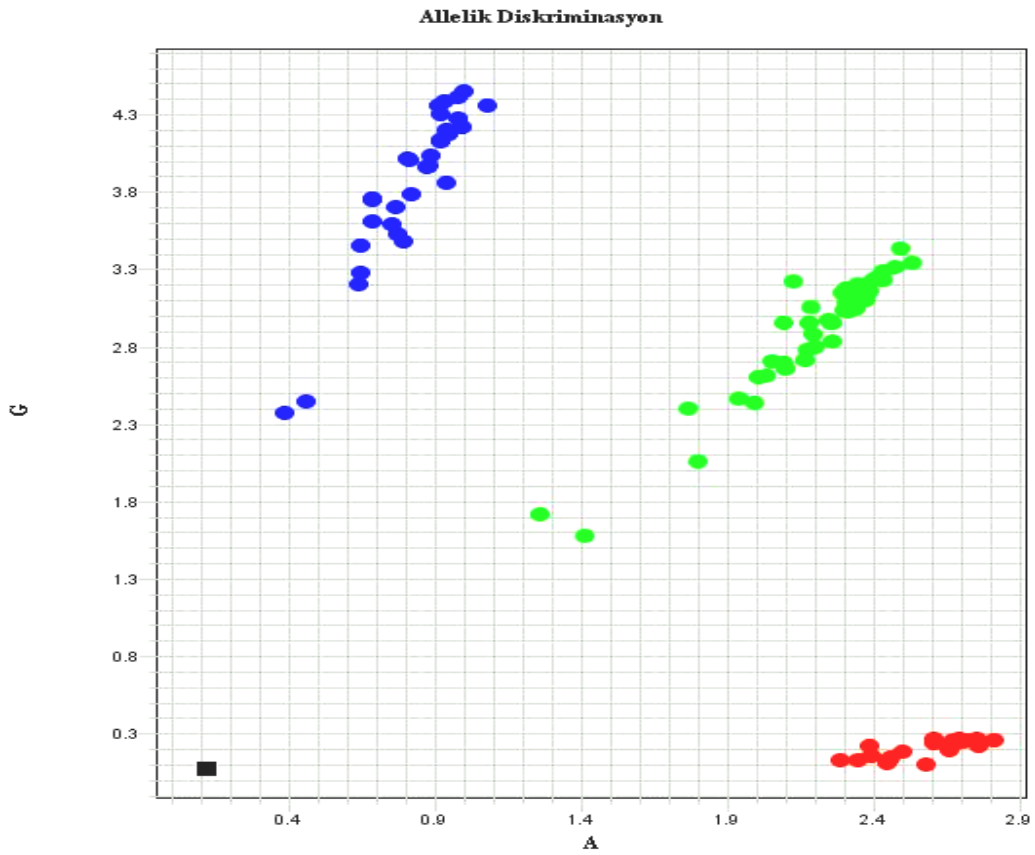
Çizelge 3.6. *IMPA2* genine ait tüm SNP'lerin Real-Time PCR için kullanılan miktar ve protokolleri

<i>SNP</i>	<i>Protokol</i>	<i>Kullanılan miktar</i>
<i>IMPA2- rs1787984</i>	60°C'de 1 dakika ön inkübasyon1 döngü 95°C'de 10 dakika aktivasyon1 döngü 95°C'de 15 saniye denatürasyon..... 50 döngü 58°C'de 1.30 dakika bağlanma/uzama.....50 döngü 60°C'de 1 dakika PCR sonrası okuma.....1 döngü	Master mix.....12,5µl Assay mix.....1,0 µl Distile su.....9,5 µl
<i>IMPA2- rs585247</i>	60°C'de 1 dakika ön inkübasyon..... 1 döngü 95°C'de 10 dakika aktivasyon1 döngü 95°C'de 15 saniye denatürasyon.....50 döngü 54°C'de 1.30 dakika bağlanma/uzama..... 50 döngü 60 °C 1 dakika PCR sonrası okuma..... 1 döngü	Master mix.....12,5µl Assay mix.....1,0µl Distile su.....9,5 µl
<i>IMPA2- rs650727</i>	60°C'de 1 dakika ön inkübasyon..... 1 döngü 95°C'de 10 dakika aktivasyon..... 1 döngü 95°C'de 15 saniye denatürasyon..... 50 döngü 54°C'de 1.30 dakika bağlanma/uzama..... 50 döngü 60 °C 1 dakika PCR sonrası okuma.....1 döngü	Master mix.....12,5 µl Assay mix.....1,0 µl Distile su.....9,5 µl
<i>IMPA2- rs669838</i>	60°C'de 1 dakika ön inkübasyon..... 1 döngü 95°C'de 10 dakika aktivasyon..... 1 döngü 95°C'de 15 saniye denatürasyon..... 50 döngü 58°C'de 1.30 dakika bağlanma/uzama..... .50 döngü 60 °C 1 dakika PCR sonrası okuma.....1 döngü	Master mix.....12,5 µl Assay mix.....0,8 µl Distile su.....9,5 µl
<i>IMPA2- rs636173</i>	60°C'de 1 dakika ön inkübasyon..... 1 döngü 95°C'de 10 dakika aktivasyon..... 1 döngü 95°C'de 15 saniye denatürasyon50 döngü 60°C'de 1.30 dakika bağlanma/uzama..... 50 döngü 60 °C 1 dakika PCR sonrası okuma1 döngü	Master mix.....12,5 µl Assay mix.....1,0 µl Distile su.....9,5 µl

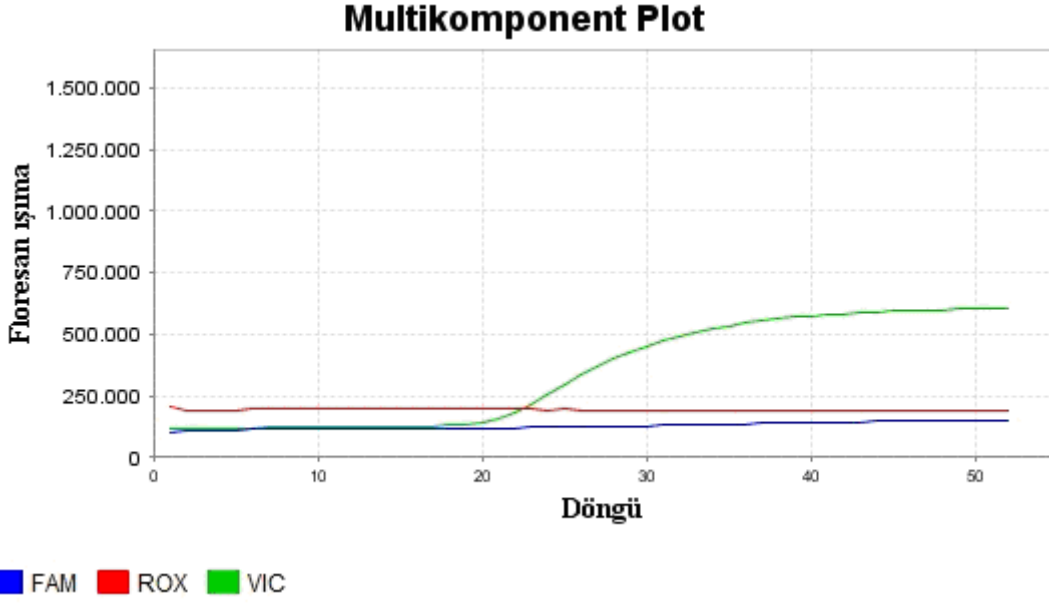
3.5. Genotip Tayini

IMPA2 gen polimorfizmleri (*rs1787984*, *rs585247*, *rs650727*, *rs669838*, *rs636173*) için 94 hasta ve 99 kontrolü içeren araştırmada, her bir birey için “Pre-designed TaqMan Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Genotyping Assays” sistemine göre Real Time-PCR yöntemiyle genotip tayini yapıldı. *IMPA2* gen

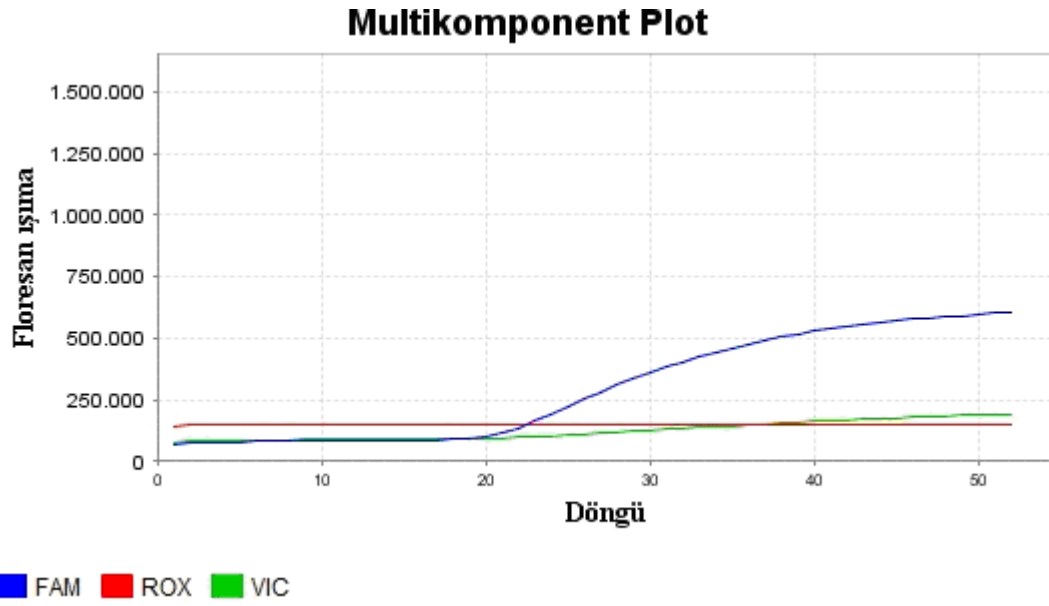
polimorfizmlerine ait alleller uygun floresan boya ile işaretlenip (*IMPA2-rs1787984* için A= VIC, G= FAM, *IMPA2-rs585247* için C=VIC, T=FAM, *IMPA2-rs650727* için C=VIC, T=FAM, *IMPA2-rs669838* için G=VIC, T= FAM, *IMPA2-rs rs636173* için A=VIC, G=FAM) elde edilen amplifikasyon eğrileri ile her bir örneğin genotipi tespit edildi (Şekil 3.1, 3.2, 3.3).



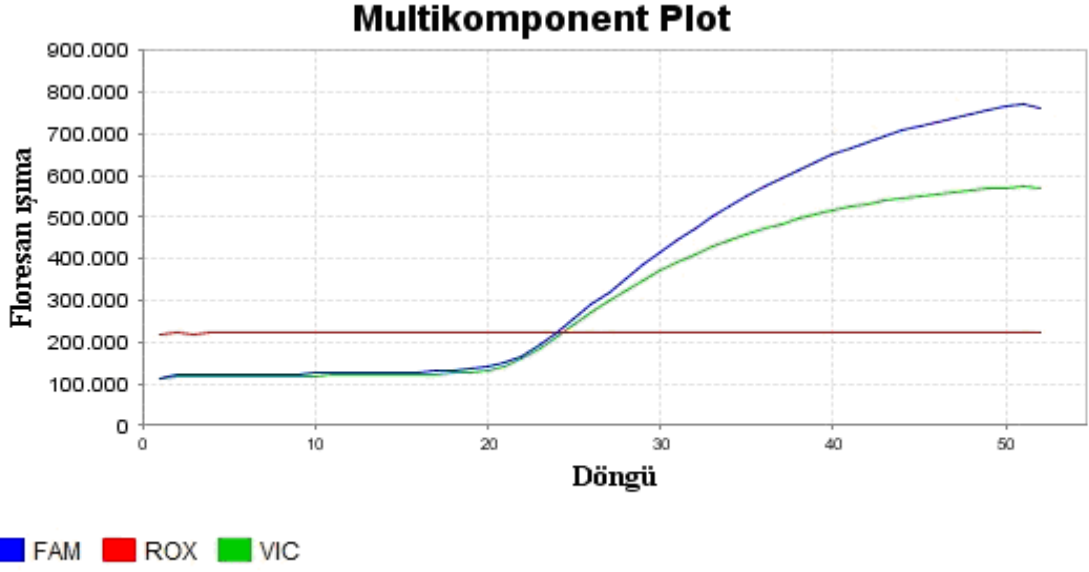
Şekil 3.1. *IMPA2- rs636173* için TaqMan® MGB probalar (A=VIC, G=FAM) ile allelik diskriminasyon, elde edilen PCR örneklerinde, hasta gruplarının allel dağılımı (n=94, N kontrol). Mavi renkli küreler G/G genotipini, kırmızı renkli olanlar ise A/A genotipini göstermektedir. Yeşil renkli küreler ise heterozigot A/G genotipli örnekleri göstermektedir.



Şekil 3.2. *IMPA2- rs636173* polimorfizmi A>G için genotipleme sonucunda elde edilen multikomponent grafiğinde homozigot A/A genotipi. Yeşil renkli eğri A allelini (VIC), mavi renkli eğri G allelini (FAM), ve kırmızı renkli yatay çizgi arka plandaki ışımayı belirten ROX referans boyayı temsil etmektedir.



Şekil 3.3. *IMPA2- rs636173* polimorfizminde genotipleme sonucunda elde edilen multikomponent grafiğinde homozigot G/G genotipi.



Şekil 3.4. *IMPA2*- *rs636173* polimorfizmi için multikomponent grafiğinde heterozigot A/G genotipi.

3.6. İstatistiksel Analiz

İki Uçlu Bozukluğu olan hastalar ile kontrol grupları, inozitol sinyal yolağında görevli *IMPA2* gen polimorfizmlerinin İUB ile arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla uygulanan istatistiksel testler, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Sürekli değişken olan yaş değişkeni için normallik testi Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Yaş değişkeninin gruplarda ve cinsiyetlerdeki farklılıklarını test etmek için Student t testi kullanıldı Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare ve Likelihood ratio ki kare testleri ile test edildi. Allellerin her birinin frekansları hesaplanmış ve popülasyonun denge durumu Hardy Weinberg ile belirlendi. Analizler SPSS 11.5 paket programı kullanılarak hesaplandı, $p < 0,05$ için sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Bakımından Değerlendirilmesi

Bu çalışmada hasta grubunda 94 birey bulunurken, kontrol grubunda ise 99 birey bulunmaktadır (*Teknik nedenlerden dolayı rs585247 polimorfizmi için hasta grubunda 92 birey, rs650727 polimorfizmi için hasta grubunda 93 birey, kontrol grubunda 98 birey, rs669838 polimorfizmi için hasta grubunda 91 birey ve rs636173 polimorfizmi için hasta grubunda 93 birey değerlendirmeye alınmıştır*). Çalışmamıza 93'ü (%48.2) kadın, 100'ü (% 51.8) erkek olmak üzere toplam 193 birey alınmıştır. Çalışmaya alınan bireylerin yaş ortalamaları 40.7 ± 12.6 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyetler bakımından değerlendirildiğinde hasta ve kontrol gruplarında bulunan kadınların yaş ortalamaları 39.9 ± 11.7 ve erkeklerin ise 41.4 ± 13.5 olarak hesaplanmış ve cinsiyetler bakımından yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0.435$) (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol gruplarındaki kadın ve erkeklerin yaş ortalaması (n= birey/denek sayısı)

	<i>Cinsiyet</i>	<i>n</i>	<i>Yaş Ortalaması</i>	<i>P</i>
<i>Hasta ve Kontrol Grubu</i>	Kadın	93	39.9 ± 11.7	0.435
	Erkek	100	41.4 ± 13.5	

4.1.1. Hasta grubu

Çalışmamıza 46'sı (%48.9) kadın, 48'i (%51.1) erkek olmak üzere toplam 94 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları 41.7 ± 1.4 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyetler bakımından değerlendirildiğinde ise kadınların yaş ortalamaları $39,6 \pm 12,7$ iken, erkeklerin yaş ortalamaları ise $43.72 \pm 13,5$ olarak

hesaplanmıştır (Çizelge 4.2). Cinsiyetler bakımından değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0.839$) (Çizelge 4.3).

4.1.2. Kontrol grubu

Kontrol grubumuz hasta grubuna cinsiyet ve yaş dağılımına uyacak şekilde oluşturuldu. Çalışmaya toplam 99 birey dahil edilirken, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 39.7 ± 12.0 olarak elde edilmiştir. Cinsiyetler bakımından değerlendirildiğinde ise kadınların yaş ortalamaları $40,3\pm 10,7$ erkeklerin yaş ortalamaları ise $39,2\pm 13,2$ olarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.2). Cinsiyetler bakımından değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0.839$) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol gruplarına ait yaş ortalamalarının cinsiyet bakımından değerlendirilmesi, (n=birey/denek sayısı)

<i>Cinsiyet</i>	<i>Hasta</i>		<i>Kontrol</i>		<i>P</i>
	<i>Yaş Ortalaması</i>		<i>Yaş Ortalaması</i>		
Kadın	$39,6\pm 12,7$		$40,3\pm 10,7$		0,131
Erkek	$43,7\pm 13,5$		$39,2\pm 13,2$		0,657

Çizelge 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet bakımından değerlendirilmesi, (n=birey/denek sayısı)

<i>Cinsiyet</i>	<i>Hasta</i>		<i>Kontrol</i>		χ^2	<i>P</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
Kadın	46	48,9	47	47,5	0,041	0,839
Erkek	48	51,1	52	52,5		

4.2. Grupların Genotip Dağılımının Değerlendirilmesi

İnozitol monofosfataz 2 geni üzerinde yer alan 5 polimorfizmin hasta ve kontrol gruplarındaki dağılımları incelenmiş ve bunlara ait istatistikler (sayı ve yüzde) ve p değerleri Çizelge 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 ve 4.8’de verilmiştir. Çizelge 4.6 incelendiğinde, bu polimorfizmler arasında sadece *rs650727* polimorfizminde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (**p=0.038**).

4.2.1 *IMPA2-rs1787984* polimorfizmine ait genotiplerin değerlendirilmesi

Hasta grubunda 94 birey, kontrol grubunda ise 99 birey değerlendirilmeye alındı. Hasta grubumuzda A/A genotip sıklığı G/G genotip sıklığından 13,8 kat daha fazla olduğu görüldü. Aynı şekilde A/G genotipinin sıklığı G/G genotipinin sıklığından 8,4 kat daha fazla bulundu. Kontrol grubumuzda ise A/A genotip sıklığı G/G genotip sıklığından 7,1 kat daha fazla olduğu görülürken, A/G genotip sıklığı G/G genotip sıklığından 6 kat daha fazla bulundu (Çizelge 4.4). Hasta ve kontrol grubu arasında genotip dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0.392).

Çizelge 4.4. *IMPA2* geni üzerinde yer alan *rs1787984* polimorfizminin hasta (n=94) ve kontrol (n=99) gruplarındaki genotip dağılımları (n=birey/denek sayısı)

<i>Polimorfizm</i>	<i>Genotip</i>	Hasta		Kontrol		χ^2	<i>P</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
<i>rs1787984</i>	AA	56	59.6	50	50.5	1.872	0.392
	AG	34	36.2	42	42.4		
	GG	4	4.3	7	7.1		

4.2.2. *IMPA2-rs585247* polimorfizmine ait genotiplerin değerlendirilmesi

Hasta grubunda 92 birey, kontrol grubunda ise 99 birey değerlendirilmeye alındı. Hasta grubumuzda T/T genotip sıklığı C/C genotip sıklığından 11,2 kat daha fazla olduğu görüldü. Aynı şekilde T/C genotipinin sıklığı C/C genotipinin sıklığından 6,2 kat daha fazla bulundu. Kontrol grubumuzda ise T/T genotip sıklığı C/C genotip sıklığından 16,5 kat daha fazla olduğu görülürken, T/C genotip sıklığı C/C genotip sıklığından 7,25 kat daha fazla bulundu (Çizelge 4.5). Hasta ve kontrol grubu arasında genotip dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0.690$).

Çizelge 4.5. *IMPA2* geni üzerinde yer alan *rs585247* polimorfizminin hasta (n=92) ve kontrol (n=99) gruplarındaki genotip dağılımları (n=birey/denek sayısı)

<i>Polimorfizm</i>	Genotip	Hasta		Kontrol		χ^2	<i>P</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
<i>rs585247</i>	TT	56	60.9	66	66.7	0.742	0.690
	TC	31	33.7	29	29.3		
	CC	5	5.4	4	4.0		

4.2.3. *IMPA2-rs650727* polimorfizmine ait genotiplerin değerlendirilmesi

Hasta grubunda 93 birey, kontrol grubunda ise 98 birey değerlendirilmeye alındı. Hasta grubumuzda T/C genotip sıklığı C/C genotip sıklığına benzer oranlarda olduğu görüldü. Aynı şekilde C/C genotip sıklığı T/T genotip sıklığından 6 kat fazla bulundu. Kontrol grubumuzda ise C/C genotip sıklığı T/T genotip sıklığından 2,6 kat daha fazla olduğu görülürken, T/C genotip sıklığı C/C genotip sıklığından 1,4 kat daha fazla bulundu (Çizelge 4.6). ***Hasta ve kontrol grubu arasında genotip dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0.038$).***

Çizelge 4.6. *IMPA2* geni üzerinde yer alan *rs650727* polimorfizminin hasta (n=93) ve kontrol (n=98) gruplarındaki genotip dağılımları (n=birey/denek sayısı)

<i>Polimorfizm</i>	<i>Genotip</i>	Hasta		Kontrol		χ^2	<i>P</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
<i>rs650727</i>	TT	7	7.5	18	18.4	6.566	0.038
	TC	44	47.3	33	33.7		
	CC	42	45.2	47	48.0		

4.2.4. *IMPA2* -*rs669838* polimorfizmine ait genotiplerin değerlendirilmesi

Hasta grubunda 91 birey, kontrol grubunda ise 99 birey değerlendirilmeye alındı. Hasta grubumuzda G/G genotip sıklığı T/T genotip sıklığından 1,9 kat daha fazla bulundu. Aynı şekilde T/G genotipinin sıklığı T/T genotipinin sıklığından 2,75 kat daha fazla bulundu. G/G genotip sıklığı T/T genotip sıklığından 1,93 kat fazla bulundu. Kontrol grubumuzda G/G genotip sıklığı T/T genotip sıklığından 1,7 kat daha fazla bulundu. Aynı şekilde T/G genotipinin sıklığı T/T genotipinin sıklığından 2,4 kat daha fazla bulundu (Çizelge 4.7). Hasta ve kontrol grubu arasında genotip dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0.950).

Çizelge 4.7. *IMPA2* geni üzerinde yer alan *rs669838* polimorfizminin hasta (n=91) ve kontrol (n=99) gruplarındaki genotip dağılımları (n=birey/denek sayısı)

<i>Polimorfizm</i>	<i>Genotip</i>	Hasta		Kontrol		χ^2	<i>P</i>
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
<i>rs669838</i>	TT	16	17.6	19	17.6	0.103	0.950
	TG	44	48.4	46	48.4		
	GG	31	34.1	34	34.1		

4.2.5. *IMPA2* -*rs636173* polimorfizminin ait genotiplerin değerlendirilmesi

Hasta grubunda 93 birey, kontrol grubunda ise 99 birey değerlendirilmeye alındı. Hasta grubumuzda A/G genotip sıklığı A/A genotip sıklığından 2,7 kat daha fazla bulundu. Aynı şekilde G/G genotipinin sıklığı A/A genotipinin sıklığından 1,7 kat daha fazla bulundu. Kontrol grubumuzda ise A/G genotip sıklığı A/A genotip sıklığından 2,35 kat daha fazla bulundu. Aynı şekilde G/G genotipinin sıklığı A/A genotipinin sıklığından 1,6 kat daha fazla bulundu (Çizelge 4.8). Hasta ve kontrol grubu arasında genotip dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0.903$).

Çizelge 4.8. *IMPA2* geni üzerinde yer alan *rs636173* polimorfizminin hasta (n=93) ve kontrol (n=99) gruplarındaki genotip dağılımları (n=birey/denek sayısı)

<i>Polimorfizm</i>	<i>Genotip</i>	<i>Hasta</i>		<i>Kontrol</i>		χ^2	<i>P</i>
		<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>		
<i>rs636173</i>	AA	17	18.3	20	20.2	0.203	0.903
	AG	47	50.5	47	47.5		
	GG	29	31.2	32	32.3		

4.3. Grupların Allel Dağılımının Değerlendirilmesi

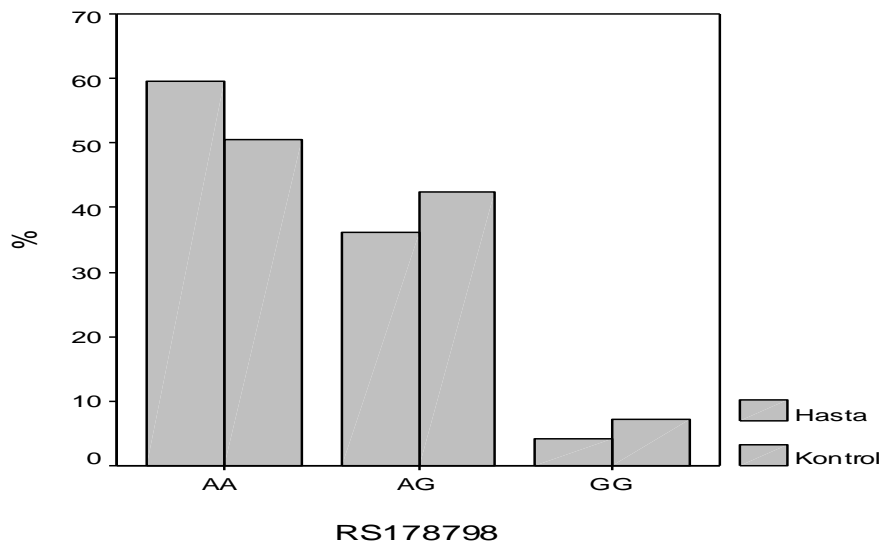
İnozitol Monofosfat 2 genine ait 5 polimorfizmin hasta ve kontrol grubundaki allel sayılarının istatistikleri (sayı ve yüzde) Hardy-Weinberg dengesine ait ki-kare değeri ve p değeri Çizelge 4.9, 4.10, 4.11, 4.12 ve 4.13’de verilmiştir. Çizelge 4.3’e göre sadece *rs650727* polimorfizminin kontrol grubunda Hardy-Weinberg dengesinde olmadığı görüldü.

4.3.1. *IMPA2* -*rs1787984* polimorfizmine ait allellerin değerlendirilmesi

Hasta grubunda 94 birey, kontrol grubunda ise 99 birey değerlendirilmeye alındı. Hasta grubu içerisinde ‘A’ ve ‘G’ allellerinin yüzdesel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.681$) ; ‘A’ alleli %78 ve ‘G’ alleli %22 olarak belirlendi. Kontrol grubu içerisinde ‘A’ ve ‘G’ allellerinin yüzde dağılımı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.649$) ; ‘A’ alleli %72 ve ‘G’ alleli %28 olarak belirlendi (Çizelge 4.9). Hasta ve kontrol grupları arasında allelik dağılım açısından da istatistiksel olarak bir fark bulunamadı ($p>0.05$). *rs1787984* polimorfizmine ait A ve G allellerin hasta ve kontrol gruplarına göre yüzdesel dağılımının birbirine yakın olduğu gözlemlendi (Şekil 4.1)

Çizelge 4.9. *IMPA2* genine ait *rs1787984* polimorfizminin hasta (n=94) ve kontrol (n=99) grubundaki allel dağılımının (sayı ve yüzde), Hardy-Weinberg dengesine ait ki-kare ve p değeri. (n=birey/denek sayısı)

<i>rs1787984</i>	n		%		χ^2	P
	A alleli	G alleli	A alleli	G alleli		
<i>Hasta</i>	146	42	0.78	0.22	0.169	0.681
<i>Kontrol</i>	142	56	0.72	0.28	0.207	0.649



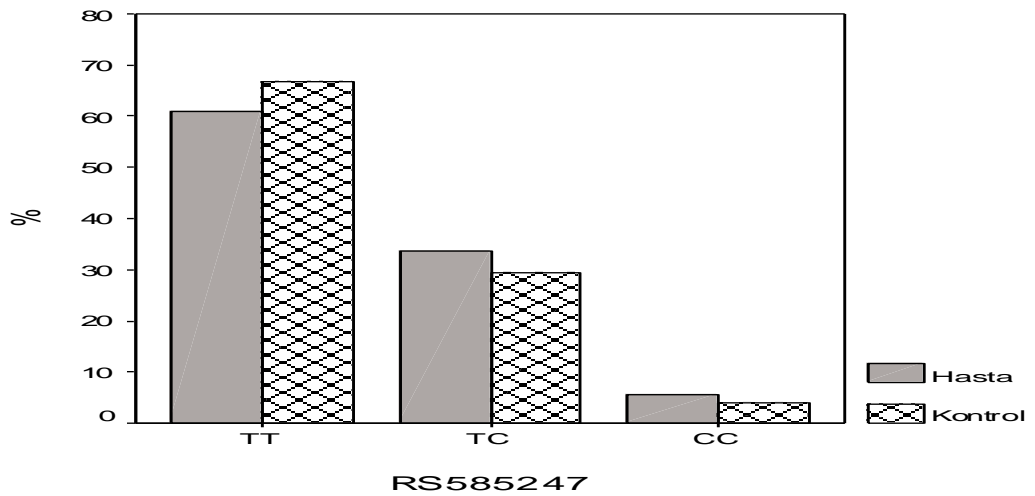
Şekil 4.1 *IMPA2*-*rs1787984* polimorfizminde A ve G allellerinin hasta-kontrol gruplarına göre yüzdesel dağılımı

4.3.2. IMPA2 –rs585247 polimorfizmine ait allellerin değerlendirilmesi

Hasta grubunda 92, kontrol grubunda ise 99 birey değerlendirilmeye alındı. Hasta grubu içerisinde ‘T’ ve ‘C’ allellerinin yüzdesel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.795$) ; ‘T’ alleli %78 ve ‘C’ alleli %22 olarak belirlendi. Kontrol grubu içerisinde ‘T’ ve ‘C’ allellerinin yüzde dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.720$) ; ‘T’ alleli %81 ve ‘C’ alleli %19 olarak belirlendi (Çizelge 4.10). Hasta ve kontrol grupları arasında allelik dağılım açısından da istatistiksel olarak bir fark bulunamadı ($p>0.05$). rs585247 polimorfizmine ait T ve C allellerin hasta ve kontrol gruplarına göre yüzdesel dağılımının birbirine benzer olduğu gözlemlendi (Şekil 4.2).

Çizelge 4.10. IMPA2 genine ait rs585247 polimorfizminin hasta (n=92) ve kontrol (n=99) grubundaki allel dağılımının (sayı ve yüzde), hardy-weinberg dengesine ait ki-kare ve p değeri (n=birey/denek sayısı)

rs585247	Hasta		Kontrol		χ^2	P
	n	%	n	%		
Hasta	143	0.78	41	0.22	0.068	0.795
Kontrol	161	0.81	37	0.19	0.129	0.720



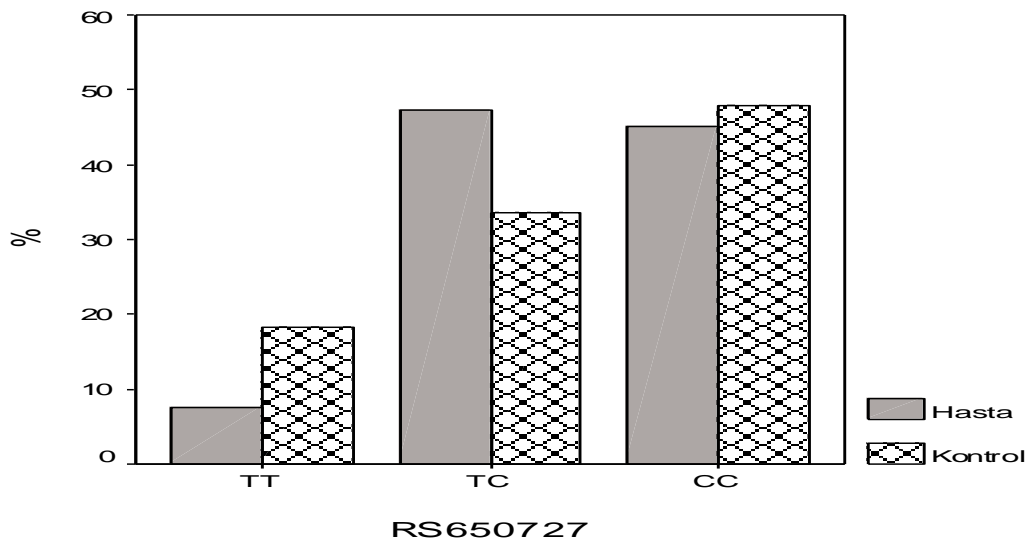
Şekil 4.2. IMPA2-rs585247 polimorfizminde T ve C allellerinin hasta-kontrol gruplarına göre yüzdesel dağılımı

4.3.3. *IMPA2*-*rs650727* polimorfizmine ait allellerin değerlendirilmesi

Hasta grubunda 93, kontrol grubunda ise 98 birey değerlendirilmeye alındı. Hasta grubu içerisinde ‘T’ ve ‘C’ allellerinin yüzdesel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.324$) ; ‘T’ alleli %31 ve ‘C’ alleli %69 olarak belirlendi. Kontrol grubu içerisinde ise ‘T’ ve ‘C’ allellerinin yüzde dağılımı arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ; ‘T’alleli %35 ve ‘C’ alleli %19 olarak belirlendi. Kontrol grubunda *rs650727* polimorfizmi açısından “Hardy Weinberg” dengesinde olmadığı saptandı ($p=0.010$) (Çizelge 4.11). *rs650727* polimorfizmine ait T ve C allelerin hasta ve kontrol gruplarına göre yüzdesel dağılımı arasında birbirine benzer olduğu gözlemlendi (Şekil 4.3).

Çizelge 4.11. *IMPA2* genine ait *rs650727* polimorfizminin hasta (n=93) ve kontrol (n=98) grubundaki allel dağılımının (sayı ve yüzde), hardy-weinberg dengesine ait ki-kare ve p değeri (n=birey/denek sayısı)

<i>rs650727</i>	n		%		χ^2	P
	T alleli	C alleli	T alleli	C alleli		
<i>Hasta</i>	58	128	0.31	0.69	0.975	0.324
<i>Kontrol</i>	69	127	0.35	0.65	6.722	0.010



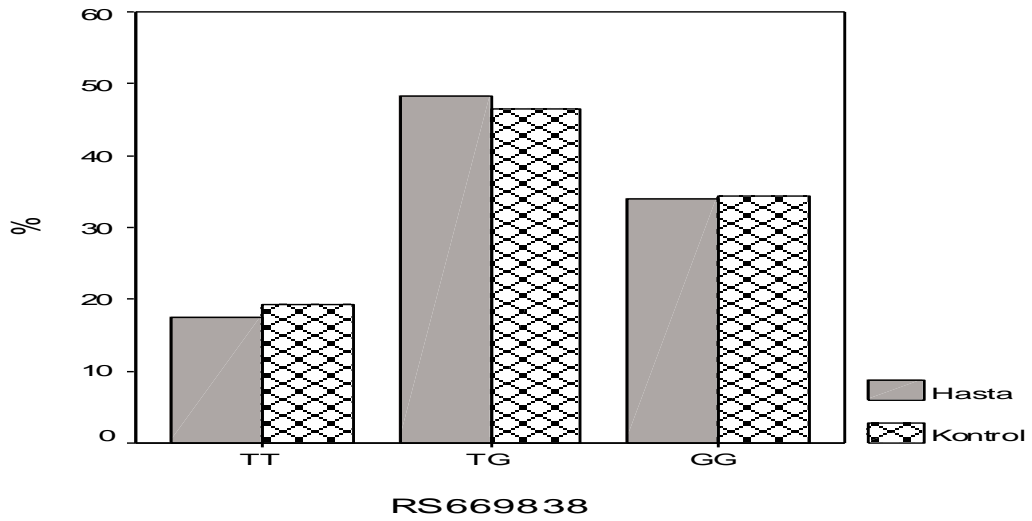
Şekil 4.3. *IMPA2*-*rs650727* polimorfizminde T ve C allellerinin ait hasta-kontrol gruplarına göre yüzdesel dağılımı.

4.3.4. *IMPA2-rs669838* polimorfizmine ait allellerin değerlendirilmesi

Hasta grubunda 91, kontrol grubunda ise 99 birey değerlendirilmeye alındı. Hasta grubu içerisinde ‘T’ ve ‘G’ allellerinin yüzdesel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.955$) ; ‘T’ alleli %42 ve ‘G’ alleli %58 olarak belirlendi. Kontrol grubu içerisinde ‘T’ ve ‘G’ allellerinin yüzde dağılımı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.627$).; ‘T’ alleli %42 ve ‘G’ alleli %58 olarak belirlendi (Çizelge 4.12). Hasta ve kontrol grupları arasında allelik dağılım açısından da istatistiki olarak bir fark bulunamadı ($p>0.05$). *rs669838* polimorfizmine ait T ve G allellerin hasta ve kontrol gruplarına göre yüzdesel dağılımı arasında birbirine benzer olduğu gözlemlendi (Şekil 4.4).

Çizelge 4.12. *IMPA2* genine ait *rs669838* polimorfizminin hasta (n=91) ve kontrol (n=99) grubundaki allel dağılımının (sayı ve yüzde), hardy-weinberg dengesine ait ki-kare ve p değeri (n=birey/denek sayısı)

<i>rs669838</i>	n	%	n	%	χ^2	P
	T alleli		G alleli			
<i>Hasta</i>	76	0.42	106	0.58	0.003	0.955
<i>Kontrol</i>	84	0.42	114	0.58	0.236	0.627



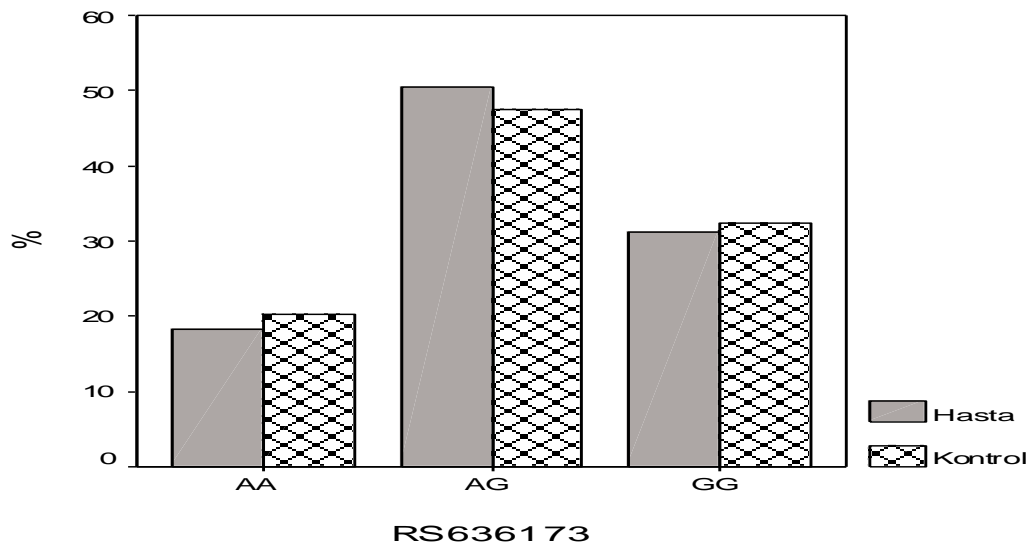
Şekil 4.4. *IMPA2-rs669838* polimorfizminde T ve G allellerinin hasta-kontrol gruplarına göre yüzdesel dağılımı

4.3.5. *IMPA2-rs636173* polimorfizmine ait allellerin değerlendirilmesi

Hasta grubunda 93 birey, kontrol grubunda ise 99 birey değerlendirilmeye alındı. Hasta grubu içerisinde ‘A’ ve ‘G’ allellerinin yüzdesel dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,788$) ; ‘A’ alleli %44 ve ‘G’ alleli %56 olarak belirlendi. Kontrol grubu içerisinde ‘A’ ve ‘G’ allellerinin yüzde dağılımı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,718$) ; ‘A’ alleli %44 ve ‘G’ alleli %56 olarak belirlendi (Çizelge 4.13). Hasta ve kontrol grupları arasında allelik dağılım açısından da istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). *rs650727* polimorfizmine ait A ve G allelerin hasta ve kontrol gruplarına göre yüzdesel dağılımı arasında birbirine benzer olduğu gözlemlendi (Şekil 4.5).

Çizelge 4.13. *IMPA2* genine ait *rs636173* polimorfizminin hasta (n=93) ve kontrol (n=99) grubundaki allel dağılımının (sayı ve yüzde), hardy-weinberg dengesine ki-kare ve p değeri (n=birey/denek sayısı)

<i>rs636173</i>	n	%	n	%	χ^2	P
	A alleli	G alleli	A alleli	G alleli		
<i>Hasta</i>	81	0.44	105	0.56	0.072	0.788
<i>Kontrol</i>	87	0.44	111	0.56	0.131	0.718



Şekil 4.5. *IMPA2-rs636173* polimorfizminde A ve G allellerinin hasta-kontrol gruplarına göre yüzdesel dağılımı

5. TARTIŞMA

İki Uçlu Bozukluk, mani ve depresyon dönemleri ile karakterize, çevresel ve genetik faktörlerin etiolojisinde önemli rol oynadığı heterojen bir hastalıktır (1-3, 94). İUB'un kompleks bir hastalık olması hastalığın teşhis, tedavi, sınıflandırılma ve patofizyolojisinin anlaşılmasını zorlaştırmaktadır (34). Mani dönemlerinde; aşırı öfke, coşku ya da neşe, riskli davranışlar, enerji ve aktivitenin artışı gibi belirtiler gözlenirken, depresyon döneminde ise keyifsizlik, ilgi kaybı, suçluluk ve değersizlik düşünceleri, ümitsizlik duygusu gibi belirtiler gözlenmektedir (4-6).

İki Uçlu Bozukluğun patolojik mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmasına rağmen, etiolojisinde genetik ve nörobiyolojik mekanizmaların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu mekanizmalarda görevli çok fazla yolak olup, bu yolakta görevli reseptörler, nörotransmitterler, taşıyıcı proteinleri kodlayan genler üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır (24). Bu yolaklardan biri, İUB'un gelişmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülen fosfatidilinozitol (PI) sinyal yolağıdır. PI sinyal yolağının normal işleyişi, *IMP2* geni tarafından kodlanan İMPAZ enzim tarafından gerçekleştirilmektedir. İMPAZ enzim aktivasyonunun artması ya da azalması, yolağın duyarsızlaşmasına neden olabilmektedir (28, 47, 50, 53, 71). Sinyal ileti yolağındaki bu sorunun giderilmesi için duygudurum dengeleyici ilaçlar adı verilen farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Lityum bu ilaçlar arasında en yaygın ve en eski olarak bilinmekte olup, inozitol monofosfatların defosforilasyonunu engellemektedir. Defosforilasyon sonucunda bir yanda inozitol monofosfatların birikirken diğer yandan hücrede serbest inozitol miktarının azalmasını sağlar (*inozitol tüketim hipotezi*) (61-70). Lityum, İMPAZ enziminin dışında, inozitol polifosfat fosfataz, bifosfat nükleotidaz, glikojen sentez kinaz-3 β gibi birçok enzimi inhibe etmekte, nöronal sinyal sisteminde yer alan regülatör G-proteinlerini, adenilat-siklazı ve çeşitli iyon kanalları gibi komponentleri direkt ya da indirekt olarak etkilemektedir (30, 69).

Lityumun terapötik konsantrasyonları, protein kinaz C ve glikojen sentaz kinaz-3 sinyal ileti yolağını etkileyerek sinir uçlarındaki sinaptik fonksiyonları düzenlemektedir. Bu sinyal yolakları, uzun süreli lityuma maruz kalan nöronlardaki gen ekspresyonunun değişmesi için kritik sinyaller vermektedir (30). Lityumun bu terapötik etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, lityuma duyarlı olduğu düşünülen genler ve bu

genlere ait ekspresyon mekanizmalarının araştırılması, lityum tedavisine duyarlı/duyarsız gen ekspresyon patterni arasındaki ayrımın yapılması; lityum tedavisinde ilgili yolakların anlaşılmasında yardımcı olabilir.

İki Uçlu Bozuklukta inozitol sinyal yolağından farklı olarak; glikojen Sentez Kinaz 3 (GSK3), Wnt (Wingless) sinyal yolağı, cAMP yolağı, hücre içi G protein sinyal yolağı gibi birçok hedef yolak bulunmaktadır (30, 93). Yapılan çalışmalara göre bu yollardaki düzensizliklerin İUB etiolojisinde etkili olduğu düşünülmekte, bu yollarda bulunan genlerdeki polimorfizmlerin araştırılması İUB'un etiolojisinin anlaşılmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Hücre içi kalsiyumun sinaptik plastisite, hücre sağkalımı, apoptoz ve aynı zamanda fosfotidilinozitol (PI) ve cAMP sinyal yollarının regülasyonunda görevli olduğu bilinmektedir (69, 92). Dubovsky ve ark. (1992), tedavi görmeyen İUB'u olan hastalar ile tedavi görmeyen depresyon hastalarının lökosit ve plateletlerinde Ca^{+2} iyon konsantrasyonlarını kıyasladıklarında; İUB'u olan hastaların, depresyon hastalarına göre Ca^{+2} iyon miktarının belirgin bir şekilde fazla olduğunu gözlemişlerdir (99). İUB'u olan hasta ve kontrol gruplarının lökosit ve plateletlerinde, Ca^{+2} iyon konsantrasyon seviyelerindeki değişikliklerin tayin edilmesinin, hastalığın patogenezi hakkında fikir verebileceğini düşündürmektedir.

İki Uçlu Bozukluğun nörobiyolojisi hakkında bilinenler çok azdır. Beyin görüntüleme çalışmaları sayesinde İUB'u olan hastalarda prefrontal ve temporal korteks, serebellum, bazal ganglion gibi beynin bazı bölgelerinde yapısal ve fonksiyonel bazı değişimler gözlenmiştir. McDonald ve ark. (2004), şizofren ve İUB'u olan hastalarda beynin nöroanatomisini inceleyerek, İUB'u olan hastalarda; sağ anterior kıvrımında ve ventral striatum bölgelerinde gri maddede azalma gözlenirken; sol prefrontal lobta, sol temporal lob ve temporoparyetalde, sağ frontal ve korpus kallozumda beyaz madde de azalma olduğunu gözlemişlerdir (100). İki Uçlu Bozukluğu olan hastalardaki nörobiyolojik değişimlerin hastalığın etiolojisine katkıda bulunabileceği düşüncesiyle, İUB hastaları ile kontrol grubundaki bireyler arasında manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılması, hastalığın nörobiyolojisini anlamamızda yardımcı olabilir.

Shamir ve ark. (1998), lityum tedavisi gören 79 İUB'u olan hasta ve 29 kontrolün lenfositlerinden elde edilmiş hücre hatlarında (*in vitro* lityum tedavisi gören);

İUB'u olan hastalarda İMPAZ aktivitesinin kontrol grubuna göre %50 oranında az olduğu, kronik lityum tedavisi gören hastalarda mRNA seviyelerinin transkripsiyonel aktivasyonunun up-regüle olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli lityum tedavisinin, İMPAZ enzim aktivasyonunu etkileyerek, *IMPA2* geninin 3'UTR (*untranslated region*) bölgesindeki mRNA'nın transkripsiyonel olarak up-regülasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir (95).

Sjoholt ve ark. (2000), İUB'u olan 23 hastada, 7'si intron bölgesinde, bir tanesi ekzon 2'de (159T>C) ve diğeri ise ekzon 5'te (443G>A) bulunan 9 polimorfizm araştırmış, ekzon 2'de bulunan 159T>C polimorfizminin sessiz transisyona, ekzon 5'te bulunan 443G>A polimorfizmi aminoasit substitüsyona (R148Q) neden olduğu gözlenmiştir. PCR yöntemi ve promoter bölgede sekans analiz yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada *IMPA2*'nin genomik yapısını karakterize ederek *IMPA1* ve *IMPA2* geni arasındaki bazı genomik farklılıkları (minimal seviyede) ortaya koymuşlardır. İMPAZ enzimini kodlayan *IMPA* genlerinin 3'UTR bölgesindeki polimorfizmlerin, gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin araştırılması ve hasta populasyonunun artırılarak, çalışmanın genişletilmesi gerektiğini rapor etmişlerdir (68).

Soares ve ark. (2000), depresyon döneminde, tedavi görmeyen 9 İUB'u olan birey ve 19 sağlıklı kontrolün platelet membranlarında, fosfotidil 4,5 bifosfat (PIP₂) seviyelerini incelediklerinde, İUB'u olan bireylerde kontrollere kıyasla PIP₂ seviyesinin önemli derecede arttığını gözlemlemişlerdir. Tedavi görmeyen hastalara, lityum tedavisi başlatıldıktan 3 hafta sonra, PIP₂ seviyesinin azaldığını, kronik lityum alımının platelet membranlarındaki protein kinaz C (PKC) seviyesini azaltabileceğini ve rat deneyleri ile platelet ve frontal kortekste PKC seviyelerinin kıyaslanması gerektiğini rapor etmişlerdir (81).

Yoshikawa ve ark. (2000), 96 İUB'u olan birey ve 59 kontrolde bireylerde *IMPA2* geninde 97-15G>A, 195T>C ve 226C>T (His76Tyr) polimorfizmlerinde; ekzon 2'nin 53. kodonun 3. nükleotidinde missense mutasyona (T>C) rastlanmış olmasına rağmen, bu üç polimorfizmi İUB açısından ilişkili bulamamış fakat şizofreni hastalarıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Meydana gelen missense mutasyonun İUB'u olan hastalarda artmış olabileceğinden yola çıkılarak çalışmada örnek sayısının genişletilmesi gerektiğini ve aynı zamanda *IMPA2* geninde regülatör bölgelerinde hastalık ilgili diğer varyantların analizinin yapılması gerektiğini rapor etmişlerdir (102).

Yoshikawa ve ark. (2001), 302 şizofren, 205 İUB ve 308 sağlıklı bireyin bulunduğu çalışmada; -185G>A, 97-15G>A ve 558C>T (*rs2075825*) polimorfizmlerini şizofren, İUB ve kontrol gruplarında değerlendirdiklerinde; şizofreni ile 185G>A, 97-15G>A, 558C>T polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, İUB’u olan bireylerinin şizofreni hastalarına göre sayıca az olmasından dolayı anlamlı bir ilişki bulunamadığını, *IMPA2* geninde daha spesifik markırlar kullanılarak haplotip analizleri ile aile temelli çalışmaların yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (102).

Shaltiel ve ark. (2001), lityum tedavisi gören İUB’u olan hastalar ile Tek Uçlu Bozukluk ve şizofren hastalarından elde edilen lenfosit hücre hatlarında, İUB’u olan hastalarda İMPAZ enzim aktivitesinin %28 oranında azalmış olduğu, Tek Uçlu Bozukluk ile şizofren hastalar arasında ise herhangi bir değişiklik olmadığını göstermiştir (97). Çalışmalar, lityum tedavisi gören İUB’u olan hastaların İMPAZ aktivasyonunda azalma meydana geldiğini göstermektedir.

Kompleks hastalıklar için genetik açıdan katkı sağlayacak iki büyük yöntem bulunmakta olup, bunlar: linkaj analiz ve ilişkilendirme çalışmalarıdır. Genetik ilişkilendirme çalışmalarında, İUB gibi kompleks hastalıklarda, hastalığın fenotipine katkıda bulunan polimorfizmler tespit edilmektedir. Bu çalışmalarda hedef; tek bir polimorfizm, tek bir gen ya da genomun tamamıdır (*Genom Wide Association, GWA*) (98). Segurado ve ak (2003), 18. kromozomda yapılan genom taramasında (*GWA*), şizofreni hastaları ile zayıf bir bağlantı bulurken, İUB ile anlamlı bir ilişki bulunamadığını rapor etmişlerdir (101). Hastalığın etiyolojisinde çok fazla genin etkili olması, hastalıkla ilgili diğer kromozomlarında araştırılması gerektiği yönündedir.

Seelan ve ak. (2004), Hela (epitel hüceler) ve nöronal SK-N-AS (*human neuroblastoma cell line*) hücre hattında *IMPA2* geninin promoter bölgesini tanımlayarak, *IMPA2* geninin 5’bölgesindeki farklı elementlerin promoter aktivitesine katkıda bulunabileceğini, lityum tedavisinin 24 saat sonrasında doza bağlı olarak her iki hücre hattının (*in vivo*) promoter bölgesinin down-regüle edildiğini rapor etmişlerdir (105).

Sjoholt ve ark. (2004), Filistin-Arap popülasyonunda İUB’u olan hastalar ile kontrol gruplarında *IMPA1* ve *IMPA2* gen polimorfizmlerinin İUB ile arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları çalışmada; *IMPA2* geninde bulunan -461C ve -207T polimorfizminde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu fakat *IMPA1* polimorfizmleri ile İUB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulamadıklarını,

IMPA2 geninin 18p11.2 lokusunun İUB için hedef bir bölge olduğunu ve yapılan çalışmanın linkaj analiz çalışmalarını desteklediğini rapor etmişlerdir (47).

Dimitrova ve ark. (2005), 237 İUB' u olan birey ve bu bireylerin 178 İUB' u olmayan çocukları ve 170 kontrol grubuna ait bireylerde, *IMPA2* genine ait -461C>T, 97-14G>A, rs3786282, 443G>A, 490+13-14insA, rs2075825, 599+97G>A, 599+990G>A tekli nükleotid polimorfizm (SNP) ile İUB ve şizofreni arasındaki ilişkiyi araştırmış, polimorfizmlerde İUB arasında istatistiki olarak anlamlı bir sonuç bulamamışlardır. Çalışılan SNP' lerin şizofreni ile ilişkisi olduğunu, İUB' un kompleks bir genetik altyapısının olması ve *IMPA2* genindeki polimorfizmlerin lityum tedavisine duyarlı olabileceğini rapor etmişlerdir (94).

Ohnishi ve ark. (2007), Japonya' da 496 İUB' u olan hasta ile 543 kontrol grubunda genetik haplotip analiz yöntemiyle polimorfizm ve ekspresyon çalışmasında, *IMPA2* geni ekzon 1' in promoterinde bulunan -207T>C polimorfizmi ve promoter bölgeye yakın -461C>T (rs2075824) polimorfizmlerinin İUB ile arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki olduğunu fakat postmortem ekspresyon seviyelerini incelediklerinde ise lityumun *IMPA2*' nin mRNA transkripsiyonunu baskılamadığını gözlemişlerdir. Promoter bölgesindeki polimorfizmlerin ve postmortem beyin ekspresyon seviyelerinin *IMPA2* gen transkripsiyonunu arttırabileceğini bildirmişlerdir (2).

Bloch ve ark. (2010), İUB I olan 535 hasta ile 735 sağlıklı kontrolün bulunduğu araştırmada; *IMPA2* geni ile İUB arasındaki ilişkiyi araştırarak rs585247 ve rs669838 polimorfizmi ile istatistiki olarak anlamlı bir sonuç bulmuşlar ve rs585247 polimorfizminin gen tip dağılımını incelediklerinde hasta grubunda T/T genotipi en fazla görülürken, kontrol grubunda da T/T genotipi fazla bulunmuş, İUB' u olan hastalarda İMPAZ aktivitesindeki farklılıkların hastalığın heterojen bir yapı sergilemesinden dolayı oluştuğunu rapor etmişlerdir (96). Bizim çalışmamızda ise (rs585247 için) hasta grubunda T/T genotipi fazla bulunurken, kontrol grubunda da T/T genotipi fazla bulunmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı. Yine aynı çalışmada rs669838 polimorfizmini değerlendirdiklerinde, hasta grubunda G/G genotipi daha fazla gözlenirken, kontrol grubunda ise G/G genotipi daha fazla görülmektedir. Çalışmamızda rs669838 polimorfizmine ait genotip dağılımını değerlendirdiğimizde,

hasta grubunda T/C genotipine en fazla rastlanırken, kontrol grubunda da T/C genotipinin fazla olduğunu gözledik.

Bu çalışmada Mersin ili popülasyonunda *IMPA2* gen polimorfizmlerinin İUB ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı. *IMPA2* geninde bulunan *rs1787984*, *rs585247*, *rs650727*, *rs669838*, *rs636173* polimorfizmlerinde, hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımı bakımından *rs650727* polimorfizmi istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0.038$), *rs1787984*, *rs585247*, *rs669838*, *rs636173* polimorfizmlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Çalışmamızda, hasta grubunda *IMPA2* genine ait *rs650727* polimorfizminde; en fazla T/C (%47.3) genotipi, en az T/T (%7,5) genotipine rastlanırken, kontrol grubunda ise en fazla C/C (%48) genotipi, en az T/T (%18,4) genotipi tespit edilmiştir (Çizelge 4.5). C/C genotipinin kontrol grubunda fazla olması; ‘C’ allelinin İUB’ta nöroprotektif bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu etkinin, ‘C’ allelini taşıyan bireylerde, *rs650727* polimorfizminin, *IMPA2* geni 1.ekzonunda bulunan transkripsiyon başlama noktasında bir varyasyon meydana getirerek, İMPAZ enzim aktivasyonunun azalmasına, dolayısıyla serbest inozitol miktarının düşerek mani ve depresyon dönemlerinin engellenmesine neden olmuş olabileceği düşünülmektedir.

Her ne kadar hasta sayısı Türkiye popülasyonunu temsil edecek bir seviyede olmasa bile *rs650727* polimorfizminin istatistiksel olarak anlamlı bulunması, hastalığın bu polimorfizm ile ilişkisinin olabileceği konusunda fikir vermektedir.

Olası bu ilişkiden yola çıkarak, gelecekteki çalışmalara çok daha fazla sayıda hasta ve sağlıklı kontrolün dahil edilerek, *IMPA2* genine ait diğer polimorfizmlerin de araştırılması gerekmektedir. İlişki bulduğumuz *rs650727* polimorfizmini *IMPA2* genine ait farklı polimorfizmlerle birlikte araştırmak (*bağlantı dengesizliği analizi-linkage disequilibrium, LD*) çalışmanın gücünü arttıracaktır.

İki Uçlu Bozukluğun etiyolojisini anlamada elde ettiğimiz bu bulgular oldukça önemlidir. Buradan polimorfizmden yola çıkılarak, lityum tedavisi gören İUB’u olan hastalardan lenfosit hücre hatları oluşturularak İMPAZ enzim aktivasyonunu sağlıklı bireylerle kıyaslanması ve İMPAZ enzim yolağında yer alan gen polimorfizmleri ile hastalık geliştirme riski arasında muhtemel bir ilişkinin araştırılması, İUB’un etiyolojisini anlamamıza katkı sağlayabilecektir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

İki Uçlu Bozukluk (İUB), genetik faktörlerin önemli rol oynadığı, mani ve depresyon dönemlerinin bulunduğu psikiyatrik bir bozukluktur. Dünya popülasyonunun yaklaşık %1-3'ü etkileyen, heterojen bir hastalık olan İUB, tedavi edilemediği takdirde maddi kayıplara (tedavi-iş) ve intihara neden olmaktadır. İki Uçlu Bozukluğun etiyolojisinde birçok yolak yer alsa da, inozitol sinyal yolağı, duygudurum dengeleyicilerin hedef yolağı olduğu için major bir öneme sahiptir. Duygudurum düzenleyicilerinden biri olan lityum, en eski ve halen etkin bir ilaç olup, inozitol sinyal yolağında görevli olan İnozitol monofosfataz (İMPAZ) enziminin yarışmasız inhibitörüdür. İMPAZ enzim aktivasyonunun bozulmasıyla, inozitol sinyal yolağı aksayarak, bir yandan inozitol monofosfat seviyesi artarken diğer yandan serbest inozitol miktarı azalacaktır. İnozitol sinyal yolağındaki bu düzensizliğin, beyinde limbik, kortikal ve subkortikal bölgeleri etkileyerek mani ve depresyon dönemlerinin oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir. *IMPA2* geninde meydana gelen tekli nükleotid değişimlerinin (SNPs), İMPAZ enzim aktivasyonunu etkileyerek inozitol sinyal yolağının bozulmasına neden olabileceği hipoteziyle, *IMPA2* geninde *rs1787984*, *rs585247*, *rs650727*, *rs669838*, *rs636173* polimorfizmlerini araştırdık.

Çalışmamızda İUB'u olan 94 hasta ile 99 sağlıklı kontrol bireylerde *IMPA2* genine ait *rs1787984*, *rs585247*, *rs650727*, *rs669838*, *rs636173* polimorfizmleri, Real-Time-PCR yöntemi kullanılarak araştırıldı. *IMPA2* geninde bulunan *rs1787984*, *rs585247*, *rs669838*, *rs636173* polimorfizmler, genotip sıklığı ve allel dağılımı bakımından istatistiki olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$). Fakat *IMPA2* genine ait *rs650727* polimorfizmi ile hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımı açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,038$). *IMPA2* geninde, promoter bölgedeki diğer polimorfizmlerin araştırılması ve hasta sayısının artırılarak çalışmanın genişletilmesi, *IMPA2*'nin İUB'un etiyolojisindeki önemini anlamımıza yardımcı olabilir.

Heterojen bir hastalık olan İUB'un etiyolojisinde genetik faktörler önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalar ile 18. kromozomun İUB'un oluşmasında hedef bir kromozom olduğu düşünülmektedir. 18. kromozomun genom taraması yapılması ve bu

kromozom üzerinde bulunan diğer genlere ait polimorfizmlerin araştırılması, İUB'un etiyolojisini anlamamıza olanak sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Text Revision. 4th Ed. **2000**.
2. **Ohnishi T, Kazuo Y, Ohba H, Iwayama Y, Toyota T, Hattori E, Inada T, Kunugi T, Tatsumi M, Ozaki N, Iwata N, Sakamoto K, Iijima Y, Iwata Y, Tsuchiya K J, Sugihara G, Nanko S, Osumi N, Detera Wadleigh S D, Kato T, Yoshikawa T.** A Promoter haplotype of the inositol monophosphatase 2 gene (IMPA2) at 18p11.2 confers a possible risk for bipolar disorder by enhancing transcription. *Neuropsychopharmacology*, **2007**;32:1727-1737.
3. **Janardhan Reddy Y C.** Prodromal symptoms of recurrences of mood episodes in bipolar disorder. *Indian Journal of Medical Research*, **2012**;135(2):154–156.
4. **Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kesler R.** Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*, **2007**;64(5):543–552.
5. **Barnett JH, Smoller JW.** The Genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, **2009**;164:331–343.
6. **Merikangas KR, Akiskal HS, Angst, Greenberg PE, Hirschfeld R, Petukhova M, Kesler RC.** Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*, **2007**;64(5):543–552.
7. **Cavazzoni P, Grof P, Duffy A, Grof E, Müller OB, Berghöfer A, Ahrens B, Zvolsky P, Robertson C, Davis A, Hajek T, Alda M.** Heterogeneity of the risk of suicidal behavior in bipolar-spectrum disorders. *Bipolar Disorder*, **2007**;9(4):377- 85.
8. **Stang P, Frank C, Yood MU, Wells K, Burch S.** Impact of bipolar disorder: results from a screening study. *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, **2007**;9(1):42-47.
9. **Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchene HU, Jönsson B, on behalf of the CDBE 2010 study group, European Brain Council.** The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, **2012**;19:155–162.
10. **Angst J, Sellaro R.** Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Society of Biological Psychiatry*, **2000**;15;48(6):445-57.
11. **Marneros A, Goodwin FK.** Bipolar disorders beyond major depression and euphoric mania. Erişim <http://bilder.buecher.de/zusatz/>. Erişim tarihi **06.12.2012**.
12. **Taylor M, Bressan RA, Neto PP, Brietzke E.** Early intervention for bipolar disorder: current imperatives, future directions. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, **2011**; 33(2):197-212.

13. **Calvert NW, Burch SP, Fu AZ, Reeves P, Thompson TR.** The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder. *Journal of Managed Care Pharmacy*, **2006**;12(4):322-30.
14. **Woods SW.** The economic burden of bipolar disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, **2000**;61(13):38-41.
15. **Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, Schulze TG, Malafosse A, Preisig M, McKeon P, Mynett-Johnson L, Henry C, Leboyer M.** Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *The American Journal of Psychiatry*, **2003**;160:999–1001.
16. **Benazzi F.** Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*, **2007**;21(9):727-740.
17. **Baldessarini RJ, Gustavo Vázquez G, Tondo L.** Treatment of cyclothymic disorder: commentary. *Psychotherapy and Psychosomatics*, **2011**;80:131–135.
18. **Stahl SM.** Stahl's essential pharmacology: essential psychopharmacology, neuroscientific basis and practical applications. 1th. Ed. Cambridge University, **2000**.
19. **Husseini KM, Jorge AQ, Jennifer LP, Jascaran S, Barbara PL, Jenilee SV, Carlos AZ.** The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*, **2003**;2(3):136-146.
20. **Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, Grunze H, Post RM, Suppes T, Calabrese JR.** Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *Journal of Clinical Psychiatry*. **2005**;66(5):40-8.
21. **Manji HK, Quiroz JA, Payne, JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, Zarate CA.** The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*, **2003**;2(3):136–146.
22. **McElroy SL, Pope HG, Keck PE, Hudson JI, Phillips KA, Strakowski SM.** Are impulse-control disorders related to bipolar disorder?. *Comprehensive Psychiatry*, **1996**;36(4):229-240.
23. **Cousins DA, Butts K, Young AH.** The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, **2009**;11(8):787-806.
24. **Agama G, Shamira A, Shaltiela G, Greenberg ML.** Myo-inositol-1-phosphate (MIP) synthase: a possible new target for antibipolar drugs. *Bipolar Disorders*, **2002**;4(1):15–20.
25. **Kendall DA, Nahoroski SR.** Acute and chronic lithium treatments influence agonist and depolarization-stimulated inositol phospholipid hydrolysis in rat Cerebral Cortex. *Journal of Pharmacology*. **1987**; 241: 1023–1027.

26. **Ding D, Greenberg ML.** Lithium and valproate decrease inositol mass and increase expression of the yeast INO1 and INO2 genes for inositol biosynthesis. *The Journal of Biological Chemistry*, **2001**; 276:15466–15471.
27. **Shapiro J, Belmaker RH, Beigon A, Seker A, Agam G.** Scyllo-inositol in post-mortem brain of suicide victims, bipolar, unipolar and schizophrenic patients. *Journal of Neural Transmission*, **2000**;107:603–607.
28. **Soares JC, Mallinger AG, Dippold CS, Forster Wells K, Frank E, Kupfer DJ.** Effects of lithium on platelet membrane phosphoinositides in bipolar disorder patients: a pilot study. *Psychopharmacology*, **2000**;149:12–16.
29. **Banks RE, Aiton JF, Cramb G, Naylor GJ.** Incorporation of inositol into the phosphoinositides of lymphoblastoid cell lines established from bipolar manic-depressive patients. *Journal of Affective Disorders*, **1990**;19:1–8.
30. **Shastri BS.** Bipolar disorder: an update. *Neurochemistry International*, **2005**;46:273–279.
31. **Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W.** A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and normal control probands. *Archives of General Psychiatry*, **1982**;39:1157–67.
32. **Merikangas K, Yu K.** Genetic epidemiology of bipolar disorder. *Clinical Neuroscience Research*, **2002**;2:127-141.
33. **Craddock N, Sklar P.** Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends in Genetic*, 2009;25(2):99-105.
34. **Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P.** Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8.Baskı, **2000**.
35. **Alda M.** Bipolar disorder: from families to genes. *Canadian Journal of Psychiatry*, **1997**;42:378–387.
36. **Hoogendoorn B, Coleman SL, Guy CA, Smith SK, O'Donovan MC, Buckland PR.** Functional analysis of polymorphisms in the promoter regions of genes on 22q11. *Human Mutation*, 2004;24(1):35-42.
37. **Piccardi MP, Arda R, Chillotti C, Deleuze JF, Mallet J, Meloni R, Oi A, Severino G, Congiu D, Bayorek M, Del Zompo M.** Manic-depressive illness: an association study with the inositol polyphosphate 1-phosphatase and serotonin transporter genes. *Psychiatric Genetics*, **2002**;12(1):23-7.
38. **Barlas IO.** İkiuçlu duygu-durum bozukluğu hastalarında serotonin taşıyıcı gen çok yapılılığı. Yüksek lisans tezi, Gaziantep Üniversitesi, **2002**.

39. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, Schaffner S, Kirov G, Jones I, Owen M, Craddock N, DePaulo JR, ES Lander ES. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Molecular Psychiatry*, **2002**;7:579–593.
40. Müller DJ, De Luca V, Sicard T, King N, Strauss, Kennedy JL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid cycling bipolar disorder: family-based association study. *The British Journal of Psychiatry*, **2006**,189:317-323.
41. Dikeos DG, Papadimitriou GN, Avramopoulos D, Karadima G, Daskalopoulou EG, Souery D, Mendlewicz J, Vassilopoulos D, Stefanis CN. Association between the dopamine D3 receptor gene locus (DRD3) and unipolar affective disorder. *Psychiatric Genetics*, **1999**;9(4):189-95.
42. Duffy A, Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Grof E, Joober R, Ahrens B, Berghofer A, Muller-Oerlinghausen B, Dvořáková M, Libigerová E, Vojtechovsk M, Zvolensky P, Nilsson A, Licht RW, Rasmussen NA, Schou M, Vestergaard P, Holzinger A, Schumann C, Thau K, Robertson C, Rouleau GA, Alda M. Association and linkage studies of candidate genes involved in gabaergic neurotransmission in lithium-responsive bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **2000**;25(4):353-8.
43. De Bruyn A, Souery D, Mendelbaum K, Mendlewicz J, Van Broeckhoven C. A linkage study between bipolar disorder and genes involved in dopaminergic and GABAergic neurotransmission. *Psychiatric Genetic*. **1996**;6(2):67-73.
44. Kennedy JL, Macciardi FM. Chromosome 4 workshop. *Psychiatric Genetics*, **1998**;8(2):67-71.
45. M Baron. Manic-depression genes and the new millennium: poised for discovery. *Molecular Psychiatry*, **2001**;7:342–358.
46. Arısoy Ö, Oral ET. Bipolar bozuklukla ilgili genel araştırmalar: bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*, **2009**;20(3):282-293.
47. G Sjøholt, RP Ebstein, RT Lie, JØ Berle, J Mallet, JF Deleuze, DF Levinson, C Laurent, M Mujahed, I Bannoura, I Murad, A Molven1, VM Sten. Examination of IMPA1 and IMPA2 genes in manic-depressive patients: association between IMPA2 promoter polymorphisms and bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, **2004**;9:621–629.
48. Parthasarathy LK, Seelana RS, Wilson MA, Vadnal RE, Parthasarathy RN. Regional Changes in Rat Brain Inositol Monophosphatase 1 (IMPase 1) Activity with Chronic Lithium Treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **2003**; 27: 55– 60.
49. Berrettini WH, Ferraro TN, Goldin LR, Weeks DE, Detera-Wadleigh S, Nurnberger JI, Gershon ES. Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness: evidence for a susceptibility gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1994**; 9:5918-5921.
50. Bone R, Springer JP, John R. Atack JR. Structure of inositol monophosphatase, the putative target of lithium therapy. *Biochemistr*, **1992**;89:10031-10035.

51. **Shamir A, Shaltiela G, Greenberg ML, Belmakera RH, Agama G.** The effect of lithium on expression of genes for inositol biosynthetic enzymes in mouse hippocampus; a comparison with the yeast model. *Molecular Brain Research*, **2003**;115:104–110.
52. **Ludtmann MHR, Boeckeler K, Williams RSB.** Molecular pharmacology in a simple model system: implicating map kinase and phosphoinositide signalling in bipolar disorder. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **2011**;22:105–113.
53. **Kaya N, Resmib H, Ozerdema A, Gunerb G, Tunca Z,** Increased inositol- monophosphatase activity by lithium treatment in bipolar patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **2004**;24:521– 527.
54. **Vandal R, Heng HHQ, Parthasarathy L, Parthasarathy R.** Human chromosomal localization of a gene for inositol monophosphatase by fluorescence in situ hybridization. *NeuroReport*, **1998**;9:683–685.
55. **Parthasarathya LK, Seelana RS, Wilsonb MA, Vadnala RE, Parthasarathya RN.** Regional changes in rat brain inositol monophosphatase 1 (IMPASE 1) activity with chronic lithium treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **2003**;27:55– 60.
56. **John R, Howard B, Scott J.** Structure of mechanism of inositol monophosphatase. *FEBS Letters*, **1995**;361:1-7.
57. **Marmol F.** Lithium: bipolar disorder and neurodegenerative diseases possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **2008**;32:1761–1771.
58. **Fountoulakis KN, Grunze H, Panagiotidis P, Kaprinis G.** Treatment of bipolar depression: an update. *Journal of Affective Disorders*, **2008**;109:21–34.
59. **Li PP.** Transcriptional mechanisms of lithium action: therapeutic implications. *Clinical Neuroscience Research*, **2004**;4:271–280.
60. **King J, Keim M, Teo R, Weening KE, Kapur M, McQuillan K, Ryves J, Rogers B, Dalton E, Williams RSB, Harwood AJ.** Genetic control of lithium sensitivity and regulation of inositol biosynthetic genes. *Plos One*, **2010**;5(6):11151.
61. **Karege F, Buresi C, Golaz J, Schwald M, Malafosse A.** Decreased expression of Gs mRNA and Protein levels in lithium treated bipolar affective disorder. *Human Psychopharmacology*, **2000**;15:191-197.
62. **Nemanov L, Ebstein RP, Belmaker RH, Osher Y, Agam G.** Effect of bipolar disorder on lymphocyte inositol monophosphatase mRNA levels. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **1999**;2:25-29.
63. **Agama G, Shatiela G, Kozlovskya N, Shimonb H, Belmakera RH.** Lithium inhibitable enzymes in postmortem brain of bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, **2003**;37:433–442.

64. **Atack JR.** Inositol monophosphatase inhibitors lithium mimetics?, *Medicinal Research Reviews*, **1997**;17(2);215–224.
65. **Parthasarathy R, Parthasarathy L, Vandal R.** Brain inositol monophosphatase identified as a galactose 1-phosphatase. *Brain Research*, **1997**;778:99–106.
66. **Shamira A, Sjøholt G, Ebstein RP, Agama G, Steenc VM.** Characterization of two genes, IMPA1 and IMPA2 encoding mouse myo-inositol monophosphatases. *Gene*, **2001**;271(2):285-291.
67. **Chen X, McMahon EG, Gulves EA.** Stimulatory effect of lithium on glucose transport in rat adipocytes is not mediated by elevation of IP1. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, **1998**;275:272-277.
68. **Sjøholt G, Gulbrandsen AK, Løvlie R, Berle JØ, Molven A, Sten VM.** A human myo-inositol monophosphatase gene (IMPA2) localized in a putative susceptibility region for bipolar disorder on chromosome 18p11.2: genomic structure and polymorphism screening in manic-depressive patients. *Molecular Psychiatry*, **2000**;5:172–180.
69. **Ohnishi T, Ohba H, Seo KC, Im J, Sato Y, Iwayama Y, Furuichi T, Chung SK, Yoshikawa T.** Spatial expression patterns and biochemical properties distinguish a second *myo*-inositol monophosphatase IMPA2 from IMPA1. *The Journal of Biological Chemistry*, **2007**;282(1):637-646.
70. **Sjøholt G, Molven A, Løvlie R, Wilcox A, Sikela JM, Sten VM.** Genomic structure and chromosomal localization of a human myo-inositol monophosphatase gene (*IMPA*). *Genomics*, **1997**;45:113-122.
71. **Nasrallah HA, Ketter TA, AH Kalali.** Carbamazepine and valproate for the treatment of bipolar disorder: a review of the literatur. *Journal of Affective Disorders*, **2006**;95:69–78.
72. **Gould TD, Chen G, Manji HK.** Mood stabilizer psychopharmacology. *Clinical Neuroscience Research*, **2002**;2:193–212.
73. **Haeberle A, Grei W, Russmann S, Grohmann R.** Mono- and combination drug therapies in hospitalized patients with bipolar depression. *BMC Psychiatry*, **2012**;12:153.
74. **Dixon JF, Owell E, Hokin LE.** The antibipolar drug valproate mimics lithium in stimulating glutamate release and inositol 1,4,5-trisphosphate accumulation in brain cortex slices but not accumulation of inositol monophosphates and bisphosphates. *Neurobiology*, **1997**;94:4757-4760.
75. **Lenox RH, Wang L.** Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression. *Molecular Psychiatry*, **2003**;8:135–144.
76. **Manji HK, Lenox RH.** Signaling: cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, **2000**;48:518-530.

77. **Mathews R, Li PP, Young LT, Kish SJ, Warsh JJ.** Increased g alpha q/11 immunoreactivity in postmortem occipital cortex from patients with bipolar affective disorder. *Biological Psychiatry*, **1997**;41(6):649-56.
78. **Joje RS, Song L, Li PP, Young LT, Kish SJ, Pacheco MA, Warsh JJ.** The phosphoinositide signal transduction system is impaired in bipolar affective disorder brain. *J Neurochem*, **1996**;66(6):2402-2409.
79. **Brown AS, Mallinger AG, Renbaum LC.** Elevated platelet membrane phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate in bipolar mania. *American Journal of Psychiatry*, **1993**;150(8):1252- 1254.
80. **Soares JC, Dippold CS, Wells KF, Frank E, Kupfer DJ, Mallinger AG.** Increased platelet membrane phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate in drugfree bipolar patients. *Neuroscience Letters*, **2001**;299(1-2):150-152.
81. **Soares JC, Chen G, Dippold CS, Wells KF, Frank E, Kupfer DJ, Manji HK, Mallinger AG.** Concurrent measures of protein kinase c and phosphoinositides in lithium- treated bipolar patients and healthy individuals: a preliminary study. *Psychiatry Research*, **2000**;95(2):109-118.
82. **Sherman WR, Gish BG, Honchar MP, Munsell LY.** Effects of lithium on phosphoinositide metabolism in vivo. *Federation Proceedings*, **1986**;45(11):2639- 2646.
83. **Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK, Faulk MW, Arfken CL, Strahl-Bevacqua J, Manji HK.** Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, **1999**;156(12):1902- 1908.
84. **Hahn CG, Friedman E.** Abnormalities in protein kinase C signaling and the pathophysiology of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, **1999**;1(2):81-6.
85. **Wang HY, Friedman E.** Increased membrane-associated protein kinase C activity and translocation in blood platelets from bipolar affective disorder patients. *Society of Biological Psychiatry*, **2001**;50:364–370.
86. **Silverstone PH, Silverstone T.** A review of acute treatments for bipolar Depression. *International Clinical Psychopharmacology*, **2004**;19: 113–124.
87. **Simpson SG, Jamison KR.** The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, **1999**; 60: 53–56.
88. **Bauer M, Ritter P, Grunze H, Pfennig A.** Treatment options for acute depression in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, **2012**;14(2):37-50.
89. **Gurvich N, Klein PS.** Lithium and valproic acid: parallels and contrasts in diverse signaling contexts. *Pharmacology & Therapeutics*, **2002**;96:45– 66.

90. **Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVeaugh-Geiss J.** A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*. **2003**;60(4):392- 400.
91. **Vacheron-Trystram MN, Braitman A, Cheref S, Auffray L.** Antipsychotics in bipolar disorders. *Encephale*, **2004**;30(5):417-24.
92. **Frey BN, Fonseca MMR, Machado-Vieira R, Soarese JC, Kapczinska F.** Neuropathological and neurochemical abnormalities in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*, **2004**; 26(3): 180- 188.
93. <http://www.genecards.org>. Erişim Tarihi: **19.11.2012**.
94. **Dimitrova A, Milanova V, Krastev S, Nikolov I, Toncheva D, Owen MJ, Kirov G.** Association study of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) polymorphisms with bipolar affective disorder and response to lithium treatment. *Pharmacogenomics Journal*. **2005**;5(1):35- 41.
95. **Shamir A, Ebstein RP, Nemanov L, Zohar A, Belmaker RH, Agam G.** Inositol monophosphatase in immortalized lymphoblastoid cell lines indicates susceptibility to bipolar disorder and response to lithium therapy. *Scientific Correspondence*, **1998**;3(6):481- 482.
96. **Bloch PJ, Weller AE, Doyle GA, Ferraro TN, Berrettini WH, Hodge R, Lohoff FW.** Association analysis between polymorphisms in the myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) gene and bipolar disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, **2010**;34(8):1515-1519.
97. **Shaltiel G, Shamir A, Nemanov L, Yaroslavsky Y, Nemets B, Ebstein RP, Belmaker RH, Agam G.** Inositol monophosphatase activity in brain and lymphocyte-derived cell lines of bipolar patients. *World Journal of Biological Psychiatry*, **2001**;2(2):95-98.
98. **Sears CS.** Gene expression and genetic association in bipolar disorder. A thesis submitted for the degree of doctor of philosophy. The University of Otago, Dunedin, **2011**.
99. **Dubovsky SL, Murphy J, Thomas M, Rademacher J.** Abnormal intracellular calcium ion concentration in platelets and lymphocytes of bipolar patients. *The American Journal of Psychiatry*, **1992**;149(1):118-120.
100. **McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, Chitnis X, Wickham H, Bramon E, Murray RM.** Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Archives of General Psychiatry*, **2004**;61(10):974-984.

101. **Segurado S, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Cathryn M. Lewis CM, Gill M, Nurnberger JI, Craddock N, DePaulo JR, Baron M, Gershon ES, Cichon JES, Gustavo Turecki G, Claes S, Kelsoe JR, Schofield PR, Badenhop RF, Morissette J, Coon H, Blackwood D, McInnes AL, Foroud T, Edenberg HJ, Reich T, Rice JP, Goate A,McInnis MG, McMahon FJ, Badner JA, Goldin LR,Bennett P, Willour VL, Zandi PP, Liu J, Gilliam C, Juo SH, Berrettini WH, Yoshikawa T, Peltonen L, Lo"nnqvist J, No"then MM, Schumacher J, Windemuth C, Rietschel M, Propping P, Maier W, Alda M, Grof P, Rouleau GA, Del-Favero J, Broeckhoven CV, Mendlewicz J, Adolfsson R, Spence MA,Luebbert H, Adams LJ, Donald JA, Mitchell PB, Barden N, Shink E, Byerley W, Muir W, Visscher PM, Macgregor S, Gurling H, Kalsi G, McQuillin A, Escamilla MA, Reus VI, Leon P, Freimer NB, Ewald H, Kruse TA, Mors O, Radhakrishna U, Blouin J-L, Antonarakis SE, Akarsu N.** Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: bipolar disorder. *American. Journal of Human Genetics*, **2003**; 73:49–62.

102. **Yoshikawa T, Padigaru M, Karkera JD, Sharma M, Berrettini WH, Esterling LE, Detera-Wadleigh SD.** Genomic structure and novel variants of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2). *Molecular Psychiatry*, **2000**;5:165–171.

103. **Miller SA, Dykes DD, Polesky HF.** A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, **1988**;16(3):1215.

104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>. Erişim tarihi: **07.07.2012**.

105. **Seelan RS, Latha K. Parthasarathya LK, Ranga N. Parthasarathy RN.** Lithium modulation of the human inositol monophosphatase 2 (IMPA2) promoter. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **2004**;324:1370–1378.

ÖZGEÇMİŞ

On dört Ağustos 1986 yılında Adıyaman'ın Gölbaşı ilçesinde doğdu. İlköğretimi, Mersin Atatürk İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Mersin Anadolu İmam Hatip Lisesi'nde ve lise öğrenimini ise Mersin 75.Yıl Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladı. 2009 yılında Erciyes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden mezun oldu. 2009 yılında Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı. 2012 yılında Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak atandı. Halen Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitime ve görevine devam etmektedir.