



**T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İKİ UÇLU BOZUKLUK HASTALARINDA OKSİDATİF
METABOLİZMANIN VE OKSİDATİF DNA
HASARININ İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berna ERMİŞ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Ünal

OCAK 2013

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İKİ UÇLU BOZUKLUK HASTALARINDA OKSİDATİF
METABOLİZMANIN VE OKSİDATİF DNA
HASARININ İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berna ERMİŞ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Ünal

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKARI ANABİLİM DALI**

**İKİ UÇLU BOZUKLUK HASTALARINDA OKSİDATİF METABOLİZMANIN VE
OKSİDATİF DNA HASARININ İNCELENMESİ**

DR. Berna ERMİŞ

14.01.2013

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

KADAYIFÇI

(imza).....
Prof.Dr. Abdurrahman

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Ünal

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Ünal

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Haluk A. Savaş
2. Prof. Dr. Abdurrahman Altındağ
3. Doç Dr. Aylin Hengirmen Akçalı
4. Yrd. Doç. Dr. Ahmet Ünal
5. Yrd. Doç. Dr. Cem Gökçen

I. ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Haluk A. SAVAŞ, Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ, Doç. Dr. Osman VIRIT, Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÜNAL, Yrd. Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL ve Yrd. Doç. Dr. Gökay ALPAK'a teşekkür ederim.

Tez döneminde yaptığı olumlu katkılarından dolayı danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Ahmet Ünal'a ve beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma geçirilen güzel günler için ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Berna Ermiş
Gaziantep, 2013

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT	VII
V. KISALTMALAR	IX
VI. TABLO LİSTESİ	XI
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XII

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İki Uçlu Bozukluk	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Etiyoloji	4
2.3.1. Biyokimyasal	5
2.3.2. Genetik	6
2.3.3. Psikososyal	7
2.4. Epidemiyoloji ve eşlik eden bozukluklar	7
2.5. İki Uçlu Bozukluk klinik şekilleri	9
2.6. İki Uçlu Bozukluk için DSM-IV TR atak ölçütleri	12
2.6.1. Major depresif atak ölçütleri	12
2.6.2. Manik atak ölçütleri	13
2.6.3. Hipomanik atak ölçütleri	13
2.6.4. Karma atak ölçütleri	14
2.7. İki Uçlu Bozukluklar için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri	15
2.7.1. İki uçlu I Bozukluğu	15
2.7.2. İki uçlu I Bozukluğu, Tek Manik Hecme Tanı Ölçütleri	15
2.7.3. İki uçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Hipomanik Tanı Ölçütleri	15
2.7.4. İki uçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Manik Tanı Ölçütleri	16
2.7.5. İki uçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Karışık Tanı Ölçütleri	16
2.7.6. İki uçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Depresif Tanı Ölçütleri	17

2.7.7. İki uçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Belirlenmemiş Tanı Ölçütleri	18
2.8. İki Uçlu Bozukluk Spektrumu	18
2.9. Gidiş	19
2.10. Tedavi	19
2.10.1. Farmakoterapi	19
2.10.2. Elektrokonvulsif tedavi	24
2.10.3. Psikoterapi	25
2.11. Tedaviye uyum	25
2.12. Oksidatif Metabolizma	26
2.12.1. Serbest Radikallerin vücuttaki etkileri	27
2.12. 2. Antioksidan Savunma Sistemleri	28
2.13. Oksidatif Stres ile DNA'da Oluşan Hasarlar ve Hasar Mekanizmaları	29
2.14. Oksidatif DNA Hasarının Bir Göstergesi Olarak 8-Hidroksi-Deoksiguanozin	31
2.15. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres	32
2.16. İki uçlu bozukluk ve Oksidatif Stres	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Araştırmanın Tipi	35
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	35
3.3. Araştırmanın Evreni	35
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	35
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi	36
3.6. Veri Toplama Araçları	36
3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	36
3.6.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)	37
3.6.3. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)	37
3.6.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	37
3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	37
3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	37
3.7.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü	38
3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması	38
3.7.4. Serumda 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü	39
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	40
4. BULGULAR	41
4.1. Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	41

4.2. TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değerleri	43
5. TARTIŞMA	48
5.1. İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Oksidatif Stres	48
5.2. İki Uçlu Bozukluk Aktif ve Ötimik Dönem Hastalarında Oksidatif Stres	51
5.3. İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Oksidatif DNA Hasarının Bir Göstergesi Olan 8-OHdG	57
5.4. İki Uçlu Bozuklukta Antioksidan Tedaviler	58
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	62
8. EKLER	79

III. ÖZET

İKİ UÇLU BOZUKLUK HASTALARINDA OKSİDATİF METABOLİZMANIN VE OKSİDATİF DNA HASARININ İNCELENMESİ

Dr. Berna Ermiş

Uzmanlık Tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ahmet Ünal

Ocak 2013, 86 sayfa

Amaç: İki uçlu bozukluğun patofizyolojisinde oksidatif stresin yol açtığı oksidatif metabolizmadaki bozuklukların rolüne ilişkin artan kanıtlar vardır. İki uçlu bozukluk hastalarının aktif ve ötimik dönemdeki oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır. Bununla beraber yaptığımız literatür taramalarında iki uçlu bozukluk hastalarında oksidatif metabolizma ve oksidatif DNA hasarı düzeyini beraber inceleyen bir çalışma saptamadık. Bu çalışmada iki uçlu bozukluk hastalarında oksidatif metabolizma ve oksidatif DNA hasarını hastalığın aktif ve ötimik dönemlerinde incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimi'nde takip edilen 40 aktif dönem ve 40 ötimik dönemde olan 80 iki uçlu bozukluk hastası ve 48 sağlıklı gönüllü alındı. Serum Toplam Antioksidan Seviyesi (TAS), Toplam Oksidan Seviyesi (TOS) ölçümü, Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ve 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) düzeylerinin hesaplanması Gaziantep Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Bulgular: İki uçlu bozukluk hastalarında TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca hastalar aktif ve ötimik dönem olarak ayrı ayrı kontrol grubu ile kıyaslandığında her iki grupta TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla beraber aktif dönem hastaları ile ötimik dönem hastaları arasında TOS, OSİ ve 8-OHdG düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmazken, aktif dönemde olan hastaların TAS düzeyleri ötimik dönemde olan hastalardan anlamlı olarak yüksek saptandı. İki uçlu bozukluk hastalarında TOS ve OSİ ile 8-OHdG arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı.

Tartışma: İki uçlu bozukluk hastalarında oksidanlar ve DNA hasarı yüksektir. Hastalığın aktif ile ötimik dönemi arasında oksidanlar ve DNA hasarı açısından fark olmaması hastalık

belirtilerinin yatışmasına rağmen oksidatif stresin vücuda verdiği zararları ortaya koymaktadır. İki uçlu bozuklukta oksidatif metabolizma ve oksidatif DNA hasarı klinik incelemelerle daha geniş hasta gruplarında çalışılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İki uçlu bozukluk, oksidatif stres, toplam antioksidan seviye, toplam oksidan seviye, oksidatif DNA hasarı, 8-hidroksideoksiguanozin.

IV. ABSTRACT

ANALYSIS OF OXIDATIVE METABOLISM AND OXIDATIVE DNA DAMAGE PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER

Dr. Berna Ermiş

Residency Thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Associate Prof. Dr. Ahmet Ünal

January 2013, 86 pages

Aim: There is increasing evidence for the role of oxidative metabolism caused by oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. The studies that compare oxidative stress parameters between active and euthymic patients with bipolar disorder are limited. However, in our literature search, we did not find any study examining oxidative metabolism and the level of oxidative DNA damage together in patients with bipolar disorder. In this study, we aimed to investigate oxidative metabolism and oxidative DNA damage in the periods of euthymic and active disease in patients with bipolar disorder.

Method: In this study, 40 active and 40 euthymic period of disease of the 80 patients with bipolar disorder and 48 healthy volunteers were included in Gaziantep University Faculty of Medicine Department of Psychiatry Mood Disorders Unit. Measurement of the levels of serum total antioxidant (TAS) and serum total oxidant (TOS), Oxidative Stress Index (OSI), and 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) levels calculations was performed in the laboratory of Biochemistry at the University of Gaziantep.

Results: In patients with bipolar disorder, TAS, TOS, OSI, and 8-OHdG levels were significantly higher than controls. In addition, when patients in the active and euthymic period were compared with the control group separately, in both groups TAS, TOS, OSI, and 8-OHdG levels were significantly higher than controls. However, there was no significant difference in TOS, OSI, and 8-OHdG levels between patients in the active or euthymic period of disease, but TAS levels was significantly higher in active period than euthymic period of disease. There was significant positive correlation between TOS, OSI, and 8-OHdG levels in patients with bipolar disorder.

Discussion: Oxidants and DNA damage are high in patient with bipolar disorder. No difference of the oxidants and DNA damage between the active and euthymic period of

disease reveals that oxidative stress damages on the body although the symptoms of the disease to quiet down. Oxidative metabolism and oxidative DNA damage in bipolar disorder need clinical investigations in larger group of patients.

Key words: Bipolar disorder, oxidative stress, level of total antioxidant, level of total oxidant, oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine.

V. KISALTMALAR

APA	: American Psychiatric Assosiation
ASDD	: A Sınıfı duygudurum dengeleyiciler
ATD	: Alzheimer tipi demans
BDNF	: Beyin kaynaklı büyüme faktörü
BKA	: Birinci Kuşak Antipsikotik
BSDD	: B Sınıfı duygudurum dengeleyiciler
BTA	: Başka Türü Adlandırılmayan
CAT	: Katalaz
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	: Elektrokonvulzif Tedavi
GABA	: Gama-amino Bütirik Asit
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSHPx	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-Transferazlar
H2O2	: Hidrojen Peroksit
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HOCl	: Hipoklorik Asit
HPA	: Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal
İKA	: İkinci Kuşak Antipsikotik
KGİ	: Klinik Global İzlenim
MDA	: Malondialdehid
MHPG	: 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol
NAC	: N-asetilsisteinin
NO	: Nitrik Oksit
O2	: Süperoksit Radikalleri
OFK	: Olanzapin-fluoksetin kombinasyonu
OH	: Hidroksil Radikalleri
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi

RNA	: Ribonükleik Asit
RNT	: Reaktif nitrojen türevleri
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SS	: Standart Sapma
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TAS	: Toplam Antioksidan Seviyesi
TBARS	: Tiobarbitürik Asit Reaktif Substans
TOS	: Toplam Oksidan Seviyesi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YMDÖ	: Young Mani Değerlendirme Ölçeği
XO	: Ksantin Oksidaz
8-OHdG	: 8-hidroksideoksiguanozin
8-OHGua	: C8-hidroksiguanin

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yükselmiş Duygudurum ve Semptomların Sağaltımı için ASDD'ler	20
Tablo 2. Depresif Duygudurum ve Semptomların Sağaltımı için BSDD'ler	21
Tablo 3. Yükselmiş Duygudurum ve Semptomların (Mani) Akut Sağaltımı	22
Tablo 4. Depresif Duygudurum ve Semptomları Akut Sağaltımı (İki Uçlu Bozukluk I ve İki Uçlu Bozukluk II Depresif Dönem)	23
Tablo 5. Serbest radikal türleri	27
Tablo 6. Oksidan kaynakları ve antioksidan savunma sistemleri	28
Tablo 7. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri	42
Tablo 8. Çalışmaya alınan iki uçlu bozukluk hastalarının bir grup olarak kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	43
Tablo 9. Aktif dönemde olan iki uçlu bozukluk hastalarının kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	44
Tablo 10. Ötimik dönemde olan iki uçlu bozukluk hastalarının kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	45
Tablo 11. Aktif dönemde olan iki uçlu bozukluk hasta grubunun ötimik dönemde olan iki uçlu bozukluk hasta grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	46

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Oksidatif stresin DNA hasar mekanizmaları	30
Şekil 2. Standart kalibrasyon eğrisi	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İki uçlu bozukluk yineleyen mani, hipomani, karma (mixt) ve depresyon hastalık dönemleri ile seyreden kronik bir hastalıktır (1). Hastalığın patogeneğinde çevresel ve genetik etmenlerin önemli rol oynadığı saptanmıştır (2). Hastalık sırasında duygudurum bozukluğu çekirdek belirti olmasına rağmen, biyolojik ritim, davranış ve bilişsel işlevlerdeki aksama gidişat üzerindeki asıl etkili faktörlerdir (3, 4). Hastalık daha çok geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlar ve yaşam boyu prevalansının tüm dünyada %1-3 arasında olduğu tahmin edilmektedir (5).

İki uçlu bozuklukta remisyon döneminde dahi devam eden bilişsel işlev bozuklukları tespit edilmiştir. İki uçlu bozukluğun nörokimyasal mekanizmasında monoaminler, gama-amino bütirik asit (GABA), ikincil haberci yolları ile ilgili pek çok hipotez öne sürülse de, bu mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Son çalışmalarda iki uçlu bozuklukta oksidatif stresin rolünü destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır (5).

Oksidatif stresin, bazı nöropsikiyatrik hastalıkların nöropatolojik süreçlerinde aracılık ettiği düşünülmekte ve son zamanlarda elde edilen veriler oksidatif stresin, iki uçlu bozukluğun patofizyolojisine de katkıda bulunduğunu desteklemektedir (5).

Atomik ya da moleküler yapıda çiftlenmemiş tek elektron bulunmasına ‘serbest radikal’ denir. Serbest radikallerin temel kaynağı moleküler oksijendir. Bu moleküllere “oksidan moleküller” veya “reaktif oksijen türleri (ROT)” denir. Reaktif oksijen türleri oksijen radikallerinin ortak adı olmakla beraber (hidroksil ya da süperoksid) kolaylıkla serbest radikale yol açan ya da oksidatif hasara neden olabilen oksijenin bazı nonradikal deriveleridir (hidrojen peroksid, H₂O₂ gibi) (6). Normal hücresel metabolizma endojen ROT kaynağı olarak iyi kurulmuştur ve bunlar oksidatif deoksiribonükleik asit (DNA) hasarının arka planını açıklayan, normal dokuda saptanan hücresel mekanizmalardır. Mitokondriyal elektron transportu başta olmak üzere fagositik aktivasyon, ksenobiyotik metabolizması, çeşitli sentez ve degradasyon reaksiyonlarında ROT oluşmakta ve bu durum oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine kaymasına neden olmaktadır. Gelişen bu oksidatif stres, çeşitli yollarla biyomoleküllere hasar vermektedir (7, 8).

Mitokondriyal, endoplazmik ve nükleer elektron transport sistemlerinde (sitokrom P-450), peroksizomlarda, monosit ve nötrofillerin fagositozu gibi normal metabolik olaylar sırasında bol miktarda serbest radikal üretilir. Serbest radikaller DNA, protein ve hücre fosfolipidlerinin çoklu doymamış yağ asitleri olmak üzere birçok organik ve inorganik

bileşikle reaksiyona girerler. Özellikle DNA'yı etkileyen serbest radikaller önemli hasarlara neden olurlar. Bu hasarlar da karsinojenik mutasyonlara neden olabilmektedir. Bu radikallerin biyolojik etkileri in vivo antioksidan savunma mekanizmaları ile kontrol edilir. Eğer bu radikaller savunma mekanizmalarının kapasitesini aşarlarsa hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi önemli bileşenlerinde hasara neden olurlar. Bu savunma mekanizmaları; A, E, C vitaminleri, karotenoidler, indirgenmiş glutatyon (GSH), ürik asit gibi metabolitlerden oluşur. Serbest radikaller ve peroksidlerin, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar, kanser, diyabet, katarakt ve inflamatuvar hastalıklar gibi pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bilinmekte ve bu nedenle oksidatif stres son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan konular arasında yer almaktadır (9).

Çekirdek ve mitokondri DNA'sında serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif hasarın en baştaki göstergesi 8-hidroksideoksiguanozin'dir (8-OHdG). Yapılan çalışmalarda üriner 8OHdG'nin kanser türleri ve dejeneratif hastalıkları değerlendirmede iyi bir biyomarker olduğu gösterilmiştir(10). İnsanlarda özellikle kansere neden olan ajanlar, sigara dumanı, asbestos, ağır metaller, polisiklik aromatik hidrokarbonların oluşturduğu DNA hasarına ulaşmakta belirteç olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda 8-OHdG, pek çok çalışmada endojen oksidatif DNA hasarının ölçümü için kullanılmakla beraber, bu belirtecin pek çok hastalık için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir(10).

İki uçlu bozukluğun patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü pek çok çalışmada gösterilmekle beraber (11), oksidatif stresin DNA hasarına olan etkisinde 8-OHdG'nin biyomarker olarak kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada iki uçlu bozukluk hastalarında oksidatif stresin DNA hasarı üzerine olan etkisini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İki Uçlu Bozukluk

İki uçlu bozukluklar tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma (mixt) epizodlarla seyreden, bu epizodlar arasında ise kişinin sağlıklı haline dönebildiği duygudurumu bozukluklarıdır (12).

Hastaların yaşamları süresince içine girdikleri tüm hastalık dönemlerinin büyük kısmı depresif, daha küçük bir kısmı ise hipomanik ya da manik dönemlerden oluşmaktadır (13). Her iki dönemin ortak özelliği, kişinin duygu durumunda olağan gidişten farklı nitelikte ve süreklilik gösteren emosyonel bir yaşantı olmasıdır. Bu farklılık, depresif dönemde duygulanımda izlenen elem ve keder yönünde (disfori) ya da manik dönemde izlenen neşe tarzında (öfori) bir artıştır. Mani belirtilerinin süre ve şiddet olarak daha hafif seyrettiği durumlar ise "hipomani" olarak adlandırılır(14).

Karma dönemde depresif ve hipomanik ya da manik belirtiler bir arada görülür. Mani erkeklerde, depresyon ve karma dönemler kadınlarda daha çok görülür. İki uçlu bozukluklar klasik olarak hem manik hem de major depresif dönemlerle seyreden psikotik duygudurum bozuklukları olarak tanımlanmışlardır, ancak son klinik çalışmalar depresyon yelpazesindeki durumların klasik maniyle değil hafif ve kısa süren hipomani dönemleriyle birbirini izlediği durumların da olduğunu ortaya koymuştur (15).

Karışık özellikli olgularda ise, tabloya neşeden çok irritabilite hâkim olup, bu tablolara da tipik görünümlü tablolar kadar sık rastlanmaktadır. Manik ya da depresif dönemler bir yıl içinde dört veya daha fazla izleniyorsa, bu duruma "Hızlı Döngülü İki Uçlu Bozukluk" adı verilmekte olup, bu tablolar kadınlarda daha sık olarak izlenmektedir (16).

2.2 Tarihçe

Melankoli ve mani arasındaki ilişki Yunan hekimler tarafından 2000 yıl önce gözlenmesine rağmen 19. yüzyıla kadar belgelenmemiştir (16). 1850'lerde Esquirol'un iki öğrencisi hem manik hem de depresif kutupları sirküler delilik (Jean-Pierre Falret'in terimi) ve folie a double forme (Jules Baillarger'in terimi) adını vererek aynı nozolojik antite olarak tanımlamışlardır. Bu başarının temelinde 18. yüzyılın sonlarında Paris'te Philippe Pinel'in akıl hastalarının insanca tedavi edilmesini savunması ve hastaların sistematik klinik gözlemlerinin önemini vurgulaması bulunmaktadır (15).

Emil Kraepelin 1899'da affektif bozuklukları "manik-depresif delilik" adı altında tanımlamış ve bu görüş tüm dünya tarafından benimsenmiştir. 1960 larda bipolar bozukluğun yeniden doğuşu Jules Angst, Carlo Perris ve George Winokur'un yayınlarında yer almıştır. Bu kişiler unipolar ve bipolar bozuklukların ayrımını klinik, ailevi ve gidiş açısından tanımlamışlardır (17).

Unipolar ve bipolar bozukluk görüşü son 30 yılda ilerlemiştir. Bu konunun dönüm noktaları ise Kraepelin'in karma dönemi, Kahlbaum ve Hecker'in siklotimi ve ilişkili affektif bozuklukları, Akiskal'in bipolar spektrum kavramını tanımlamaları ve şizoaffektif bozuklukların unipolar ve bipolar formlarına ayrılmaları olmuştur. 1963-1966 yılları arasında Perris'in çalışmalarının, Angst'ın çalışmaları ile benzer sonuçlar taşıdığı görülmüştür. Bu çalışmalara göre genetik ve çevresel faktörlerin endojen depresyon etyolojisi üzerinde sinerjik etkisi olduğu, cinsiyetin endojen depresyon açısından önemli risk faktörü olduğu, kadın cinsiyet ile endojen depresyon arasında ilişki olduğu ancak iki uçlu bozukluklar ile her iki cinsiyetin eşit olarak ilişkili olduğu saptandı. Bununla beraber manik-depresif hastalığın nozolojik olarak homojen olmadığı, unipolar depresyonun iki uçlu bozukluklardan genetik, cinsiyet, premorbid kişilik özellikleri ve gidişat gibi pek çok karakteristik özellikler açısından farklı olduğu belirlenmiştir (17).

Kraepelin manik ve depresif mizaç, aktivite ve düşüncenin değişik beraberliklerini içeren 6 çeşit "karışık" durum tanımlamıştır.

Bunlar;

- a. Depresif ya da endişeli (anxious) mani
- b. Eksite veya ajite depresyon
- c. Düşünce fakirliğiyle birlikte mani
- d. Manik stupor
- e. Düşünce uçuşmasıyla birlikte depresyon
- f. İnhibe olmuş mani

Bu altı durumdan depresif ya da endişeli manide olan hastaları Kraepelin "endişeli, ümitsiz, büyük oranda huzursuz, eksite, günah ve kötülük görme fikirleri içinde ve fikir uçuşmasıyla çelinebilir" olarak tanımlamıştır (18,19).

Major depresif bozukluğun ve iki uçlu bozukluğun ayrı iki hastalık olduğu, ilk kez 1980 yılında Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 'nda resmi sınıflandırma kapsamına alınmıştır (20).

2.3. Etiyoloji

2.3.1. Biyokimyasal Nedenler

İki uçlu bozukluğun etiyolojisindeki monoamin çalışmaları noradrenerjik sistemdeki artışa dikkat çekmiştir. Mani dönemi sırasında noradrenalin metaboliti 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol'ün (MHPG) plazmada artış gösteriyor olması bu sonuçları desteklemektedir. Diğer yandan sinaptik kolinerjik salınım yetersizliğinin de mani etiyolojisinde bir etken olabileceği, bu durumun da özellikle noradrenalin/asetilkolin dengesizliği sonucu olduğu öne sürülmüştür (12). Beyinde noradrenerjik hücre gövdelerinin hemen tamamı lokus serolousta yer alır ve hipotalamusun rostral bölümüne, basal gangliyonlara, limbik sisteme ve kortekse uzanır. Depresyonda santral noradrenalin aktivitesinin azalması, metaboliti olan MHPG'nin düşüklüğü ile gösterilebilir. Ayrıca sürekli stresin giderek noradrenalin nörotransmisyonunu azalttığı ve bu durumun da depresyonda enerji azalması, yaşamdan zevk alamama, libido azalmasını açıkladığı belirtilmiştir (15). Serotonerjik nöronlar beyinde dorsal rafe çekirdeklerinden serebral korteks, hipotalamus, bazal gangliyonlar, septum ve hipokampusa yayılırlar. Serotoninin uyku, iştah, beden ısısı, metabolizma ve libidonun düzenlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir. Akut streste geçici olarak serotonin boşalımı artarken, kronik stres serotonin aktivitesinin azalmasına ve depoların boşalmasına neden olur. Depresyonda serotonin işlevlerinde bozukluğun varlığı birçok hastada serebrospinal sıvıda 5 hidroksiindolasetik asit düzeylerinin düşük bulunmuş olmasından, D- fenfluramin gibi bir serotonin agonistine yanıt olarak bölgesel serebral metabolizmasının azalmasına kadar farklı birçok yöntemle gösterilmiştir (15). Yüksek dozda verilen serotonin öncülü L- triptofanın mani benzeri etki yapması iki uçlu bozukluk etiyolojisinde serotonerjik sistemin etkisini düşündürmüştür. Nitekim iki uçlu bozukluğun tedavisinde kullanılan lityum tuzlarının, beyinde serotonerjik işlevi artırdığı bilinmektedir (12).

Beyinde görece dört farklı dopamin yolağı vardır. Tubero-infundibuler sistem hipotalamustan hipofiz bezine giderek prolaktin salgılanmasını baskılayarak denetler. Nigrostriyatal sistem substansiya nigradan çıkar ve bazal gangliyonlara giderek istem dışı motor hareketleri düzenler. Mezo-limbik yollar ventral tegmentum yarleşimlidir ve yaygın olarak nucleus accumbens, amigdala, hipocampus, talamusun medial ve dorsal çekirdekleri ve singulat girusa giderler. Bu yolak duygu dışı vurumunu, öğrenmeyi ve zevk alma yetisini düzenler. Dördüncü yolak ise ventral tegmentumdan çıkan mezo-kortikal yolaktır ve orbito-frontal, prefrontal bölgelere yayılarak motivasyonun, konsantrasyonun ve amaca yönelik,

karmaşık yüksek bilişsel işlemlerin başlatılmasının düzenlenmesine yardım eder. Mezo-kortikal ve mezo-limbik dopamin aktivitesinin azalması depresyonda belirgin olan bilişsel, motor ve zevk alma ile ilgili bozukluklara neden olur (15). Kokain ve L- dopa gibi dopaminerjik iletimi artıran maddelerin mani benzeri tablo oluşturması, dopaminin de iki uçlu bozukluğun etyolojisinde rol oynadığının göstergesidir. Dopaminerjik azalmaya yol açan antipsikotik ilaçların aynı zaman da antimanik etki göstermesi, manide dopaminerjik sistem aktivasyonu olduğunu kanıtlamaktadır. Manik dönemde beyin omurilik sıvısı'nda artışı gösteren dopamin metaboliti homovalinik asit de bu kanıtı desteklemektedir (12).

Hastalığın nörobiyolojisinde ve özellikle lityum gibi duygudurum dengeleyici ilaçların etki düzeneklerini anlamada, sinaptik aralıkta miktar olarak değişikliğe uğrayan norepinefrin, serotonin gibi nörotransmitterlerin ötesinde, sinir hücresi membranında yerleşmiş olan G proteinlerinden başlayarak adenil siklaz, fosfatidil inositol ikincil ileti sistemleri, protein kinaz C, mitojen aktive edici protein kinazlar gibi hüce içi yolaklar ve çekirdek düzeyinde hüce sağ kalımını sağlayan ve hüce ölümünü engelleyen proteinlerin transkripsiyonunda farklılaşma ve düzenlenmesine ilişkin süreçleri kavramak gerekliliği öne sürülmüştür (21). İkinci haberciler nöron zarında iyon kanallarını, nörotransmitter sentez ve boşalımını ve protein kinaz aktivitesini düzenlerler. Bazı çalışmalarda depresif hastaların trombosit adenilat siklaz aktivitesinde, fosfo-iyonosit hidrolizinde, hüce içi kalsiyum metabolizmasında ve G protein işlevlerinde bir bozukluk olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda antidepressanlar, kortikotropin serbestleştirici hormon ve monoamin reseptörlerinin sentezini azaltan ve beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF) gibi aktive edici proteinlerin sentezinin artıran bir dizi hüce içi tepkiyi başlatabilir. Duygudurum dengeleyici ilaçların G proteinler ve diğer ikincil haberciler üzerinden etkisini gösterdiğine ilişkin kanıtlar vardır (15).

İki uçlu bozuklukta tiroid ve hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen aktivitesinin bozulduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Bunlardan subklinik hipotiroidizm iki uçlu bozuklukla en fazla ilişkili bulunan tiroid fonksiyon bozukluğudur. Özellikle subklinik hipotiroidizmin kadın cinsiyet ve hızlı döngülülükle ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine hızlı döngülülükle HPA eksen aktivitesindeki latent hipofonksiyon ilişkisi öne sürülmüştür (22).

2.3.2. Genetik Nedenler

Psikiyatrik hastalıklar arasında genetik yönü en çok araştırılan hastalıklardan biri iki uçlu bozukluktur ve özellikle son yıllarda araştırmalar yoğunluk kazanmıştır. Aile, ikiz ve

evlat edinme çalışmaları genetik etiyojinin önemine dair güçlü kanıtlar vermiştir. Son 20 yıldır yürütülen moleküler genetik çalışmalarla iki uçlu bozuklukta etiyojik önemi olan majör lokus belirlenmeye çalışılmıştır ve bu güne kadar yapılan çalışmalarla kalıtım modu ve majör lokus henüz kesin olarak belirlenememiştir (23). Bunun nedeni, iki uçlu bozuklukta birden fazla genin çevre faktörleriyle etkileşimi sonucunda rahatsızlığın ortaya çıkması olup, bütün bu veriler iki uçlu bozukluğun karmaşık bir genetiği olduğunu göstermiştir (24).

Yapılan çalışmalarda iki uçlu bozuklukla ilişkili olduğu öne sürülen genler bildirilmiştir. Bunlardan en çok üzerinde durulanlar 6p bölgesindeki disbindin, 8p bölgesindeki Neuregulin-1, 13q bölgesindeki G72/G30, 22q bölgesindeki katekol-O-Metiltransferaz ve G-protein reseptör kinaz3, 13q bölgesindeki 5-Hidroksitriptamin 2A ve X kromozomu ile ilişkili olarak saptanan 5-Hidroksitriptamin 2C aday genleridir (24,25,26).

Son zamanlarda BDNF geni de iki uçlu bozukluğun etiyojisi ile ilgili aday gen olarak suçlanmış ve 11. kromozom ile ilişkili olduğu saptanmıştır (26).

2.3.3. Psikososyal Nedenler

Psikiyatrik hastalıklarla yüklenme ve zorlanmaya neden olan yaşam olayları arasında zamansal bir ilişkinin varlığından uzunca bir süredir bahsedilmektedir. Psikiyatrik rahatsızlıkların başlangıcının hemen öncesindeki dönemde yaşam olaylarının sıklığını göstermek için bugüne kadar çeşitli araştırmalar yapılmıştır (27) .

Hastalığın biyolojik temellerine eklenen stresli yaşam olayları, aile içi çatışmalar, sosyal ilişkiler, uyku uyanıklık döngüsünde bozulmalar, ilaç uyumunda bozukluk gibi tetikleyiciler yinelemelerin ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı saptanmıştır. Stres yatkınlık modelleri, iki uçlu bozukluğun etiopatogenezinde toplumsal, biyolojik ve psikososyal etkenler arasındaki etkileşimi vurgulayarak bütüncül bir biyopsikososyal model oluşturmuştur (28).

Bununla beraber sirkadyen ritimle uyku-uyanıklık döngüsü ve duygulanım arasındaki bağlantılar uzun yıllardır bilinmektedir. Uygunun azalmasının maniyi tetiklediği, uyku yoksunluğunun antidepresan etkileri olduğu ve uyku yoksunluğunun pozitron emisyon tomografi çalışmalarında medial prefrontal kortekste lokalize değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Sosyal biyolojik saatin bozulmasının da biyolojik ritimlerde bozulma yaparak yeni hastalık dönemlerini tetikleyebileceği ileri sürülmüştür (1).

2.4. Epidemiyoloji ve Eşlik eden bozukluklar

Yaşam boyu (ve 12 ay) prevalansın iki uçlu bozukluk-I için %1,0 (0,6); iki uçlu bozukluk-II için %1,1 (0,8) iki uçlu bozukluk ve major depresif dönem olmadan tekrarlayan hipomani ve hipomani ölçütlerini tam doldurmeyen hipomani semptomları olarak tanımlanan iki uçlu spektrum bozuklukları için %2,4 (1,4) olduğu belirtilmiştir (29). DSM-IV' e göre iki uçlu bozukluk-II için yaşam boyu yaygınlık %0,5 olarak bildirilmekle beraber epidemiyolojik çalışmalarda %5 civarında saptanmıştır (30). İki uçlu bozuklukta tüm alt gruplar değerlendirildiğinde cinsiyet oranı 1/1 dir. Depresyon ve mani arası tüm spektruma bakıldığında daha yüksek depresif komponent ve daha yüksek kadın oranına açık bir eğilim vardır (15).

İki uçlu bozukluğun başlangıç yaşı en yaygın 20 yaş civarındadır ve tek uçlu depresyondan belirgin biçimde düşüktür. Olguların yarısından çoğunda başlangıç sıklıkla geç ergenlik döneminde olmak üzere 20 yaşından öncedir. Bunun tersine manini ilk olarak yaşlılıkta ortaya çıkması çok nadirdir. İki uçlu I ve iki uçlu II bozukluğun başlangıç yaşı birbirine yakındır. Fakat iki uçlu II hastalarda başlangıç yaşı hafifçe daha yüksek olmaya eğilimlidir. Doğum sonrası iki uçlu bozukluk depresif dönemin sıklığı göreceli olarak yüksektir ve postpartum depresyon hastalarının çoğu iki uçlu bozukluğa sahiptir(15). Hiç evlenmemiş, boşanmış ve dul kalmış olanlarda evlilere göre daha yüksek oranda iki uçlu bozukluk oranı bulunmaktadır (31).

Epidemiyolojik ve klinik örneklem çalışmalarının sonuçları iki uçlu bozukluk olan hastalarda yüksek oranda anksiyete bozukluğu ek hastalığının varlığını göstermektedir (32). Bu çalışmalar bu iki hastalık grubu arasındaki birlikteliğin istisnadan çok kural niteliğinde olduğu ve anksiyete bozukluğu ek tanısının tüm topluma oranla iki uçlu bozukluk hastalarında daha yüksek oranda bulunduğunu göstermiştir. İki uçlu bozukluk tanısı almış hastalarda yaşam boyu anksiyete bozukluğu ek tanısı görülme sıklığı % 24 ile % 93 arasında değişmektedir. Anksiyete bozuklukları ayrı ayrı ele alındığında, iki uçlu bozukluk ile en sık, hangi anksiyete bozukluğu ek tanısının bulunduğunu belirlemek güçtür. İki uçlu bozukluğa eşlik eden anksiyete bozukluklarının yaygınlığı ile ilgili farklı sonuçlar ve farklı sıralamalar bildirilmiştir (33). Ülkemizde yapılan bir çalışmada anksiyete bozuklukları içinde iki uçlu bozuklukla en sık gözlenen obsesif kompulsif bozukluk (%12,8) ve sosyal fobi (%12,8) olduğu, panik bozukluğun ise bu bozuklukları (%5,7) takip ettiği saptanmıştır (34). 288 iki uçlu bozukluk hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ise ek tanı olarak yaşam boyu en sık görülen anksiyete bozukluğunun panik bozukluk (%20) olduğu, bunu sosyal fobi (%16), özgül fobi (%10), obsesif kompulsif bozukluk (%9), travma sonrası stres bozukluğu (%7) ve

yaygın anksiyete bozukluğunun (%3) izlediği bildirilmiştir (35). Aynı çalışmada madde kullanım bozuklukları ile iki uçlu bozukluk eş tanı oranı ise %42 olarak bildirilmiştir (35).

İki uçlu bozukluğu olan hastalarda yüksek oranlarda anoraksiya nevroza, bulimiya nevroza ve tıknama yeme bozukluğu bildirilmiştir (36). Yaşam boyu yeme bozukluğu ek hastalığı %14,3 oranında saptanmış olup, iki uçlu bozukluk I ve iki uçlu bozukluk II arasında yeme bozukluğu ek hastalık oranları açısından farklılık saptanmamıştır. Yeme bozukluğu ek hastalığı; kadın cinsiyet, erken başlangıç ve ağır gidişat ile ilişkili bulunmuştur (36, 37).

İki uçlu bozukluk hastalarının genel popülasyona göre daha fazla kişilik bozukluğu ek tanısına sahip oldukları anlaşılmıştır. Kişilik psikopatolojisi olan iki uçlu bozukluk hastalarında tedaviye cevabın daha kötü olduğu ve bu durumun hastalığın gidişatını olumsuz etkilediği belirlenmiştir (38). Bir çalışmada iki uçlu bozukluk hastalarında ek tanı olarak kişilik bozuklukları %28,8 olarak saptanmış ve küme B ve C kişilik bozukluklarının küme A kişilik bozukluklarından daha sık görüldüğü saptanmıştır (39). Yapılan başka bir çalışmada iki uçlu bozukluğa eksen I komorbiditenin %46, eksen II komorbiditenin %48 eşlik ettiği saptanmış, eksen I komorbiditesini en sık obsesif kompulsif bozukluk, eksen II komorbiditesini en sık borderline kişilik bozukluğunun oluşturduğu saptanmıştır (40). Başka bir çalışmada ise iki uçlu bozukluk I hastalarında kişilik bozuklukları incelenmiş ve küme C kişilik bozukluğu (%36) en sık saptanmış ve bunu küme B (%17) ve küme C (%17) kişilik bozukluklarının takip ettiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada tüm grupta en yaygın olanın obsesif kompulsif kişilik bozukluğu olduğu belirlenmiştir (41).

2.5. İki Uçlu Bozukluk klinik şekilleri

DSM IV-TR sınıflandırmasında (2000) 5 tip iki uçlu bozukluk yer almıştır. Bunlar;

- I. İki uçlu I ve iki uçlu II bozukluk,
- II. Siklotimik bozukluk,
- III. Başka türlü adlandırılmayan (BTA) iki uçlu bozukluk,
- IV. ...'e bağlı duygudurum bozukluğu, (genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlıdır)
- V. BTA duygudurum bozukluğu şeklindedir (42).

İki uçlu bozukluk-I: Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir ya da daha fazla manik ya da karışık dönemlerle seyreden dönemler izlenir (tanı için manik dönemin görülmesi gereklidir). Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir major depresif dönem izlenir (tanı için depresif dönemin

görülmesi şart değildir). Manik ya da depresif dönemler, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi, ilaç kötüye kullanımı, ya da depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir (43).

Tipik olarak ergenlik veya 20'li, 30'lu yaşlarda başlamaktadır. Hastalığın ilk dönemi manik, depresif veya karma tipte olabilmektedir. Birkaç hafta veya birkaç ay süren hafif depresyon veya aşırı uyku artışı arkasından manik kayma ile karakterize başlangıç için en sık görülenlerden biridir. Hasta yakınlarından alınan ayrıntılı bir öykü, sıklıkla manik dönem ortaya çıkmadan önce en az birkaç yıldır süren hipertimik veya siklotimik özellikleri açığa çıkarabilir (15).

İki uçlu bozukluk-II: Geçmişte ya da şu anda bir ya da daha fazla major depresif dönem izlenmelidir ve en az bir hipomanik dönem bulunmalıdır. Duygudurum dönemleri, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi ya da ilaç kötüye kullanımı, depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir. Bu bozukluk, bazen "hipomanik dönemlerle giden tekrarlayıcı major depresif dönem" olarak da isimlendirilir (44).

Hipomanik dönemler major depresif dönemler arasında ortaya çıkan ötimik dönemlerle karıştırılmamalıdır. Tanı sadece tedavi planlanması açısından değil, hastalığın gidişi açısından da önemlidir. İki uçlu bozukluk II'de intihar oranlarının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğu öne sürülmektedir (1).

Siklotimik Bozukluk: İki uçlu bozukluğun tipik olarak 21 yaş öncesinde sinsice başlayan bir formu olarak siklotimik bozukluk, kısa, sık, subsendromal depresyon ve hipomani döngüleri ile karakterizedir. Siklotiminin gidişi devamlı veya aralıktır. Aralarda çok sık olmayan ötimi devreleri vardır. Duygudurum değişimleri sıklıkla yeterli bir tetikleyici olmaksızın ortaya çıkar. Bu duygudurum değişiklikleri en iyi endoreaktif olarak tarif edilebilir. Yani duygudurum ve davranışlardaki ani kaymaları belirleyen endojenik bir aşırı tepkisellik olduğunu düşündürmektedir (15). Siklotimik bozuklukta tedaviye başvuru oranları düşüktür ve duygudurum değişiklikleri hastaların çok azında başvuru yakınması olarak dikkat çeker. Hastalar genellikle toplumsal çatışmalar, aile geçimsizliği, bireysel ilişkilerde tutarsızlık, madde kullanım bozukluğu ve davranış bozuklukları gibi nedenlerle psikiyatri servislerine başvururlar. Kendiliğinden başvurular çoğunlukla depresif dönemlerde gerçekleşir ve hasta hipomanik dönemlerden söz etmeyebilir. Yakınmalardaki depresif içeriğin primer bir depresif

bozukluktan çok hipomanik dönemlerdeki davranış bozukluklarıyla ilişki olduğu dikkat çekicidir (45).

Siklotimik bozukluk tanı ölçütleri (DSM-IV)

A. En az iki yıl süreyle çok sayıda hipomanik dönemlerin ve major depresif epizod ölçütlerini karşılamayan depresif dönemlerin olması. Not: Çocuklarda ve ergenlerde bu süre en az 1 yıl olmalıdır.

B. 2 yıl boyunca (çocuk ve ergenlerde 1 yıl), A maddesinde söz edilen belirtilerin bulunmadığı, 2 aydan uzun süren semptomsuz bir dönem yaşanmamıştır.

C. Bu bozukluğun ilk 2 yılında major depresif epizod, manik epizod ya da mikst epizod geçirilmemiştir.

D. A tanı ölçütündeki belirtiler, şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan bozukluk üzerine binmiş değildir.

E. Bu belirtiler bir maddenin (örneğin; kötüye kullanılan ya da tedavi için alınan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin; hipertiroidi) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

F. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki ya da işlevselliğin önemli diğer alanlarında bozulmaya neden olur (42).

Karma (Mikst) Dönem: Karma mani veya disforik mani olarak adlandırılan bu durum disforik duygudurum, iritabilite, öfke, basınçlı konuşma, huzursuzluk, özkıyım düşüncesi, şiddetli uykusuzluk, artmış cinsellik ile karakterizedir (15). Karma dönem pediatrik ve yetişkin iki uçlu bozukluk nüfusunun bir fenotipi olarak karşımıza çıkmaktadır. Saf mani ile karşılaştırıldığında, gidişat, başlangıç, intihar eğilimi, düşük iyileşme oranı, yüksek madde kötüye kullanım oranı ve duygudurum bozukluğu aile öyküsü açısından karmaşık bir hastalık olarak düşünülmektedir (46, 47). Yapılan çalışmalarda karma döneme ait özellikler olarak duygudurum dalgalanmaları ve iritabilite tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda öne çıkan çekirdek belirtiler ise öforik duygudurum, grandiyozite, psikomotor basınç ve sinirlilik olmuştur (48).

Başka Türlü Adlandırılmayan İki Uçlu Bozukluk: Herhangi özgül bir iki uçlu bozukluğun tanı ölçütlerini karşılamayan, iki uçlu özellikler gösteren bozuklukları kapsar (42). Örnekleri arasında şunlar vardır.

1. Bir manik dönemin ya da bir major depresif dönemin semptom eşiği tanı ölçütlerini karşılayan ancak geçmesi gereken en az süre tanı ölçütünü karşılamayan manik semptomlarla depresif semptomlar arasında çok hızlı değişme (günler içinde) olması.
2. Arada depresif semptomlar olmadan rekürren hipomanik dönemler
3. Hezeyanlı bozukluk, rezidüel şizofreni ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş bir manik ya da karışık dönem
4. Kronik depresif semptomların yanı sıra, çok düşük sıklıkta olduğu için siklotimik bozukluk tanısı koydurmaya yetmeyen hipomanik dönemler
5. Klinisyenin iki uçlu bozukluk olduğu sonucuna vardığı ancak bunun primer mi, genel tıbbi bir duruma mı bağlı olduğunu ya da madde kullanımının mı buna yol açtığını belirleyemediği durumlar (42).

2.6. İki Uçlu Bozukluklar İçin DSM IV-TR Atak Ölçütleri

2.6.1. Majör Depresif Atak Ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerden beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; belirtilerden en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.

1. Ya hastanın kendi bildirmesi (örn. üzgün ya da boşlukta hissediyor) ya da başkalarının gözlemesi (örn. ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum olması. Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.
2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da bu etkinliklerden zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözlemesi ile belirlenir).
3. Perhizde değilken önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma (örn. bir ayda beden ağırlığında %5'den fazla değişim) ya da hemen her gün iştahta artma ya da azalma olması. Not: Çocuklarda beklenen kilo artımının olmaması.
4. Hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma olması.
5. Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon olması (sadece huzursuz ya da yavaşlama olduğu duygularının hasta tarafından belirtilmesi değil, bunların başkaları tarafından da gözlenmesi gerekir).
6. Hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybı olması.

7. Hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) olması (sadece hasta olmaktan dolayı kendini kınama ya da suçluluk duyma değil).

8. Hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da kararsızlık olması (ya hastanın söylemesi ya da başkaları tarafından gözlenmesi gerekir).

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (sadece ölüm korkusu değil), özgül bir plan olmaksızın yineleyici intihar düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarı olması.

B. Bu belirtiler bir karışık atak belirtilerini karşılamamaktadır.

C. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. Bu belirtiler bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı, bir tedavi edici ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel bir tıbbi duruma (örn. hipotiroidizm) bağlı değildir.

E. Bu belirtiler yaşla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin kaybından sonra bu belirtiler 2 aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler işlevsellikte belirgin bozulma, değersizlik düşünceleri ile hastalık düzeyinde uğraşma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir (42).

2.6.2. Manik Atak Ölçütleri

A. En az bir hafta süren (hastaneye yatmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre), olağandışı ve sürekli yükselmiş, taşkın ya da irritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum sadece irritabl ise dördü) belirgin derecede bulunur.

1. Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiozite.

2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. Sadece 3 saat uyuduktan sonra kendini dinlenmiş hissederek).

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama.

4. Fikir uçuşmaları ya da öznel olarak düşünceler yarıştırmış gibi yaşantılama.

5. Çelinebilirlik (yani dikkat çok kolaylıkla önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana çekilebilir).

6. Amaca yönelik etkinlikte artış (toplumsal olarak, işte ya da okulda, ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon.

7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (sınırsızca alışveriş yapma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma, aptalca iş yatırımları).

C. Bu belirtiler bir karışık atak belirtilerini karşılamaz.

D. Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek şiddetlidir veya psikotik özellikler içerir.

E. Bu belirtiler bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı, bir tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. hipertroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (42).

2.6.3. Hipomanik Atak Ölçütleri

A. Olağan depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az dört gün boyunca süren sürekli yükselmiş, taşkın ya da iritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması.

B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum sadece iritabl ise dördü) belirgin derecede bulunur.

1. Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve büyüklük.
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. sadece 3 saat uyuduktan sonra kendini dinlenmiş hissederek).
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama.
4. Fikir uçuşmaları ya da öznel olarak düşünceler yarıştırmış gibi yaşantılama.
5. Çelinebilirlik (yani dikkat çok kolaylıkla önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana çekilebilir).
6. Amaca yönelik etkinlikte artış (toplumsal olarak, işte ya da okulda, ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon.
7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (sınırsızca alışveriş yapma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma, aptalca iş yatırımları).

C. Atak sırasında kişinin belirtili olmadığı dönemde görülmeyecek düzeyde işlevselliğinde belirgin değişiklik görülür.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkaları tarafından gözlenebilir düzeydedir.

E. Bu atak toplumsal ve mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırmayı gerektirecek derecede şiddetli değildir ve psikotik özellikler içermez.

F. Bu belirtiler bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı, bir tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. hipertroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (42).

2.6.4. Karma Atak Ölçütleri

A. En az 1 haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir manik dönem, hem de bir majör depresif dönem için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.

B. Bu duygudurum bozukluğu ya meslekî işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde veya başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine veya başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

C. Bu semptomlar ya bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilâç, tedavi için kullanılan bir ilâç veya diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbî durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (42).

2.7. İki Uçlu Bozukluklar için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

2.7.1. İkiuçlu I Bozukluğu

İki uçlu I Bozukluğu için birbirinden ayrı altı tanı ölçütleri seti vardır:

Tek manik hecme, en son hecme hipomanik, en son hecme manik, en son hecme karışık, en son hecme depresif ve en son hecme belirlenmemiş. “İkiuçlu I Bozukluğu, tek manik hecme” ilk mani hecmesini geçiren kişileri tanımlamak için kullanılır. Geriye kalan tanı ölçütleri setleri, tekrarlayıcı duygudurum hecmeleri olan kişilerde o sıradaki (ya da en son) hecmenin yapısını belirtmek için kullanılır (42).

2.7.2. İki uçlu I Bozukluğu, Tek Manik Hecme Tanı Ölçütleri

A. Tek bir manik hecmenin varlığı ve geçmişte major depresif hecmelerin olmaması.

Not: Rekürrens, ya depresyondan maniye bir değişme olması ya da manik belirtiler olmaksızın en az 2 ay süren bir ara dönemin olması olarak tanımlanır.

B. Manik hecme, şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

Varsa belirtiniz:

Karışık: Semptomlar karışık hecme için tanı ölçütlerini karşılıyorsa manik, karışık ya da majör depresif hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, o sıradaki klinik durumunu ya/ya da özelliklerini belirtiniz:

Hafif/Orta Derecede/Psikotik Özellikleri Olmayan, Ağır/Psikotik Özellikleri Olan, Ağır Katatonik Özellikler Gösteren, Postpartum Başlangıçlı manik, karışık ya da majör depresif

hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanmıyorsa iki uçlu I bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz.

Kısmi Remisyonda, Tam Remisyonda, Katatonik Özellikler Gösteren, Postpartum Başlangıçlı (42).

2.7.3. İki uçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Hipomanik Tanı Ölçütleri

A. O sırada (ya da son zamanlarda) bir hipomanik hecmededir.

B. Daha önceden, en az bir manik hecme ya da karışık hecme geçirilmiştir.

C. Duygudurum belirtileri klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozukluğa neden olur.

D. A ve B Tanı Ölçütlerindeki duygudurum hecmeleri şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

Belirtiniz: Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler arasında düzelme olan ve olmayan) Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır) Hızlı döngülü (42).

2.7.4. İki uçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Manik Tanı Ölçütleri

A. O sırada (ya da son zamanlarda) bir manik hecmededir.

B. Daha önceden, en az bir major depresif hecme, manik hecme ya da karışık hecme geçirilmiştir.

C. A ve B Tanı Ölçütlerindeki duygudurum hecmeleri şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

Manik hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, o sıradaki klinik durumunu ve/ya da özelliklerini belirtiniz:

Hafif/Orta Derecede/Psikotik Özellikleri Olmayan, Ağır/Psikotik Özellikleri Olan Ağır Katatonik Özellikler Gösteren, Postpartum Başlangıçlı

Manik hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanmıyorsa iki uçlu I bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz.

1. Kısmi remisyonda, tam remisyonda

2. Katatonik özellikler gösteren postpartum başlangıçlı

3. Belirtiniz:

1. Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler arasında düzelme olan ve olmayan).

2. Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecme için uygulanır).

4. Hızlı döngülü (42).

2.7.5. İki uçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Karışık Tanı Ölçütleri

A. O sırada (ya da son zamanlarda) bir karışık hecmededir.

B. Daha önceden en az bir major depresif hecme, manik hecme ya da karışık hecme geçirilmiştir.

C. A ve B tanı ölçütlerindeki duygudurum hecmeleri şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

Karışık hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, o sıradaki klinik durumunu ya/ya da özelliklerini belirtiniz:

1. Hafif/Orta Derecede/Psikotik özellikleri olmayan, Ağır/Psikotik özellikleri olan.
2. Katatonik özellikler gösteren postpartum başlangıçlı.

Karışık hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanmıyorsa iki uçlu I bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz:

1. Kısmi remisyonda, tam remisyonda.
2. Katatonik özellikler gösteren.
3. Postpartum başlangıçlı.

Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler arasında düzelmeye olan ve olmayan).

Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır).

Hızlı döngülü (42).

2.7.6. İki uçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Depresif Tanı Ölçütleri

A. O sırada (ya da son zamanlarda) bir major depresif hecmededir.

B. Daha önceden, en az bir manik hecme ya da karışık hecme geçirilmiştir.

C. A ve B tanı ölçütlerindeki duygudurum hecmeleri şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

Major depresif hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanıyorsa, o sıradaki klinik durumunu ya/ya da özelliklerini belirtiniz:

Hafif/Orta Derecede/Psikotik özellikleri olmayan, Ağır/Psikotik özellikleri olan.

Kronik/Katatonik özellikler gösteren/Melankolik özellikler gösteren/Atipik özellikler gösteren/Postpartum başlangıçlı

Major depresif hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanmıyorsa, iki uçlu I bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya/ya da en son major depresif hecmenin özelliklerini belirtiniz:

1. Kısmi remisyonda, tam remisyonda
2. Kronik
3. Katatonik özellikler gösteren

4. Melankolik özellikler gösteren
5. Atipik özellikler gösteren postpartum başlangıçlı

Belirtiniz:

1. Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler arasında düzelme olan ve olmayan).
2. Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır).
3. Hızlı döngülü (42).

2.7.7. İki uçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Belirlenmemiş Tanı Ölçütleri

- A. O sırada (ya da en son hecmeye) bir manik, bir hipomanik, bir karışık ya da bir major depresif hecmenin tanı ölçütleri, süre dışında karşılanmaktadır.
 - B. Daha önceden en az bir manik hecme ya da karışık hecme geçirilmiştir.
 - C. Bu duygudurum semptomları klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
 - D. A ve B tanı ölçütlerindeki duygudurum semptomları şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmemiştir.
 - E. A ve B tanı ölçütlerindeki duygudurum semptomları bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler arasında düzelme olan ve olmayan).
- Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır).
- Hızlı döngülü (42).

2.8. İki Uçlu Bozukluk Spektrumu

Klinik uygulamalarda görülen birçok hastanın ve hatta hastaların çoğunun tanılarla tam olarak açıklanamamasına yönelik giderek artan bir farkındalık söz konusudur. Bu grup resmi olarak “başka türlü adlandırılmayan” ya da “BTA” olarak adlandırılmaktadır. Ancak bu birçok hasta için koca bir tek kategori oluşturmakta ve belirtilerinin zenginliği ve karmaşıklığı gözden kaçmaktadır. Bu hastaların tanısının, genelde “iki uçlu spektrum” a ve özellikle Akiskal gibi uzmanlar tarafından ortaya konan birçok ek tanımlayıcı kategoriye ait olarak kabul edilmesi giderek artmaktadır (49).

İki uçlu $\frac{1}{4}$: Antidepresanlara bazen hızlı ancak uzun sürmeyen şekilde yanıt veren tutarsız bir unipolar depresyon olarak tanımlanır.

İki uçlu $\frac{1}{2}$: Şizobipolar bozukluk olarak tanımlanır. Psikozun pozitif belirtileri ile manik, hipomanik ve depresif dönemler kombine olmaktadır.

İki uçlu I^{1/2}: Depresif dönem olmaksızın yineleyen hipomaniler olmaktadır.

İki uçlu II^{1/2}: Majör depresif dönem geliştiren siklotimik mizaçlı hastalar için yapılan tanımlamalardır.

İki uçlu III: Antidepresanla birlikte manik veya hipomanik dönem geliştiren hastalar olarak tanımlanır.

İki uçlu III^{1/2}: Madde kötüye kullanımı ile ilişkili olan iki uçlu bozukluk olarak tanımlanır. Madde kötüye kullanımının hipomaniye ulaşmak gayreti ile yapıldığı iki uçlu bozukluktur.

İki uçlu IV: Önceden var olan hipertimik mizaç ile depresif dönemlerin birleşimidir.

İki uçlu V: Karma hipomani ile birlikte depresyon.

İki uçlu VI: Demans halinde bipolarite (49).

2.9. Gidiş

İki uçlu bozukluk, dönemselsel ve yineleyici bir gidiş gösterir. Dönem sayısı arttıkça döngü uzunluğunun (bir dönemin başlangıcından sonraki dönemin başlangıcına kadar geçen süre) kısalma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (50). İlk dönemin depresif olma olasılığı genelde daha fazla gözlenmektedir. Ergen ve gençlerdeki yineleyici depresif bozukluğun %10-15'inin iki uçlu I bozukluğa döndüğü ve karma dönemlerin yine ergen ve gençlerde daha sık olduğu saptanmıştır (50).

İki uçlu bozukluk kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülmekle birlikte, hastalık gidişinde önemli cinsiyet farklılıkları vardır. İki uçlu kadınlarda depresyon ve hızlı döngünün daha sık olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastalığın daha geç (yaşamın beşinci dekadında) başlaması ve öforikten daha çok disforik mani görülmesi kadında daha sık olarak gözlenmektedir. Kadının üreme döngüsünün çeşitli evrelerinin yalnız hastalık gidişini etkilemekle kalmayıp tedaviyi de etkilediği bulunmuştur (51).

Depresif semptomların iki uçlu kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesine rağmen genel nüfustaki intihar oranlarında görülen cinsiyet farklılığına benzer şekilde, tamamlanmış intiharın iki uçlu erkeklerde kadınlardan daha sık olduğu anlaşılmıştır (51). Erkeklerde mani ve depresif dönemlerin yıllar içerisinde aşağı yukarı eşit kalma özelliğine karşılık, kadınlarda yıllar geçtikçe depresif dönem sayısının arttığı bildirilmiştir. Sağaltılmamış çoğu hastada yaşam boyu ortalama dönem sayısının 10'dan fazla olduğu (ortalama 9 dönem saptanmıştır) düşünülmektedir. İlk birkaç dönem arasında daha uzun bir süre olduğu, özellikle ilk iki dönem arasında ortalama 5 yıl bulunabileceği, sonra dönemlerin sıklaştığı, ama 4 ya da 5'inci dönemden sonra interval sürelerinin benzer kalma eğilimi de ileri sürülmüştür (50).

2.10. Tedavi

2.10.1. Farmakoterapi

İki uçlu bozukluk kronik seyirli, şiddetli, sıklıkla tedavi değişiklikleri yapılan ve yaşam boyu süren bir hastalıktır. İki uçlu bozukluk tedavisi; akut dönemin tedavisi, takip eden dönemdeki dönemlerin sıklık ve şiddetinin azaltılması ya da önlenmesini gerektirdiğinden karmaşık ve zordur. Tedavide amaç depresif ve yükselmiş duygudurumun dengelenmesidir (52).

İki uçlu bozuklukta normalin altındaki duygudurum, davranış ve bilişsel fonksiyonları depresif dönem; normalin üzerini ise manik ya da hipomanik dönem oluşturmaktadır. Ötiminin üzerine kayan duygudurum için A sınıfı duygudurum dengeleyiciler (ASDD) kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Yükselmiş Duygudurum ve Semptomların Sağaltımı için ASDD'ler (52)

Akut Dönemde Kullanılması Önerilenler	Benzer Etkili Alternatifler
Lityum	Klozapin
Valproat	Klasik Antipsikotikler
Olanzapin	Lamotrijin (hipomani>mani)
Klorpromazin	Okskarbazepin
Ketiapin	
Risperidon	
Aripiprazol	
Karbamazepin	
Ziprasidon	
Profilaktik Sağaltım İçin Önerilenler	Benzer Etkili Alternatifler
Lityum	Karbamazepin
Lamotrijin (depresyon>mani)	Valproat
Olanzapin	Okskarbazepin
	Diğer atipik antipsikotikler

ASDD'lerin; normalin üstündeki duygudurumu dengeleme; hastalığın seyri boyunca depresyon ya da destabilizasyona yol açmayan kısa ve uzun süreli antimanik özelliğe sahip oldukları ileri sürülmektedir (53).

Ötiminin altına kayan duygudurum için B sınıfı duygudurum dengeleyiciler (BSDD) kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Depresif Duygudurum ve Semptomların Sağaltımı için BSDD'ler (52)

Akut Dönemde Kullanılması Önerilenler	Benzer Etkili Alternatifler
Olanzapin-fluoksetin kombinasyonu (OFK)	Lamotrijin
Ketiapin*	Lityum
	Diğer atipik antipsikotikler
Profilaktik Sağaltım İçin Önerilenler	Benzer Etkili Alternatifler
<u>İki uçlu I bozukluk</u>	Karbamazepin
Lityum	Valproat
Lamotrijin (depresyon>mani)	Olanzapin ya da OFK
<u>İki uçlu II bozukluk</u>	Okskarbazepin
Yok	Diğer atipik antipsikotikler

*Orijinal tabloya sonradan eklemidir. İki uçlu bozukluk depresif dönemde kullanımına dair 52-54 numaralı kaynaklara bakınız.

BSDD'lerin depresif duygudurumu dengeleme, hastalığın seyri boyunca mani ya da destabilizasyona yol açmayan kısa ve uzun süreli antidepresan etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (53) (Tablo 3, 4).

Tablo 3. Yükselmiş Duygudurum ve Semptomların (Mani) Akut Sağaltımı (52)

Hastalık Özellikleri	Sağaltım	
İlk Dönem (Hafif şiddetli hastalar sadece bir antimanik ilaçla tedavi edilebilir.)	<p><u>İlk Seçenek</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vaproat veya 2. Lityum <p><u>Birlikte</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Olanzapin 2. Ketiapin 3. Risperidon 	<p><u>Alternatif</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Karbamazepin 2. Okskarbazepin 3. Diğer atipik antipsikotikler
Uzun süreli sürdürüm sağaltımı boyunca şiddetli dönem	<p>Sağaltıma uyumu sağla</p> <p>Her iki duygudurum dengeleyicilerinin dozunun en uygun duruma getirilmesi</p> <p>Ek benzodiazepin kullanılması</p> <p>Semptomlar devam eder ya da kötüleşirse üçüncü bir ASDD ekle</p>	
Hızlı döngülü gidiş	<p>Sağaltıma uyumu sağla</p> <p>Antidepresanı kes</p> <p>Tiroid bozuklukları veya alkol ve madde kötüye kullanımının sağaltımı</p> <p>Sıklıkla iki ya da daha fazla ASDD gerekir</p> <p>Klozapin ya da Elektrokonvulsif tedavi (EKT)'yi düşün.</p>	

Tablo 4. Depresif Duygudurum ve Semptomları Akut Sağaltımı (İki Uçlu Bozukluk I ve İki Uçlu Bozukluk II Depresif Dönem) (52)

Hastalık Özellikleri	Sağaltım												
İlk dönem, hafif şiddette	<table border="0"> <thead> <tr> <th><u>İlk Seçenek</u></th> <th><u>Alternatifler</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. OFK</td> <td>1. Olanzapin veya diğer atipik antipsikotiklerle güçlendirme</td> </tr> <tr> <td>2. Ketiapin*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Lityum</td> <td>2. Antiepileptikler</td> </tr> <tr> <td>4. Lamotrijin</td> <td>3. Antidepresanlar</td> </tr> <tr> <td>5. Lityum ve Lamotrijin</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	<u>İlk Seçenek</u>	<u>Alternatifler</u>	1. OFK	1. Olanzapin veya diğer atipik antipsikotiklerle güçlendirme	2. Ketiapin*		3. Lityum	2. Antiepileptikler	4. Lamotrijin	3. Antidepresanlar	5. Lityum ve Lamotrijin	
<u>İlk Seçenek</u>	<u>Alternatifler</u>												
1. OFK	1. Olanzapin veya diğer atipik antipsikotiklerle güçlendirme												
2. Ketiapin*													
3. Lityum	2. Antiepileptikler												
4. Lamotrijin	3. Antidepresanlar												
5. Lityum ve Lamotrijin													
İlk dönem orta ya da ağır şiddette	<p>OFK</p> <p>Lityum veya lamotrijin</p> <p>Olanzapin veya başka atipik antipsikotik ekle</p> <p>Antiepileptik ekle</p> <p>Antidepresan ekle (bupropiyon veya seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI))</p> <p>Tiroid hormonu ile güçlendirme</p> <p>EKT</p>												
Uzun süre sürdürüm sağaltımı sonrası şiddetli dönem	<p>Uyumu sağla</p> <p>Monoterapi dozunu ayarla</p> <p>Lityum ekle</p> <p>Lamotrijin ekle</p> <p>Antiepileptik veya atipik antipsikotik ekle</p> <p>Antidepresan ekle (bupropiyon veya SSRI)</p> <p>Tiroid hormonu ile güçlendirme</p> <p>EKT</p>												
Hızlı döngülü gidiş	<p>Uyumu sağla</p> <p>Antidepresanı kes</p> <p>Tiroid bozuklukları veya alkol ve madde kötüye kullanımının sağaltımı</p> <p>Lityum ve lamotrijin beraber kullan</p> <p>Divalproat veya atipik antipsikotik ekle</p> <p>Tiroid hormonu ile güçlendirme</p> <p>EKT</p>												

*Orijinal tabloya eklemedir.

2.10.2. Elektrokonvulsif Tedavi

Elektrokonvulsif tedavi (EKT), kontrollü bir ortamda beyine kısa elektrik akımları verilerek beyinde epileptik nöbet oluşturularak yapılan bir tedavi yöntemidir (57). EKT psikiyatri alanında psikofarmakolojinin gelişiminden önce 1930'ların sonunda klinik kullanıma girmiştir. EKT genellikle majör depresyon, mani ve şizofreni gibi temel tanı gruplarında kullanılır. Kullanım endikasyonları çeşitli uluslararası rehberlerde farklı olmasına karşın genellikle kısıtlanma eğilimindedir. Hastanın tanısı ve önceki tedavi yanıtı, hastalık şiddeti, tedaviye hızlı yanıt gereksinmesi, diğer tedavi seçeneklerine göre EKT'nin risk ve yararları, hasta tercihi EKT kullanımını etkileyen etkenlerdir (58). EKT bilinen en eski tedavi yöntemlerinden biri olup iki uçlu bozukluğun hem manik hem de depresif dönemlerinde kullanılmaktadır. Özellikle ciddi mani, depresyon ve karma dönemlerinin tedavisinde, yüksek intihar riski taşıyan, katatoni tablosu olan ve tedaviye dirençli durumlarda kullanılmaktadır (59).

EKT'nin etki mekanizması net olarak halen bilinmemektedir. Konuyla alakalı birçok hipotez geliştirilmiştir. EKT'nin etkinliğine ilişkin öne sürülen teoriler arasında amnestik teori, otonomik sinir sistemi teorisi, nörohümorale teori, antikonvülzan teori, nöroendokrin teori bulunmaktadır (60, 61).

İki uçlu bozukluğun tedavisinde profilaktik bir seçenek olarak da kullanılabilceği bilinmektedir. Psikotik özellik taşıyan, kötü kronisite göstergelerinin olduğu, katatonik özelliklerin olduğu ciddi mani olgularını değerlendiren çalışmalarda EKT ve ilaç tedavilerinin etkinliği karşılaştırıldığında, bu vakalarda EKT'ye daha iyi cevap alındığı gözlenmiştir (59). Akut iki uçlu depresyon tedavisinde de verilen tedaviler içinde en fazla yanıtın EKT'ye olduğu saptanmıştır. İki uçlu depresyonda acil tedavi ihtiyacı olduğunda, yüksek intihar riski, ciddi psikomotor retardasyon, yeme-içme ile ilgili problemler ve hastanın fiziksel durumunun kötüleştiğinde EKT'ye başvurulması gerektiği belirtilmiştir. Aynı zamanda tedaviye direnç söz konusu ise, gebelik mevcutsa, önceki ataklarda EKT'ye iyi ve ilaç tedavisine kötü yanıt varlığında da EKT'ye başvurulması gerektiği belirtilmektedir(59).

Etkilerinin kalıcı olabilmesi için aralıklarla EKT uygulanması öngörölmüş ve idame EKT fikri ortaya atılmıştır (60). Yakın dönemde çeşitli merkezlerde idame EKT kullanım sıklığı dikkat çekici şekilde artmıştır. Bu bilgilerin ışığında idame EKT'nin klinisyenler için daha güvenilir bir seçenek, hastalar açısından tercih edilebilirliği artan bir tedavi olabileceği düşünülmektedir (60). Kliniğimizde yapılan, iki uçlu bozukluğu olan hasta ve hasta

yakınlarının EKT'ye ilişkin tutumlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastalar ve hasta yakınlarının genel olarak EKT'den çok fayda gördüğünü ve bu tedavi yönteminin yararlı olduğunu belirttiği görülmüştür (62).

2.10.3. Psikoterapi

İki uçlu bozukluğun akut dönem ve koruma sağaltımlarında farmakoterapi temel araçtır. Ancak özellikle belirli olgularda, psikoterapötik girişimlerin önemli katkısı olabilir. İlk sorun hastanın hastalığını kabul etmemesi ve bir korumaya gereksinimi olmadığını düşünmesidir. Psikoterapinin başlıca hedefleri hastaya hastalığını anlatmak, huzursuzluk ve umutsuzluğunu düzeltmek, hastanın kendi kontrolündeki değişkenlerin önemini hissettirerek yapabileceği bir şey olmadığı duygusunu azaltmak ve sağaltım işbirliğini artırmaktır (50).

Psikoeğitimin en önemli katkısı hastalık sıklığını azaltmak ve ilaca uyumu artırmaktır. Ailedeki eleştirici, düşmanca ve aşırı duygusal tutumların (yüksek duygulanım ifade edilmesi) hastalık yinelemesini artırdığı öngörüldüğünden, psikososyal tedaviler içinde aile odaklı terapilerin de yeri büyüktür (1).

İki uçlu bozuklukta geliştirilen bireysel psikoterapilerin arasında kişiler arası ve sosyal ritim terapileri yer almaktadır. İki uçlu bozukluk tabanının genetik olarak sirkadiyen ritim ve uyku-uyanıklık bozuklukları olduğuna dayanan terapistler, bu modele göre olumlu ve olumsuz yaşam olaylarının hastanın sosyal ritmini bozduğuna ve bunun düzeltilmesi gerektiğine inanırlar. Bu nedenle hastanın günlük aktiviteleri düzenlenmeye, kişilerarası sorunları en aza indirmeye ve ilaç tedavisine uyumu artırılmaya çalışılır (1).

2.11. Tedaviye Uyum

İki uçlu bozukluk, kronik seyri nedeniyle sürdürüm tedavisini gerektiren ve bu yüzden etkin tedavi için yüksek düzeyde hasta uyumunun zorunlu olduğu bir hastalıktır. İki uçlu bozuklukta tedaviye uyumsuzluk, nüks ve yinelemenin ana sebebi olarak düşünülmektedir (63).

Hastalığa ilişkin içgörü ile uzun süreli tedaviye uyum arasındaki ilişkide içgörünün rolü net olarak tanımlanmamıştır. Genel olarak hastaların 1/3'ünün tedaviye tam uyum sağladığı, 1/3'ünün bazen uyum sağladığı, 1/3'ünün ise hiçbir zaman uyum sağlamadığı ifade edilmiştir (64). Alınan öykü, reçetenin kontrol edilmesi ve alınan hapların sayılmasından, ilaç ve metabolitlerinin kan düzeyinin saptanmasına kadar yöntemlerle tedavi uyumu saptanmaya çalışılmıştır. Öte yandan tedaviye uyumu yalnızca verilen ilaçların alınması ya da kanda

bulunması gibi kaba bir değerlendirme ile ele almak belki de tedaviye uyumsuzluk sebeplerini göz ardı etmek anlamına gelmektedir (64).

Sağaltıma uymamanın başlıca nedenleri şöyle sıralanmaktadır:

- Ciddi ve yineleyici doğadaki bir hastalığı inkar etme,
- Hipomanik hecmeleri gizleme,
- Kendisini iyi hissedip ilaca artık gereksinim duymama,
- Üretkenlik ve yaratıcılıkta azalma,
- Kendini çökkün hissetme,
- Duyguların bir ilaç tarafından kontrol edildiği düşüncesinden rahatsız olma,
- Lityumun geç etki eden bir ilaç oluşu,
- Kesilme durumunda olumsuz etkinin geç ortaya çıkışı,
- Koşullayıcıların olumsuz oluşu (psikoz, depresyon, hastaneye yatış, ilişki ve iş sorunlarıyla eş zamanlı olarak ilaca başlama),
- İlaçlar kesildiğinde derhal olumlu yaşantıların ortaya çıkışı (örneğin, yan etkilerin ortadan kalkması ya da hipomani) (65).
- Yaşlılık ve cinsiyet gibi hastaya ilişkin özellikler
- Aile desteğinin yeterli olmamasıdır (64).

Hasta deneyimle, öğrenmeyle, eğitimle, psikoterapiyle tedaviye uyum sağlayabilmektedir. Sağlam bir hasta-hekim ilişkisi tek başına yeterli olmasa da, tedaviye uyumun temelini oluşturur. Hekim, belki de her hasta için farklı nedenlerden kaynaklanan tedaviye uyum güçlüklerini, hastanın ifade edebilmesine, öğrenebilmesine, anlayabilmesine ve paylaşabilmesine yardımcı olmalıdır (64).

2.12. Oksidatif Metabolizma

Serbest radikaller, radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar (66). Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir (66).

Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir (66). Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri bulunsa bile genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır (67). Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan

savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir (68).

Oksijen metabolizması yaşam için elzem olmakla beraber aynı zamanda ROT üretilmesine neden olduğu için hücreler için potansiyel tehlike kaynağıdır. Bu ROT'lar hücre hasarına neden olabilirler. Örneğin ROT'lar önemli proteinler, zar lipidleri gibi pek çok biyolojik molekülle etkileşir. Bunun sonucunda da proteinlerde parçalanma, membran bütünlüğünün kaybı ve sonuç olarak hücre ölümünü indükler. Artan kanıtlar nöron hücresi ölümünün hücre içi ROT oluşumunun artışı ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir (69, 70).

2.12.1. Serbest Radikallerin vücuttaki etkileri

Serbest radikal molekülleri bir moleküle saldırdığında onun elektronunu çalarak okside eder ve bu yeni molekülün kendisi bir serbest radikal haline dönüşür. Bu şekilde başlayan reaksiyonlar dizisi bir zincir oluşturur ve canlı hücrenin zarar görmesi ile sonuçlanır. Serbest radikallerin yarattığı en büyük zarar hücre zarları üzerinedir. Bunlar hücre zarlarından elektron çalarak eşlenir, hücre zarı ve sonuç olarak hücre yapısını bozar (71). Vücutta serbest radikallerin oluşumu katabolik reaksiyonların yanı sıra yağlı diyetler, sağlıksız beslenme, sigara, ilaç tedavileri, alkol tüketimi, radyasyon, böcek ilaçları ve çevre kirliliği gibi nedenlerle başlamakta ve artmaktadır. Serbest radikaller bağışıklık sistemini zayıflatarak çeşitli hastalıklara ve erken yaşlanmaya neden olurlar (71). Serbest radikal türleri Tablo 5'de belirtilmiştir.

Doymamış yağ asitlerinin oksidatif hasarının, oksidatif stresin aracılık ettiği hücre zedelenmesinin genel mekanizması olduğu ve bunun sonucunda lipid peroksidasyonunun arttığı iyi bilinmektedir (72, 73, 74). Serbest radikallerin oluşturduğu lipid peroksidasyonu hücre zarında hatırı sayılır değişikliklere neden olmaktadır (72). Lipid zarın peroksidasyonu ateroskleroz, yaşlanma, karsinogenez ve diabetes mellitus gibi pek çok dejeneratif hastalığın patogenezi ile ilişkili olarak bulunmuştur (72, 75).

Tablo 5. Serbest radikal türleri (76)

Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)
Hidroksil Radikalleri (OH)	Hidroksil Radikalleri (OH)
Süperoksit Radikalleri (O ₂)	Nitrojen dioksit (NO ₂)
Hipoklorik Asit (HOCl)	Nitrik oksit (NO ⁺)
Singlet O ₂	
Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	

2.12.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin zararlarına karşılık vücuttaki farklı doğal savunma sistemleri serbest radikalleri kontrol altında tutmaktadır. Bu sistemler farklı hücrelerde ve farklı serbest radikaller üzerinde rol oynadıkları için birbirlerini tamamlayıcı niteliktedir (77).

Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelere “antioksidan” adı verilir. Antioksidanlar mekanizmalarına göre, birincil ve ikincil antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Birincil antioksidanlar; mevcut radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Birincil antioksidan kategorisinde yer alan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme yeteneğindedir (Tablo 6). Bu enzimler genel olarak serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücresel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırmak suretiyle bir hücresel bölgeden diğerine geçişini de önleyebilmektedirler (77, 78). İkincil antioksidanlar ise; oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin ve polifenoller gibi bileşiklerdir (77, 79), (Tablo 6).

Tablo 6. Oksidan kaynakları ve antioksidan savunma sistemleri (77, 78).

Oksidan	Antioksidan savunma
Sigara dumanı	Süperoksit dismutaz
Egzersiz	Katalaz
Çevre kirleticiler	Glutatyon peroksidaz
Ateşli hastalıklar	Glutatyon
Radyasyon	Ubikinon
Çoklu doymamış yağ asitleri ile zengin diyet	Selenyum
İskemi	Ürik asit
Karsinojenler	E vitamini
	C vitamini
	β- karoten ve diğer karotenoidler

2.13. Oksidatif Stres ile DNA'da Oluşan Hasarlar ve Hasar Mekanizmaları

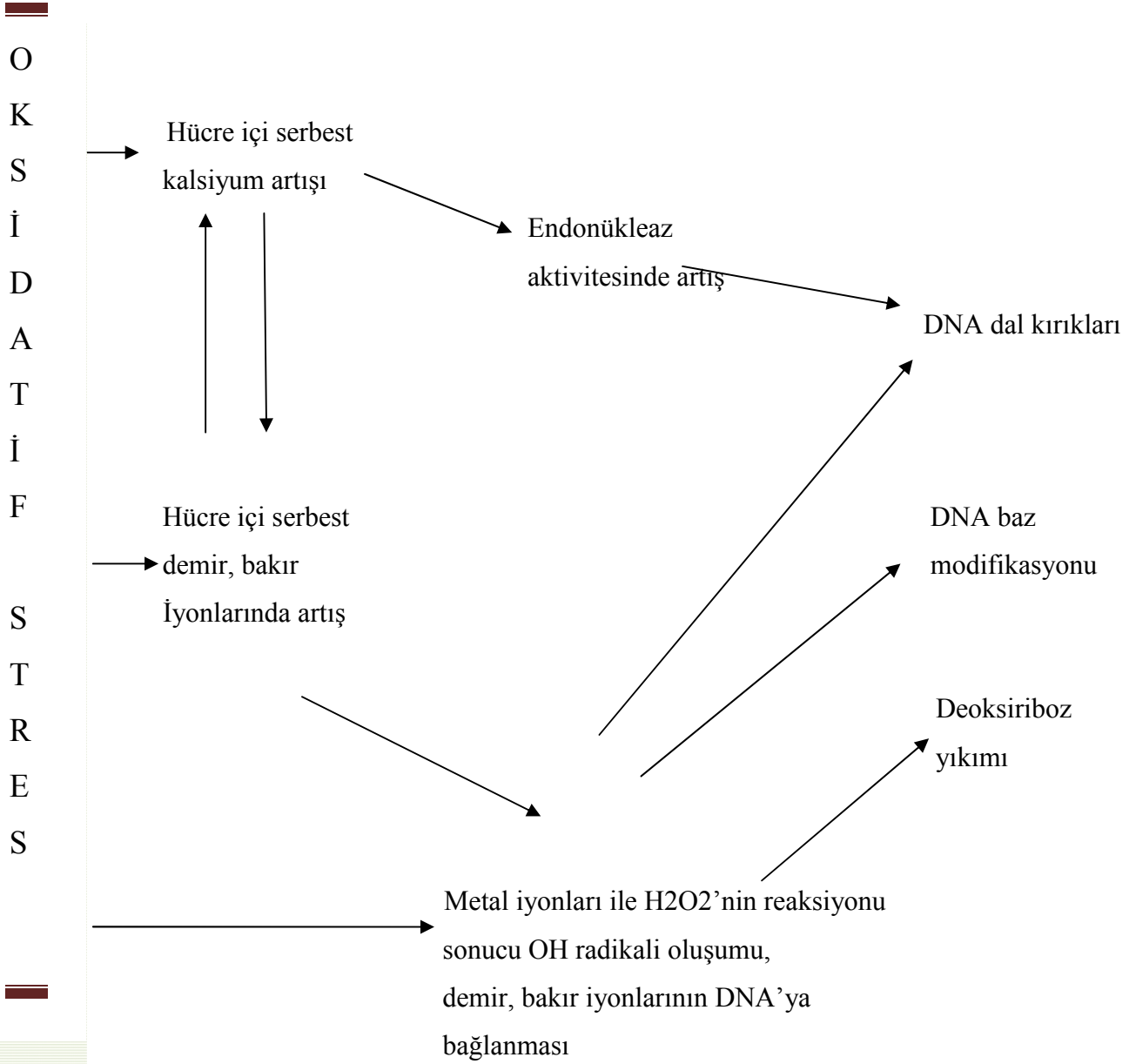
Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde eksojen veya endojen faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler “DNA hasarı” olarak adlandırılır (80). DNA hasarına neden olan etkenler endojen (yanlış eşleşmeler, insersiyon ve delesyonlar, deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, depurinasyon/depirimidinasyon gibi baz kayıpları, replikasyon hataları ve oksidatif hasar) ve eksojen (aflotoksin, benzopren, kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar,vinil klorid, mustard gazları gibi kimyasal ajanlar ve ultraviyole radyasyon, iyonize radyasyon gibi fiziksel ajanlar) olarak iki grupta değerlendirilebilir (80). Oksidatif hasar ile baz ve şeker modifikasyonları, kovalent çapraz bağlanmalar, tek ve çift zincir kırıkları gibi çok sayıda DNA hasar ürünü oluşur (81).

DNA hasarı iki şekilde açıklanmıştır. Birincisi OH radikali oluşumuna bağlanmıştır. Biyolojik membranları kolayca geçen H₂O₂ nükleusa penetre olur ve demir ve bakır iyonları ile reaksiyona girerek hidroksil (OH) radikaline dönüşür. OH radikalinin yüksek reaktivitesi nedeni ile bu mekanizma sadece OH iyonu, H₂O₂' nin metal iyonları ile tepkimeye girip oluşturulduğunda ya da DNA'ya çok yakın olduğunda mümkün olabilir (82). İhtimallerden biri bu metal iyonlarının her zaman in vivo ortamda DNA'ya bağlanmak için hazır bulunmalarıdır. Örneğin; bakır iyonlarının kromozomlarda bulunduğu ve H₂O₂ bağımlı izole DNA hasarını teşvik edici olarak çok etkili olduğu düşünülmektedir. İkinci ihtimal ise metal iyonlarının oksidatif stres sonucu hücre içinde salıverildiği ve sonrasında DNA'ya bağlandığıdır (82). Böylece oksidatif stres hücre içinde serbest kalsiyum (Ca)'un miktarını artırır ve hücre içi serbest demir ve/veya bakır iyonları artar ve bunlar da DNA'ya bağlanıp, oksidatif hasar için DNA'yı hedef haline getirirler (82).

OH radikali DNA'nın şeker parçaları ile karbon atomlarından bir H• atomu ayırarak tepkimeye girer (83). Buna ilave olarak oluşan bu karbon merkezli şeker radikalleri ile, çeşitli şeker ürünleri, baz-şeker radikalleri ile abazik bölgeler, zincir kırıkları ve DNA-protein çapraz bağlantıları meydana gelir (83). OH radikali pürin ve pirimidin bazları ile de etkileşir ve bu bazlarda değişik modifikasyonların oluşmasına neden olur (83). DNA baz lezyonları ölümcül, mutajenik veya DNA polimeraz aktivitesine bağlı olarak her iki şekilde de sonuçlanabilir (84). Oksidatif olarak indüklenen DNA hasarlarından en sık gözlenen mutasyonlar Sitozin-Timin transisyonlarıdır (84).

Oksidatif strese bağlı DNA hasarını açıklayan ikinci yol ise hücre içinde tetiklenen, DNA'nın omurgasını parçalayan nükleaz enziminin aktivasyonuna öncülük eden bir dizi metabolik olaydır. Oksidatif stresin hücre içi Ca miktarını artırması ve Ca bağımlı endonükleaz aktivasyonu ile programlı hücre ölümüne (apoptozis) benzer bir mekanizma ile

DNA parçalanır (82). DNA'nın oksidatif hasardan korunması için demir şelatörleri ve radikal temizleyicilerinin birlikte kullanılmalarının önemli fayda sağladığı öne sürülmüştür (82). Oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarı mekanizmaları Şekil 1' de gösterilmiştir (82, 85).



Şekil 1. Oksidatif Stresin DNA Hasar Mekanizmaları

2.14. Oksidatif DNA Hasarı Belirteci Olarak 8-Hidroksi-Deoksiguanozin

8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) DNA, protein ve lipid peroksidasyonları ile ilişkili araştırmalarda oksidatif stres belirteci olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (86). Tüm pürin ve primidin bazları içerisinde guanin en fazla oksidasyona eğilimli olandır. (87). 8-OHdG, hidroksil radikali ve deoksiguanozin tortusundan meydana gelir (86). Modifiye bir baz olan 8-OHdG, ROT'ların DNA'da yaptığı 20'den fazla oksidatif baz hasar ürününden biri olup guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşur. OH radikali, guaninin 4, 5 ve 8. pozisyonlarındaki karbon atomları ile reaksiyona girer ve DNA ürün radikallerini oluşturur. OH radikalının C-8'e katılması ile oluşan katılma ürünü radikali (C8OH) bir elektron ve proton kaybederek C8-hidroksiguanin (8-OHGua)'e okside olur (88). DNA oksidasyonunun en fazla ürünü olup aynı zamanda mutajenik potansiyeline bağlı olarak en fazla çalışılan oksidasyon lezyonudur (86). Guaninden tirozin trasversiyonu üretilirken 8-OHdG DNA replikasyonu sırasında adeninle çiftleşir ve bu durum bitişik bazların yanlış okunmasına neden olabilir (86). Pek çok kanıt üriner 8-OHdG'nin sadece hücrel oksidatif stresin bir belirteci değil aynı zamanda kanser, ateroskleroz, diabet gibi hastalıklar için de risk faktörü olabileceğini göstermiştir (87).

8-OHdG, pişirilmiş gıdalardaki ısıtılmış glukozda izole edilmesi ile keşfedilmiştir (10). Kasai ve Nishiruma, mutajenler oldukça stabil olmayan yapılar oldukları için onları izole etmenin zorluğundan dolayı, karsinojenler ve mutajenlerle reaksiyona giren, özellikle guanin gibi nükleik asit bazları tarafından oluşan guanin deriveleri gibi tuzak reaktif mutajenlerin kullanıldığı bir yöntem geliştirmişlerdir (10). Daha sonraki çalışmalarda insan organlarında, lökosit DNA'sında ve idrarda oksidatif stres, diyet, kanser sıklığı ve yaşlanma ile ilişkili olarak 8-OHdG seviyeleri analiz edilmiştir (10). Ayrıca 8-OHdG ile erkek infertilitesi arasında da ilişki saptanmıştır (89). Varikosel ve subklinik varikosel hastalarında spermatik kord ve bununla ilişkili periferel kandan elde edilen lökosit DNA'sında, 8-OHdG seviyeleri tespit edilmiştir (89).

8-OHdG DNA'da OH radikali, serbest oksijen ve tek elektron oksidanlarının oluşturduğu DNA lezyonlarının en çok görülenidir (90). 8-OHdG baz eksizyon tamiri, nükleotit eksizyon tamiri gibi major oksidatif DNA hasarı tamir ürünlerini temsil eder (90). Genel olarak oksidatif hasarlı DNA'nın tamir edilebildiği, tamir ürünlerinin kan dolaşımına salındığı ve oradan da daha ileri düzeyde metabolize edilmeden idrara geçtiği kabul edilir

(90). Geçtiğimiz birkaç on yılda 8-OHdG genişçe çalışılmış ve oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılmıştır (90).

2.15. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

Oksidatif stresin major depresif bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (91). Major depresif bozukluğu olan hastaların önemli periferik antioksidan sistem aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, aynı zamanda hastaların ilk epizod ve tekrarlayan epizodları arasında oksidatif stres parametreleri açısından fark olup olmadığına bakılmıştır (91). Hastaların kontrol grubuna göre SOD, GSH-Px aktivitelerinde anlamlı düşüklük, lipid peroksidasyon belirteci olan malondialdehit (MDA) seviyelerinde ise anlamlı artış saptanmıştır (91). Tekrarlayan epizodları olan hastaların ilk epizod geçiren hastalara göre SOD, GSH-Px aktivitelerinde de anlamlı düşüklük, MDA seviyelerinde anlamlı artış tespit edilmiştir (91). Major depresyonda GSH-Px gibi antioksidan enzimler, çinko, vitamin E ve C, glutatyon ve koenzimQ10 gibi önemli antioksidanlar ve total antioksidan kapasite düşük olarak bulunmuştur (92). Bununla beraber artmış peroksit ve ksantin oksidaz (XO) düzeyleri ve artmış reaktif oksijen türevleri, yağ asitlerinin oksidatif hasarı, NO-tirozinle ölçülen nitrozatif protein hasarı tespit edilmiştir (92).

Şizofrenide antioksidan savunma sisteminin düzeyini belirlemek için yapılan araştırmalarda SOD, GSH-Px, CAT enzim aktiviteleri, vitamin E ve C seviyeleri incelenmiştir (93). Yapılan çalışmaların büyük bir kısmı şizofreni hastalarında antioksidan savunma sistemi seviyelerindeki düşüklüğü göstermiştir (93). Antioksidan enzim seviyeleri psikotik bozukluğun erken evrelerinde düşük seviyede olabilmekle beraber tedavinin tipine, çevresel faktörlere ve psikopatolojinin ciddiyetine bağlı olarak değişebilir (93). Ülkemizde yapılan başka bir araştırmada ise oksidatif stres ile ilgili parametrelerden yükseltgenmiş glutatyon (GSH), plazma lipid peroksidasyonu ve idrar MDA düzeylerinin şizofreni hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (94). Aynı çalışmada özellikle hasta grubunda idrar ve plazma MDA düzeylerinin belirgin derecede uyumlu olduğuna dikkat çekilmiştir (94).

Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda (DEHB) oksidatif stresin incelendiği bir çalışmada toplam oksidan seviyenin arttığı, olasılıkla buna cevap olarak da antioksidan seviyenin arttığı ve sonuç olarak erişkin DEHB’de oksidatif stresin arttığı ve oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiştir (95).

Sosyal fobi hastalarında sitalopram tedavisi öncesi ve sonrası antioksidan enzim ve MDA seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada, 8 haftalık tedavi öncesinde görülen antioksidan

enzim ve MDA seviyelerindeki artışın tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (96).

Yapılan bir çalışmada Alzheimer tipi demans (ATD) hastalarında GSH seviyelerinde ve GSH-Px aktivitesinde azalma gösterilmiştir (97). ATD patogenezinde en erken gerçekleşen olaylardan birinin oksidatif stres olduğu ve anahtar rolü oynadığı, artan serbest radikallere cevap vermeye yetersiz olarak antioksidan sistemde eksiklik olduğu gösterilmiştir (97).

Artan kanıtlar oksidatif stresin otizmin patofizyolojisinde rol oynadığı ve protein ve DNA hasarına neden olduğunu göstermektedir (98).

2.16. İki Uçlu Bozukluk ve Oksidatif Stres

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda iki uçlu bozuklukta artmış lipid peroksidasyon ürünleri ve önemli antioksidan enzimlerde değişiklikler bildirilmiştir (99). İki uçlu bozukluğun nörobiyolojik temelini nörotrofik yollar ve enerji metabolizmasının fonksiyonundaki bozukluk oluşturur. Bu yolla artan nöronal oksidatif stres sinyal transdüksiyonu, yapısal plastisite, hücre zarındaki lipidler ve protein ve genleri etkileyerek zarar verir (99). Yapılan çalışmalarda da iki uçlu bozukluklu hastalarda kanda artmış lipid peroksidasyon ürünleri saptanmıştır (99). Literatürde iki uçlu bozukluk ve şizofreni ile SOD aktivitesindeki artış ilişkilendirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda SOD aktivitesindeki artış yalnızca iki uçlu bozukluğun akut evresi ile ilişkili olarak saptanmış ve bu durumun da hastalığın akut evresinde artan ROT üretimine karşı telafi edici olduğu düşünülmüştür (99).

Amfetamin ile mani oluşturulan hayvan modellerinde prefrontal korteks, hipokampus, striatumda SOD ve CAT aktivitelerinde dengesizlik olduğu bildirilmiştir(99). Antioksidan enzimler arasındaki bu dengesizliğin serbest radikal üretimine yol açabileceği ve bu yolla oksidatif hasarın artışına yol açabileceği ileri sürülmüştür (99). Ayrıca dopaminerjik ilaçların manik belirtileri tetikleme ve dopamin antagonisti ilaçların mani ve psikotik dönemlerin tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olarak kullanılmasından yola çıkılarak dopaminin iki uçlu bozuklukta görülen mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (99).

İki uçlu bozukluk manik dönem hastalarının incelendiği bir çalışmada SOD aktivitesinin geçirilen önceki manik dönem sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (100).

Bazı çalışmalarda ise geç evre iki uçlu bozukluk hastalarında glutasyon redüktaz ve glutasyon S-transferaz (GST) enzimlerinde artış saptanmış ve bu artış da hastalığıdaki

oksidatif hasar mekanizmalarına karşı telafi edici bir durum olarak yorumlanmıştır (99). Bununla beraber GSH'nın lityum ve valproatın oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkilerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimi'ne başvuran iki uçlu bozukluk hastalarını sağlıklı kontrollerle oksidatif stres değerleri ve oksidatif DNA hasarı düzeyi açısından karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 10-2011/176 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en gelişmiş ili olup, 2011 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına göre Gaziantep'in toplam nüfusu 1.753.596 olup 1.556.149'ı il merkezinde yaşamaktadır (101). Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki tek araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimi'ne başvuran ve iki uçlu bozukluk tanısı alan hastalar alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimi'nde ayaktan takip edilen, araştırmanın dahil edilme kriterlerine uyan 40 aktif ve 40 ötimik dönemde olan hasta ve 48 sağlıklı kontrol oluşturmaktadır.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

Araştırmanın dâhil edilme ölçütleri; Hastalar için 18-65 yaş arasında, DSM IV-TR tanı kriterlerine göre iki uçlu bozukluk tanısı almış olmak ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmektir. Kontrol grubu için ise herhangi bir psikiyatrik ve ek tıbbi hastalığı veya öyküsü olmamak ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmektir.

Araştırmanın dışlama ölçütleri; Hipertiroidi, hipotiroidi, diyabet ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olan hastalar, alkol, madde bağımlılığı olan hastalar, gebeler, orta ve ağır derecede zeka geriliği olanlar, ağır kafa travması öyküsü olanlar, antioksidan ajan kullanımı (vitamin E, vitamin C, N-asetil sistein), ksantin oksidaz inhibitörü

kullanımı (allopurinol, folik asit), ağır derecede nörolojik hastalıkları olanlar (epilepsi, Parkinson hastalığı vb.), ve ileri derecede şişman olanlardı.

3.5. Araştırmanın Yürütülmesi

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimi haftanın belirli bir gününde iki uçlu bozukluğu olan hastaların takip ve tedavilerinin yapıldığı bir birimdir. Bu birimde, ilk başvuru anında her hastanın sosyodemografik verileri kaydedilmektedir. Daha sonra her görüşmede rutin olarak Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ), Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) ölçekleri doldurulmakta, yan etkiler ve tedavi değişiklikleri, duygudurum bozuklukları birimi sosyodemografik ve klinik takip formuna kaydedilmektedir. Duygudurum Bozuklukları Birimi'nde takip edilen hastalar içerisinde, Ocak 2012 ile Temmuz 2012 tarihleri arasında muayene için gelen iki uçlu bozukluk tanısı almış hastalardan araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 80 iki uçlu bozukluk hastası ve 48 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları incelendi; yaş, cinsiyet gibi iki eş hastalıklar, kullandığı ilaçlar ile sigara içip içmediği not edildi.

Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri antekubital venden 12 saatlik açlık dönemini takiben alındı. Alınan kanlar düz biyokimya tüplerine aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm'de beş dakika santifüj edilerek serumları ayrıldı.

Ayrılan serumlar TAS, TOS, 8-OHdG çalışılmak üzere -80⁰C'de saklandı. Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda serumlarda TAS, TOS, 8-OHDG ölçülüp OSİ hesaplandı.

3.6. Veri Toplama Araçları:

3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:

Hastanın sosyodemografik verilerini, ne kadar süredir hastalık öyküsünün olduğunu, hikayesini, özgeçmişini, mental durum muayenesini, DSM-IV ölçütlerine göre eksen tanılarını içermektedir. Yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, mesleki durumu, sigara gibi sosyodemografik veriler ile EKT öyküsü, daha önce hastanede yatış öyküsü, hastalık süresi, hastalığın aktif dönemi, geçirilmiş manik ve depresif dönemlerin sayısı, suisid öyküsü, kullanılan tedavi ve ek

ilaçlar, ek tıbbi ve psikiyatrik hastalık varlığı, boy ve kilo değerleri ve vücut kitle indeksi, gibi klinik veriler değerlendirildi (Bkz Ek 1)

3.6.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI):

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI), her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (102). Hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmelerin genel olarak değerlendirildiği 3 itemli bir ölçektir. Yarı yapılandırılmış bir ölçek olup görüşme sırasında doldurulur. İlk iki item (hastalığın şiddeti ve genel düzelmeye) yedili, son item (etkinlik endeksi) ise dördümlü likert tipindedir. Görüşmeci, hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmelerin derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir. 1- normal, hasta değil, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta. (Bkz Ek 2).

3.6.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ):

Depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçen, tanı koydurucu olmayan ve klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. 17 soru içerir. Puanlama 0 ile 4 arasında yapılır. En yüksek puan 53'tür. 16 puan ve üstü ağır düzeyde depresyon olarak değerlendirilir (103). Türkçe formunun geçerlilik güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (104). (Bkz Ek 3).

3.6.4. Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ):

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik hazırlanmış, görüşmeci tarafından uygulanan ölçektir. Toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerin 7'si beşli Likert tipinde, diğer dördü dokuzlu Likert tipindedir. Değerlendirmede son bir hafta önemlidir. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir (105). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Karadağ ve ark. Tarafından (106) yapılmıştır. (Bkz Ek 4).

3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Reaktifler

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (107).

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözülerek hazırlanır.

Reaktif-2: 7,5 mM hirojen peroksit 75mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

İlke

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksihidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (107).

TAS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka tam otomatik TAS (Total Antioksidan Status) kiti ile Tokyo Boeki Prestige İ24 otoanalizöründe yapılmıştır.

3.7.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (108).

Reaktifler

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H_2SO_4 çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total hacimde 250 μM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana çözelti içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

İlke

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (106).

TOS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka tam otomatik TOS (Total Oksidan Status) kiti ile Tokyo Boeki Prestige İ24 otoanalizöründe yapılmıştır.

3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (109).

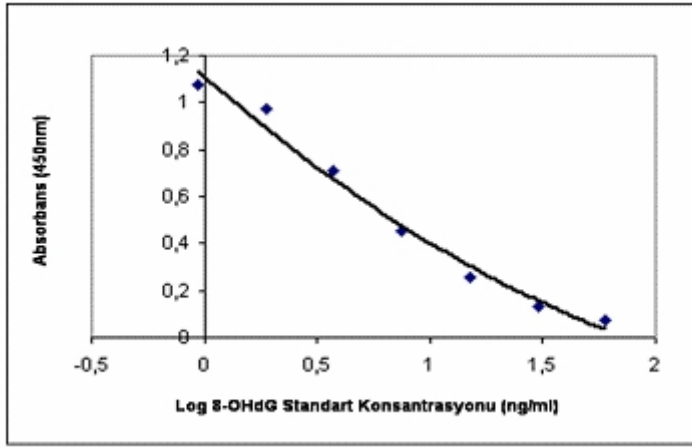
3.7.4. Serumda 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü

Bir oksidatif hasar belirteci olan 8-OHdG'nin serumdaki miktarını ölçmek için çalışmamızda Notrhwest kit (Northwest, NWLSS 8-OHdG ELISA High Sensitivity kit, Vancouver, Kanada) kullanılmıştır. Rekabetçi bir ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) kiti olan Northwest, NWLSS 8-OHdG ELISA High Sensitivity kiti, DNA molekülündeki oksidatif hasarın doku, serum ve plazmada ölçümü için uygundur. ELISA çalışması Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A. D. ELISA laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce – 80°C'de saklanan serum örnekleri oda ısısına gelene kadar bekletildi. Çözünen her bir serum, büyük moleküler ağırlıktaki maddelerin uzaklaştırılması amacıyla Millipore microcon santrifüj filtrelerinden (cut off 10,000) geçirildi. Her bir serum 2 mL'lik filtrelere konularak 14000 rpm'de 10 dakika santirfüj edildi.

1. Serum örneği ya da standarttan 50 µL her bir kuyucuğa etmek için eklendi.
2. 50µL PBS boş kuyucuklara eklendi.
3. 50µL seyreltilmiş primer antikor boş kuyucuklar haricindeki her bir kuyucuğa test etmek için eklendi.
4. İki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
5. Plaka yapışkan bir şeritle kapatıldı ve sonra 4 °C' de bir gece inkübasyona bırakıldı.
6. Plakalar Elx 50 yıkama ünitesinde 250µL Wash Buffer ile 3 kez yıkandı.
7. 100µL seyreltilmiş sekonder antikor her bir kuyucuğa eklendi.
8. İki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
9. Plakalar sızdırmaz yapışkan bir şeritle kapatılıp oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı.
10. Plakalar Elx 50 yıkama ünitesi ile 3 kez yıkandı.
11. 100µL çalışma TMB maddesi her bir kuyucuğa eklendi.
12. İki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
13. Oda sıcaklığında karanlıkta 15 dakika ikübasyona bırakıldı.
14. 100µL bitirme solüsyonu eklendi.
15. Ölçüm 450nm absorbansta Elx 800 cihazında (Bio Tek Instruments) yapıldı.

16. Standart eğri ELISA kiti içinde mevcut olan standardize edilmiş örneklerden elde edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Standart Kalibrasyon Eğrisi

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Cinsiyet gibi iki değerli değişkenler ve oranların karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için non-parametrik Mann-Whitney U testi, çoklu karşılaştırmalar için non-parametrik Kruskal-Wallis testi ve parametrik T testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson ve Spearman'ın bağıntı analizleri kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya 80 iki uçlu bozukluk hastası ve 48 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların 40'ı ötimik dönemde iken 40'ı aktif dönemde idi. Aktif dönemde olan iki uçlu bozukluk hastalarının 26'sı (%65) erkek, 14'ü (%35) kadındı ve yaş ortalamaları 30.33 ± 9.93 'dü. Ötimik dönemde olan hastaların 21'i (%52.5) erkek, 19'u (%47.5) kadındı ve yaş ortalamaları 31.65 ± 8.76 'ydı.

Aktif dönemde olan iki uçlu bozukluk hastaları ile ötimik dönemde olan iki uçlu bozukluk hastaları kontrol grubu ile yaş, cinsiyet ve sigara açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmazken ($p > 0.05$), hem aktif dönemdeki hasta grubunda hem de ötimik dönemdeki hasta grubunda evli olanların sayısı kontrollerden anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Aktif dönemde olan iki uçlu bozukluk hastaları ile ötimik dönemde olan iki uçlu bozukluk hastaları kontrol grubu ile çalışma durumu açısından karşılaştırıldığında, her iki grupta çalışmakta olanların sayısının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. ($p < 0.05$) (Tablo 7). İki grup EKT öyküleri açısından karşılaştırıldığında ise aktif dönemdeki hastaların EKT öykülerinin daha fazla olduğu ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Aktif dönemde olan iki uçlu bozukluk hastaları ile ötimik dönemde olan iki uçlu bozukluk hastaları birbirleri ile yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, eğitim süresi, suicid öyküsü, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, kullandıkları ilaçlar (antipsikotik, duygudurum dengeleyici ve bunların kombinasyonları şeklinde değerlendirilmiştir), hastaneye yatış öyküleri ve yatış sayıları, soygeçmişlerinde psikiyatrik hastalık olup olmaması, sigara kullanımı, madde kullanım öyküsü açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 7: Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Aktif dönem iki uçlu bozukluk hastaları	Ötirik dönem iki uçlu bozukluk hastaları	
Medeni hal			
Evli	18 (%45)	19 (%47.5)	p>0.05
Bekar	22 (%55)	21 (%52.5)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	17 (%42.5)	18 (%45)	p>0.05
Çalışmıyor	16 (%40)	13 (%32.5)	
Öğrenci	7 (%17.5)	8 (%20)	
Emekli	0	1 (%2.5)	
Eğitim yılı (ortalama±ss)	9.63±4.14	9.45±3.9	p>0.05
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama±ss)	21.8±6.28	23.48±8.36	p>0.05
Hastalık süresi (ortalama±ss)	7.38±8.75	7.85±5.29	p>0.05
Yatış sayısı (ortalama±ss)	1.73±1.6	2.08±2.03	p>0.05
Yatış öyküsü			
Var	33 (%82.5)	29 (%72.5)	p>0.05
Yok	7 (%17.5)	11 (%27.5)	
Toplam atak sayısı (ortalama±ss)	8.75±10.225	7.8±7.377	p>0.05
Sigara kullanımı			
Var	23 (%57.5)	16 (%40)	p>0.05
Yok	17 (%42.5)	24 (%60)	
Suicid Öyküsü			
Var	17 (%42.5)	16 (%40)	p>0.05
Yok	23 (%57.5)	24 (%60)	
Madde öyküsü	1 (%100)	0	p>0.05

4.2. TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri

Çalışmaya alınan iki uçlu bozukluk hastaları (aktik ve ötimik dönemde olan), bir grup olarak kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (TAS $p<0.001$; TOS $p<0.001$; OSİ $p<0.001$; 8-OHdG $p<0.001$) (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmaya alınan iki uçlu bozukluk hastalarının bir grup olarak kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması.

	İki uçlu bozukluk Hastaları (N: 80)	Kontrol (N: 48)	P değeri
TAS (ortalama±ss)	2.36±0,22	2.02±0.2	$p<0.001$
TOS (ortalama±ss)	14.03±4.77	5.39±1.37	$p<0.001$
OSİ (ortalama±ss)	5.98±2.11	2.68±0.76	$p<0.001$
8-OHdG (ortalama±ss)	11.81±5.03	7.55±3.13	$p<0.001$

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi; **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi
8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

Aktif dönemde olan iki uçlu bozukluk hasta grubu kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında, TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (TAS $p<0.001$; TOS $p<0.001$; OSİ $p<0.001$; 8-OHdG $p<0.001$) (Tablo 9).

Tablo 9: Aktif dönemde olan iki uçlu bozukluk hastalarının kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması.

	Aktif dönem iki uçlu bozukluk hastaları (N: 40)	Kontrol (N: 48)	P değeri
TAS (ortalama±ss)	2.41±0,22	2.02±0.2	$p<0.001$
TOS (ortalama±ss)	14.74±5.88	5.39±1.37	$p<0.001$
OSİ (ortalama±ss)	6.16±2.62	2.68±0.76	$p<0.001$
8-OHdG (ortalama±ss)	12,39±6.52	7.55±3.13	$p<0.001$

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi; **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi
8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

Ötimik dönemde olan iki uçlu bozukluk hasta grubu, kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (TAS $p<0.001$; TOS $p<0.001$; OSİ $p<0.001$; 8-OHdG $p<0.001$) (Tablo 10).

Tablo 10: Ötimik dönemde olan iki uçlu bozukluk hastalarının kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması.

	Ötimik dönem iki uçlu bozukluk hastaları (N: 40)	Kontrol (N: 48)	P değeri
TAS (ortalama±ss)	2.31±0,22	2.02±0.2	$p<0.001$
TOS (ortalama±ss)	13.33±3.26	5.39±1.37	$p<0.001$
OSİ (ortalama±ss)	5.8±1.45	2.68±0.76	$p<0.001$
8-OHdG (ortalama±ss)	11.22±2.83	7.55±3.13	$p<0.001$

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi; **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi

8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

Aktif dönemde olan iki uçlu bozukluk hasta grubu, ötimik dönemde olan iki uçlu bozukluk hasta grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından fark yoktu ($p>0.05$). Aktif dönemde olan iki uçlu bozukluk hasta grubunda, ötimik dönemde olan iki uçlu bozukluk hasta grubuna göre TAS anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.031$)

Tablo 11: Aktif dönemde olan iki uçlu bozukluk hasta grubunun ötimik dönemde olan hasta grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması.

	Ötimik dönem iki uçlu bozukluk hastaları (N: 40)	Aktif dönem iki uçlu bozukluk hastaları (N: 40)	P değeri
TAS (ortalama±ss)	2.31±0,22	2.41±0,22	p=0.031
TOS (ortalama±ss)	13.33±3.26	14.74±5.88	p=0.190
OSİ (ortalama±ss)	5.8±1.45	6.16±2.62	p=0.444
8-OHdG (ortalama±ss)	11.22±2.83	12,39±6.52	p=0.302

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi; **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi
8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

Hastaların kullandığı ilaçlar antipsikotik, duygudurum dengeleyici ve duygudurum dengeleyici+antipsikotik olarak gruplandırıldığında, kullanılan bu ilaç grupları ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

TOS ile DNA hasarı arasında zayıf-orta derecede pozitif korelasyon vardı ($p<0.001$, $r=0.355$).

OSİ ile DNA hasarı arasında zayıf-orta derecede pozitif korelasyon vardı ($p<0.001$, $r=0.350$).

TAS ile DNAH arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Hastaların geçirdikleri toplam atak sayısı ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda iki uçlu bozukluk hastalarında TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG düzeyini kontrollerden yüksek bulduk. Ayrıca hastalar aktif ve ötimik olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde, aktif olan grupta ötimik olan gruba göre TAS düzeyleri yüksek olarak saptandı. Aktif olan hasta grubunda ve ötimik olan hasta grubunda kontrol grubuna göre TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG yüksek bulundu. TOS ile DNA hasarı arasında ve OSİ ile DNA hasarı arasında zayıf-orta derecede pozitif korelasyon vardı.

Tartışmanın ilk bölümünde oksidatif stres parametreleri açısından çalışmaya alınan iki uçlu bozukluk hastalarının hepsi bir grup olarak ele alınacak, daha sonra aktif ve ötimik dönemdeki iki uçlu bozukluk hastaları ayrı ayrı değerlendirilecektir. İkinci bölümde ise oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olan 8-OHdG tartışılacaktır.

5.1. İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Oksidatif Stres

Bu bölümde çalışmaya alınan iki uçlu bozukluk hastalarının hepsi bir grup olarak ele alınıp oksidatif stres parametreleri değerlendirildi. Çalışmamızda iki uçlu bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre TOS düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Kliniğimizde yapılmış olan çalışmaların verilerinin de desteklediği pek çok çalışma ile psikiyatrik bozukluklar, özellikle de iki uçlu bozuklukta oksidatif dengenin bozulduğuna dikkat çekilmiştir (64, 74, 83).

İki uçlu bozukluk hastalarında oksidatif metabolizmanın araştırıldığı bir çalışmada hastalar iki uçlu bozukluk I, II ve antidepresanla indüklenen mani olarak alt tiplere ayrılmış ve her üç grupta da kontrollere kıyasla daha yüksek TOS değerleri saptanmıştır (108). İki uçlu bozukluk hastalarında oksidan parametreler TOS dışında başka belirteçlerle de incelenmiştir. Ülkemizde yapılan araştırmalardan Kuloğlu ve arkadaşlarının (109) lipid peroxidasyon ürünleri ve antioksidan enzim aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada, lipid peroksidasyon ürünlerinden olan MDA'nın seviyeleri iki uçlu bozukluk hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Özcan ve arkadaşları (110) 30 iki uçlu bozukluk hastasının tedavi öncesi ve sonrasında eritrositlerde MDA seviyelerini araştırmışlar ve her iki grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA seviyelerinde artış saptanmakla beraber tedavi öncesi değerlendirilen grup, kontrol grubu ile kıyaslandığında NO seviyelerinde azalma gözlenmiştir. Ranjekar ve arkadaşlarının (111) yaptıkları başka bir araştırmada iki uçlu bozukluk hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla lipid peroksidasyon ürünlerinden olan

plazma Tiobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Postmortem beyin çalışmalarından olan, Wang ve arkadaşlarının (112) iki uçlu bozukluk ve şizofreni hastalarının anterior singulat korteks örneklerinde yaptıkları bir çalışmada, lipid peroksidasyon ürünlerinden biri olan 4-hidroksinonenal seviyelerinde artış gösterilmiştir. Magalhães ve arkadaşlarının (113) yaptığı bir çalışmada protein oksidatif hasarının iki uçlu bozukluğun erken evrelerinde başladığının göstergesi olduğu düşünülmüş ve bu amaçla karbonil gruplarının seviyeleri (PCC) ölçülerek iki uçlu bozukluk hastalarında arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada TBARS seviyelerinde ise kontrol grubuna kıyasla farklılık saptanmamıştır. Andrezza ve arkadaşları (114) reaktif nitrojen türlerinden biri olan 3-nitrotirozinin iki uçlu bozukluğu olan hastalarda, hastalığın hem erken hem de geç evresinde sağlıklı kontrollere göre arttığına dikkat çekmişlerdir. İki uçlu bozukluk hastalarında oksidatif stres belirteçlerinin incelendiği bir metaanalizde TBARS seviyeleri ve vücudun önemli serbest radikallerinden olan NO seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (5).

Diğer psikiyatrik bozukluklarda da oksidan artışını gösteren çalışmalar vardır. Kliniğimizde yapılan total oksidan seviyelerinin (TOS) incelendiği şizoaffektif bozukluk (115), semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastaları (83), erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (93) hastalarının değerlendirildiği çalışmaların hepsinde hasta gruplarında TOS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Herken ve arkadaşları (116) 36 major depresyon hastasının 8 haftalık antidepresan tedavisi öncesi ve sonrası NO ve XO serum seviyelerini değerlendirmişler ve tedavi öncesi NO ve XO seviyelerini hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek, tedavi sonrası ise anlamlı olarak düşük tespit etmişlerdir.

Literatürde genel olarak iki uçlu bozukluk hastalarında oksidan artışını destekleyen çalışmalar vardır. Bununla birlikte oksidanların azaldığını veya değişmediğini gösteren az sayıda da olsa çalışma mevcuttur. Andrezza ve arkadaşları (117) amfetamin ile maninin indüklendiği sıçan modellerinde artmış lipid peroksidasyonu ve TBARS seviyeleri gözlemiştir. Bu hayvan modellerine lityum ve valproat gibi duygudurum düzenleyicileri verildiğinde, hipokampal ve periferik lipid peroksidasyonunun önlendiği saptanmıştır. Aliyazıcıoğlu ve arkadaşlarının (118) lityum ve olanzapin kullanan iki uçlu bozukluk hastalarının oksidatif stres parametrelerini araştırdıkları bir çalışmada, TBARS seviyelerinin hem yalnızca lityum, hem de lityum ve olanzapini beraber kullanan hastalarda azaldığı görülmüştür.

Çalışmamızda iki uçlu bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre TAS düzeylerini yüksek olarak bulduk. Hasta grubunda saptadığımız bu yükseklik artan oksidan hasara karşı kompensatuar bir mekanizma olarak değerlendirilebilir.

İki uçlu bozukluk hastalarında oksidatif metabolizmanın araştırıldığı bir çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TAS değerleri saptanmıştır (108). Kuloğlu ve arkadaşlarının (109) antioksidan enzim aktivitelerini değerlendirdiği bir çalışmada iki uçlu bozukluk hasta grubunda kontrollere göre SOD enzim aktivitesinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Andrezza ve arkadaşları (114) hastalığın hem erken hem de geç evresinde antioksidan enzim seviyelerini incelemişler ve hastalığın geç evresinde glutatyon redüktaz (GR) ve GST seviyelerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada GSH-Px seviyeleri açısından iki hasta grubu arasında fark gözlenmemiştir.

Literatürde iki uçlu bozukluk hastalarında antioksidan artışını destekleyen çalışmalar olduğu gibi antioksidan seviyelerinde azalma olduğunu ya da değişmediğini gösteren çalışmalar da vardır. Özcan ve arkadaşları (110) tedavi öncesi ve sonrası değerlendirdikleri iki uçlu bozukluk hastalarında, her iki grupta kontrollere göre CAT aktivitesinde azalma, tedavi öncesi değerlendirilen grupta ise hem tedavi sonrası değerlendirilen gruba hem de kontrollere göre GSH-Px aktivitesinde azalma saptamışlardır. Rafa ve arkadaşları (119) iki uçlu bozukluk ve şizofreni hastalarını vücudun en önemli antioksidanlarından bir olan GSH seviyeleri ve antioksidan enzim aktiviteleri açısından değerlendirmiş, hem iki uçlu bozukluk hem de şizofreni hasta grubunda kontrollere göre GST ve GR seviyelerinde azalma saptanmışlar ve iki uçlu bozukluk hasta grubunda kontrol grubuna göre serum CAT aktivitesini düşük bulunmuşlardır. Antioksidan seviyelerinde azalma postmortem beyin çalışmalarında da gösterilmiştir. Gawryluk ve arkadaşları (120) iki uçlu bozukluk, şizofreni ve major depresyon hastalarının post-mortem prefrontal korteks örneklerinde GSH seviyelerini araştırmış ve her kontrollerle kıyaslandığında indirgenmiş, oksitlenmiş ve total GSH seviyelerinin hasta gruplarında daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. Ranjekar ve arkadaşlarının (111) araştırmalarında SOD ve CAT seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmıştır. Bununla beraber antioksidan savunma sisteminin önemli enzimlerinden olan GSH-Px aktivitelerinin hasta gruplarında değişmediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (109, 111, 120).

Kliniğimizde yapılan erişkin DEHB hastalarında total antioksidan seviyelerinin incelendiği çalışmada TAS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, şizoaffektif bozukluğu olan ve semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizofreni

hastalarının değerlendirildikleri çalışmalarda ise TAS düzeyleri açısından hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık belirlenmemiştir (83, 93,115).

Bu farklı ve çelişen verilerin, oksidatif stres ve oksidatif hücre hasarını etkileyen etnik orjin farklılıkları, yaşam tarzı, diyet özellikleri ve kullanılan tedavi farklılıklarından kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (111).

Çalışmamızda iki uçlu bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere göre OSİ düzeylerini yüksek olarak bulduk. Literatürde iki uçlu bozukluk hastalarında oksidan metabolizmayı inceleyen çalışmalar içerisinde OSİ düzeyi az miktarda çalışmada araştırılmıştır ve bu çalışmaların genelinde OSİ düzeyi bizim çalışmamızla uyumlu olarak iki uçlu bozukluk hastalarında kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (108).

Kliniğimizde yapılan iki uçlu bozukluk, erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, şizoaffektif bozukluk, semptomatik remisyonunda olan ve olmayan şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın araştırıldığı çalışmalarda hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek OSİ değerleri saptanmıştır (83, 93, 108,115).

5.2. İki Uçlu Bozukluk Aktif ve Ötimik Dönem Hastalarında Oksidatif Stres

Çalışmamızda iki uçlu bozukluk hastaları aktif ve ötimik dönemde olanlar olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Aktif dönemde olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TAS, TOS ve OSİ değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Psikotik özellikli olan ve olmayan manilerin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ve TOS değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada, hasta grubunda TOS değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (121). Savaş ve arkadaşları (122) iki uçlu bozukluk manik dönemdeki hastaların NO ve adrenomedüllin düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek olarak bulmuşlar ve iki uçlu bozukluğun patofizyolojisinde NO ve adrenomedüllinin rolünün olabileceğine işaret etmişlerdir. Bu bulgular Yanık ve arkadaşlarının (123) arginin-NO yolağının iki uçlu bozukluğun patogenezi ile ilişkili olabileceğini ifade etmesi ile desteklenmiştir. İki uçlu bozukluk depresif dönemdeki hastalarda tedavi öncesi ve sonrası NO seviyeleri incelenmiş ve tedavi öncesi yüksek saptanan NO düzeylerinin tedavi sonrası azalarak sağlıklı kontrollerle aynı seviyeye geldiği belirlenmiştir.(124, 125). Gergerlioğlu ve arkadaşları (98) iki uçlu bozukluk manik dönemdeki hastalarda 30 günlük tedavi öncesi ve sonrası NO seviyelerini değerlendirmiş ve kontrol grubuna göre NO seviyelerinde tedavi öncesi ve sonrası yükseklik saptamakla beraber 1. ve 30. gün NO seviyeleri arasında fark saptamamışlardır. Kunz ve arkadaşları (126) 131 hastadan oluşan, iki uçlu bozukluk ve şizofreni hastalarının beraber değerlendirildiği bir çalışmada TBARS düzeylerini şizofreni ve iki uçlu bozukluk aktif

dönemdeki hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuş ve özellikle manik dönemde lipid peroksidasyonunun arttığına dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalarda manik dönemde TBARS düzeylerinin arttığı saptanmış ve tedavi ile duygudurum düzenlenmesi sonrası TBARS düzeylerinde anlamlı düşüşlerin olduğu gösterilmiştir (11, 127). Andrezza ve arkadaşlarının (128) yaptıkları bir çalışmada ise TBARS seviyelerinin hastalık fazlarından bağımsız olarak arttığı belirtilmiştir.

Literatürde genel olarak iki uçlu bozukluk hastalarında oksidanların artışını destekleyen çalışmalar olmakla beraber Sağlam Aykut ve arkadaşlarının (129) yaptığı bir çalışmada mani hastalarında NO seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bununla beraber aynı çalışmada NO'nun sistem içi baskılayıcısı olan asimetrik dimetil arginin seviyeleri incelenmiş ve hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiş ve bulguların hastalık patogenezeine katkısı olabileceği ifade edilmiştir.

Çalışmamızda TAS düzeyleri aktif dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik oksidatif strese karşı telafi edici bir yanıt olabilir. Literatürde bizim çalışmamızı destekleyen araştırmalar vardır (108).

Psikotik özellikli olan ve olmayan manilerin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ve TAS değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada, hasta grubunda TAS değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (121). Kunz ve arkadaşlarının (126) yaptıkları bir çalışmada aktif dönemde olan hastaların SOD aktiviteleri değerlendirilmiş, manik ve depresif hastalarda kontrollere göre artmış SOD aktivitesi saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Machado-Vieira ve arkadaşlarının (11) yaptıkları bir çalışmada ilk kez manik dönem geçiren hastalar incelenmiş ve tedavi almayan bu manik hastaların SOD ve CAT enzim aktiviteleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Buradan yola çıkılarak ilk manik dönemde artmış oksidatif stres ve antioksidan savunma sisteminin aktivasyonundan bahsedilebileceği ifade edilmiştir (11). Andrezza ve arkadaşları (128) aktif ve ötimik dönemde olan 84 hastada serum SOD aktivitesini sağlıklı kontrol grubuna kıyasla manik ve depresif dönemdeki hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Frey ve arkadaşları (127) monozigot ikiz olan manik dönem hastalarını sağlıklı kontrolle karşılaştırmışlar ve SOD aktivite düzeylerini hastalarda daha yüksek saptamışlar. Bu veriler çalışmamızı desteklemekte ancak iki uçlu bozukluk hastalarında aktif dönemde antioksidanların azaldığını veya değişmediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Andrezza ve arkadaşları (128) iki uçlu bozukluk manik dönemdeki hastalarda kontrol grubuna kıyasla CAT aktivitesinde azalma saptarken depresif dönemdeki hastalarda anlamlı farklılık saptamamışlardır. Aynı çalışmada GSH-Px aktivitelerinde de aktif dönem

hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gergerlioğlu ve arkadaşları (98) iki uçlu bozukluk manik dönemdeki hastalarda 30 günlük tedavi öncesi ve sonrası SOD aktivitelerini ölçmüşler ve tedavinin 1. ve 30. gününde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Bununla beraber aynı çalışmada SOD aktivitesi ile geçirilmiş manik dönem sayıları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda TAS ile geçirilmiş atak sayıları arasında herhangi bir korelasyon saptamamıştır. Selek S ve arkadaşları (124) depresif dönemdeki iki uçlu bozukluk hastalarında 1 aylık tedavi öncesi ve sonrası SOD aktivitelerini incelemişler ve tedavinin 1. gününde kontrol grubuna kıyasla düşük olarak saptanan SOD aktivitesinin tedavinin 30. gününde yükseldiğini ancak kontrol grubunun seviyesine ulaşamadığını tespit etmişlerdir.

Yukarıdaki bilgiler çerçevesinde, yapılan tedaviler ile oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmalarında değişiklikler olduğunu görmekteyiz. Çalışmamızda hastalar mevcut tedavilerine devam etmekteydiler ve kullanılan ilaçlar antipsikotik, duygudurum düzenleyiciler ve bunların kombinasyonu şeklinde sınıflandırıldığında oksidatif stres değerleri açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Bazı klinik çalışmalarda oksidan düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri ile duygudurum düzenleyiciler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres parametrelerinin arasında elde edilen çelişkili değerler kullanılan tedavilerin farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Frey ve arkadaşlarının (130) amfetaminle indükledikleriyle mani oluşturdukları sıçan modellerinde prefrontal korteks ve hipokampüste artan TBARS seviyelerine karşı lityum ve valproatın koruyucu etkilerinin olduğu ve bu etkinin beyin bölgelerine göre değişiklik gösterdiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada akut mani tedavisi sonrası prefrontal kortekste valproat tedavisi ile SOD aktivitelerinde artış, hipokampüste lityum ile SOD aktivitelerinde azalma ve hem lityum hem de valproat ile sürdürüm tedavisi sonrası prefrontal kortekste SOD aktivitelerinde azalma, valproat ile hipokampüste SOD aktivitelerinde artış gösterilmiş. Lityum tedavisi ile lipid peroksidasyonunun önlendiği başka çalışmalarla da desteklenmiştir (117, 131). Jornada ve arkadaşları (132) oubain ile mani oluşturulan hayvan modellerinde lityum ve valproatın artan TBARS ve PCC seviyelerini geriye döndürebildiklerini gözlemlemiştir. Bununla beraber aynı çalışmada prefrontal korteks ve hipokampüste artan SOD aktivitesi akut mani tedavisi sonrasında lityum ve valproat ile azalmış, sürdürüm tedavisi sonrasında ise prefrontal kortekste SOD aktivitesinde azalma olmakla beraber hipokampüsteki enzim aktivitesinde değişiklik olmamıştır. Azalan CAT aktivitesi ise lityum ve valproat tedavisi ile geri dönmüştür. Lityum ve valproat ile kronik tedavi sonrasında sıçan serebral kortikal hücrelerinde artmış GSH seviyeleri gösterilmiş ve GSH'nin lityum ve valproatın nöroprotektif

etkilerinden sorumlu tutulabileceğine dikkat çekilmiştir (133). Bu çalışmayı Shao ve arkadaşları (134) kronik lityum tedavisi ile GST isoenzim messenger ribonükleik asit (mRNA) seviyelerinin arttığını göstererek ve GST'nin oksidatif stres ve hücre toksisitesine karşı önemli bir rolü olduğunu altını çizerek desteklemiştir. Gawryluk ve arkadaşlarının (135) yaptıkları bir çalışmada iki uçlu bozukluk hastalarının postmortem prefrontal korteks örneklerinde, ölüm sırasında duygudurum düzenleyici almakta olan hastalarla kontrol grubu arasında GST Mu isoenzim seviyeleri açısından fark saptanmazken, duygudurum düzenleyici almayan hasta grubunda kontrol grubuna göre GST Mu isoenzim seviyeleri daha düşük saptanmıştır. Bakare ve arkadaşları (136) GST-M1 protein seviyeleri ve GST enzim aktivitelerinin kronik lamotrijin tedavisi ile arttığını saptamışlardır.

Yapılan bazı çalışmalar oksidan düzeyleri ve antioksidan enzim seviyeleri ile duygudurum düzenleyiciler arasında ilişki olduğu gibi antipsikotiklerle de ilişki olduğunu göstermiştir. Antipsikotik kullanımı ile oksidatif parametrelerin incelendiği bazı çalışmalarda birinci kuşak antipsikotiklerin (BKA) oksidanları artırdığı ve antioksidanları azalttığı, ikinci kuşak antipsikotiklerin (İKA) ise buna zıt olarak oksidanları azalttığı ve antioksidanları artırdığı saptanmıştır. İKA'lerden olanzapinin antioksidan enzim seviyelerini artırdığı ve oksidatif strese karşı nöron koruyucu etkisinin olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir (136, 137, 138). Singh ve arkadaşları (139) haloperidol kullanan şizofreni hastalarında olanzapin kullananlara kıyasla anlamlı yüksek TBARS seviyeleri ve anlamlı düşük SOD aktivitesi saptamışlardır. Parikh ve arkadaşları (140) yaptıkları çalışmada haloperidol kullanımı ile sıçan beyinde, MnSOD, ZnCuSOD ve KAT aktivitelerinde anlamlı azalmaya paralel olarak lipid peroksidasyon belirteci olan hidroksialkenal seviyelerinde artışın olduğunu göstermişlerdir. Kurt ve arkadaşları (141) 8 haftalık klozapin, olanzapin ve ketiapin kullanımı sonucunda plazmada önemli bir antioksidan olan ürik asit düzeylerinin anlamlı artış olduğunu belirlemişlerdir. Stojković ve arkadaşlarının (142) fensiklidinle şizofreni oluşturdukları hayvan modellerinde İKA'lerden biri olan risperidon tedavisi ile fensiklidin nedeni ile artan lipid peroksidasyonunun azaldığı, azalan GSH seviyelerinin ve GSH-Px ve GR aktivitelerinin arttığı gösterilmiştir. Kropp ve arkadaşları (143) MDA seviyelerinin İKA alan hastalarda BKA alan hasta grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır.

Yukarıdaki çalışmaların aksine İKA'ların oksidanları artırdığı ve antioksidanları azalttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bazı hayvan çalışmalarında klozapin ve haloperidol kullanımı ile sıçan beyinde oksidatif hasarın indüklendiği bildirilmiştir (144, 145). Zhang ve arkadaşlarının (146) şizofreni hastaları ile yaptıkları bir çalışmada hem risperidon hem de haloperidol tedavisinin hastalarda yüksek olan SOD aktivitelerini azalttığı,

yüksek olan NO seviyelerinin ise tedavi ile azalmadığı saptanmıştır. Bu veriler çerçevesinde aynı çalışmada bazı serbest radikallerin şizofreni hastalarında antipsikotik cevabı engelleyebileceği sonucuna varılmıştır. Pillai ve arkadaşlarının (147) ratlarda yaptıkları bir çalışmada ziprasidon, risperidon ve klorpromazin tedavisinin 180. gününün sonunda hidroksialkenal seviyelerinde artış görülürken olanzapin verilen grupta görülmemiştir. Stojković ve arkadaşları (142) kronik risperidon tedavisi ile SOD aktivitelerinin azaldığını bildirmiştir.

BKA ve İKA kullanımı ile oksidatif parametreler arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Parikh ve arkadaşları (140) risperidon, olanzapin ve klozapin kullanımının antioksidan enzim aktiviteleri ve hidroksialkenal seviyelerinde değişiklik oluşturmadığını belirtmiştir. Pillai ve arkadaşları (147) ise ratlarda ziprasidon, olanzapin, risperidonun 90 gün kullanımı sonunda hidroksialkenal seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Aynı çalışmada haloperidol kullanımı ile 90 ve 180. günlerde GSH-Px aktivitesinde de değişiklik tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda OSİ düzeylerini aktif dönemdeki hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Nitekim psikotik özellikli olan ve olmayan manilerin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı ve OSİ değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada da, hasta grubunda OSİ değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (121).

Ötimik dönemde olan hastaları kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda TAS, TOS ve OSİ değerlerini anlamlı olarak yüksek bulduk. Ötimik dönemde olan 94 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların TAS, TOS, OSİ değerleri kontrollerden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (148). Andreazza AC ve arkadaşlarının (128) ötimik hastalarda antioksidan enzim seviyelerini araştırdıkları bir çalışmada GSH-Px aktivitesinin hastalarda konrollere göre artmış olduğu saptanırken, SOD aktivitesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Savaş ve arkadaşlarının (149) yaptıkları bir çalışmada ötimik dönemdeki hastaların serum NO seviyeleri kontrollerden anlamlı olarak yüksek saptanırken, SOD aktivitelerinin de kontrollere göre artmış olduğu gösterilmiştir. Savaş ve arkadaşları (150) ötimik hastalarda serum XO ve MDA düzeylerinin kontrollerden anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Can ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (151) ötimik dönemde olan hastalarda serum MDA seviyeleri kontrollere kıyasla yüksek saptanırken, SOD aktiviteleri ise hastalarda belirgin olarak azalmış bulunmuştur. Bu veriler bize hastalarda ötimik dönemde de oksidatif dengenin bozulduğunu ve buna reaktif olarak antioksidan sistem aktivitelerinde artışın olabildiğini göstermektedir.

Çalışmamızda aktif ve ötimik dönemdeki hastaları TAS, TOS, OSİ açısından karşılaştırdığımızda iki grup arasında TOS ve OSİ açısından anlamlı fark saptamazken, aktif olan grubun TAS düzeylerini ötimik olan gruptan anlamlı olarak yüksek saptadık. Kunz ve arkadaşlarının (125) yaptıkları bir çalışmada manik ve depresif dönemdeki ikiüçlü bozukluk hastaları ötimik dönemdeki hastalarla SOD aktivitesi yönünden karşılaştırılmış ve aktif dönemdeki hastalarda serum SOD aktivitesi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada antioksidan enzim aktivitelerindeki bu artışın oksidatif savunma mekanizmalarındaki bozulmaya karşı reaktif arttığı yönünde değerlendirilmiştir. Kapczinski ve arkadaşlarının (152) yaptıkları bir çalışmada ise manik dönemde hastalarda ötimik dönemde olanlara göre daha yüksek TBARS ve PCC seviyeleri bulmuşlardır. Selek ve arkadaşlarının (153) yaptıkları bir çalışmada iki uçlu bozuklukta oksidatif hasara neden olduğu düşünülen ve henüz tam keşfedilmemiş bir enzim olan prolidaz enziminin aktivitesi değerlendirilmiş, aktif ve ötimik dönemde olan hastalar bir grup olarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte, manik, depresif ve ötimik dönem hasta grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yukarıdaki çalışmaların ve bizim çalışmamızın verileri ışığında iki uçlu bozuklukta hastalığın hem aktif dönemi hem de ötimik döneminde oksidatif metabolizmanın bozulduğunu ve antioksidan savunma mekanizmaları ile bu bozukluğun telafi edilmeye çalışıldığından bahsedebiliriz.

Çalışmamızda TOS ve 8-OHdG, OSİ ve 8-OHdG düzeyleri arasında zayıf orta derecede pozitif korelasyon vardı. Bu verilerden yola çıkarak iki uçlu bozuklukta var olduğu yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da gösterilen oksidatif stresteki artışın DNA hasarı gibi önemli etkilerinin olduğu ve böylece iki uçlu bozukluk fizyopatolojisinde rolü olabileceği fikrine varılabilir.

Çalışmamızda hastaların geçirilmiş atak sayıları ile TAS, TOS ve OSİ arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Ötimik dönem hastaları ile yapılan bir çalışmada TAS ile geçirilmiş toplam atak sayıları arasında negatif korelasyon saptanmıştır (148). Gergerlioglu ve arkadaşları (98) SOD aktivitesi ile önceki manik atak sayıları arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Savaş ve arkadaşları (149) ise geçirilmiş manik dönemlerin sayısı ile NO seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterirken, SOD aktivitesi arasında herhangi bir korelasyon göstermemişlerdir.

5.3. İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Oksidatif DNA Hasarının Bir Göstergesi Olan 8-OHdG

Çalışmamızda aktif ve ötimik dönemde olan hastalar bir grup olarak sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu kontrol grubu ile 8-OHdG açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı yükseklik bulunmuştur. Aktif ve ötimik dönemde olan hastalar ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 8-OHdG düzeylerini her iki hasta grubunda kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aktif ve ötimik dönemde olan hasta grupları ise birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında 8-OHdG açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Bulduğumuz veriler ışığında iki uçlu bozukluğun DNA hasarına yol açtığını bununla beraber hastalık belirtilerinin yatışması halinde bile DNA hasarının geri dönmediğini, hastalığın vücuda verdiği zararların devam ettiğini söyleyebiliriz.

Beyin hücreleri vücudun toplam oksijenin yaklaşık %20'sini tükettiği için oksidatif hasara karşı vücuttaki diğer hücrelerden daha duyarlıdır (154). Andrezza ve arkadaşları (128) iki uçlu bozukluk depresif, manik ve ötimik dönemdeki hastalarda yaptığı ve serum protein S100B, TBARS, SOD, GSH-Px ve CAT aktivitelerini incelediği bir çalışmada depresif ve manik dönem hastalarında astrositlerde üretilen ve beyin hasarının bir göstergesi olduğu düşünülen serum S100B düzeylerini yüksek olarak tespit ederken ötimik hastalarda yüksek olmadığını belirlemiştir. Frey ve arkadaşlarının çalışmalarında (127) monozigot ikiz olan manik dönem hastalarında DNA hasarı olduğu ve 6 haftalık tedavi ile duygudurum stabilizasyonu sonrasında tedavi öncesinde saptanan DNA hasarının değişmeden devam ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada DNA hasarı Commet assay (CA) yöntemi olarak adlandırılan tek hücre jel elektroforez tekniği ile ölçülmüştür. Andrezza ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında (155) DNA hasarı Commet assay yöntemi ile çalışılmış ve ikiuçlu bozukluk hastalarında kontrollere göre artmış DNA hasarı gösterilmiştir. Aynı çalışmada gösterilen bu DNA hasarının manik ve depresif semptomların şiddeti ile korele olduğu; kullanılan ilaçların, intihar girişimlerinin, hastalığın tanısı konulmamış yılların ve önceki hastane yatışlarının sayısı ve hastalık süresinin uzunluğu ile korele olmadığı bildirilmiştir. Jornada ve arkadaşları (156) yaptıkları hayvan çalışmasında intraserebroventriküler oubain enjeksiyonu ile mani oluşturdukları sıçanlarda artmış DNA hasarı bildirmişlerdir. Buttner ve arkadaşlarının (157) yaptıkları postmortem bir çalışmada iki uçlu bozukluğu olan hastalar kontrollerle kıyaslandığında anterior singulat kortekste non GABAerjik nöronlarda DNA fragmentasyonunun arttığı gösterilmiştir. Che ve arkadaşları (154) iki uçlu bozukluk, şizofreni ve major depresyon hastaların postmortem hipokampus örneklerinde RNA hasar belirteci olarak 8-OHG, DNA hasar belirteci olarak 8-OHdG düzeylerini immünohistokimyasal

yöntemlerle göstermişler ve bu 3 hastalıkta da hipokampusün CA1, CA3 ve dentat gyrus bölgelerinde nükleik asitlerin oksidatif hasarının arttığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada RNA'ya yönelik oksidatif hasarın DNA'ya yönelik oksidatif hasardan daha fazla olduğu belirlenmiştir. Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalardan birinde hipokampüste 8-OHdG düzeylerinin psikiyatrik hastalığı olmayan kontrollere göre 10 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (158). Nunomura ve arkadaşları (159) Alzheimer tipi demans hastalarının postmortem beyin dokusunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek 8-OHdG seviyeleri bildirmişlerdir. Forlenza ve arkadaşları (160) major depresyon hastalarında 8-OHdG seviyelerini kontrollere göre anlamlı yüksek olarak bulmuş. Ayrıca aynı çalışmada rekürren depresif atak geçirenlerde, tek epizod atak geçirenlere göre oksidatif DNA hasarı daha fazla olarak saptanmış. Travma sonrası stres bozukluğu hastalarında üriner 8-OHdG düzeyleri ölçülmüş ve kontrollerden anlamlı farklılık saptanmamış (161). Ming ve arkadaşlarının (162) yaptıkları bir çalışmada otizm hastalarının üriner 8-OHdG düzeyleri sağlıklı kotrollerle karşılaştırılmış, 8-OHdG seviyeleri hasta grubunda yükselme eğiliminde olmasına rağmen arada anlamlı farklılık saptanmamış. Postmortem beyin dokusunun incelendiği başka bir çalışmada otizm hastalarında daha yüksek 8-OHdG seviyeleri saptanmakla beraber kontrollere kıyasla arada anlamlı farklılık bulunmamıştır (163). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda 8-OHdG ve MDA düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunmuş (164). Alkol bağımlılarında sağlıklı kontrollere göre 8-OHdG ve MDA seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Aynı çalışmada 8-OHdG ve MDA düzeylerinin alkol yoksunluk şiddeti ile anlamlı korelasyon gösterirken, 1 haftalık detoksifikasyon dönemi sonrası MDA seviyelerinin azaldığı, 8-OHdG seviyelerinin ise kontrollerden anlamlı olarak yüksek olmaya devam ettiği belirlenmiş (165).

5.4. İki Uçlu Bozuklukta Antioksidan Tedaviler

İki uçlu bozuklukta oksidatif stresin hastalığın patofizyolojisindeki yerinin ve oksidatif metabolizma dengesindeki bozulmanın yapılan çalışmalarla kanıtlarının artması, antioksidan tedavileri ve oksidatif metabolizmadaki değişiklikleri düzeltmeye yönelik yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Bu konuda çalışılan ve üzerinde en çok durulan omega 3 ve N-asetilsisteinin (NAC) ekleme tedavileridir.

Son yıllarda psikiyatik bozukluklarda NAC kullanımı ile ilgili veriler giderek artmaktadır. Obsesif kompulsif bozukluk, trikotillomani, patolojik kumar oynama ve şizofreni hastalarında da tedavi edici etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (166–169).

Son zamanlarda dikkatleri üzerine çeken NAC antioksidan özellikleri olan ve özellikle parasetamol intoksikasyonunda ve mukolitik olarak kullanılan bir kimyasaldır (170). Bu etkilerinin yanında pek çok çalışma NAC'nın beyinde eksilmiş olan GSH'ı indüklediğini bildirmektedir. GSH hücrelerde oksidatif dengeyi sağlayan, onları reaktif oksijen ve nitrojen türlerinden arındıran, primer antioksidan moleküldür. NAC, GSH seviyelerini iyileştirmek için antiinflamatuvar mekanizmaları düzenler ve glutamaterjik ve dopaminerjik nörotransmisyon üzerine direk etkiler oluşturur (170). Özellikle son zamanlarda iki uçlu bozuklukta sistemik inflamasyonun hastalık patofizyolojisi ile ilişkisinin tanımlanması nedeni ile inflamatuvar düzenleyici etkileri NAC'nin duygudurum stabilize edici etkileri için önemli olabilir (170). Oral olarak alınan GSH karaciğer ve barsaklarda hızlıca hidrolize uğradığından GSH seviyelerini yeterince düzeltemez ancak oral olarak alınan NAC plazma sistein seviyelerini ve sonucunda plazma glutatyon seviyelerini artırır (171).

Berk ve arkadaşlarının (172) yaptıkları plasebo kontrollü çift kör çalışmada 75 ikiuçlu bozukluk hastasına 2 gr/gün 24 hafta boyunca NAC tedavisi uygulanmış ve 24 haftanın sonunda Montgomery ve Asperg depresyon derecelendirme ölçeği skorlarında anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Aynı çalışmada NAC'nin etkilerinin 8. haftada ortaya çıktığının ve tedavinin kesilmesi ile iyileşmenin kısa bir süre sonra kaybolduğunun bildirilmesi dikkat çekicidir. Magalhães ve arkadaşlarının (173) iki uçlu bozukluk depresif dönem hastalarında ekleme tedavisi olarak NAC kullandıkları bir çalışmada NAC alan grupta depresif semptom şiddeti, fonksiyonellik ve yaşam kalitesi açısından anlamlı iyileşmenin gözlemlendiği bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada iki uçlu bozukluk depresif dönem hastalarında ekleme tedavisi olarak anlamlı iyileşmenin sağlandığı bildirilmiştir (174). Berk ve arkadaşları (175) iki uçlu bozukluk hastalarında plasebo kontrollü çift kör çalışmalarında 2 gr/gün ekleme sürdürüm tedavisi olarak NAC kullanımının sonuçlarını değerlendirmişler ve gruplar arasında yinelemeler, klinik fonksiyonellik ve yaşam kalitesi açısından fark saptamamışlardır.

Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada iki uçlu bozukluk hastalarından omega 3 yağ asidi verilen grupta iyileşmenin ve remisyon süresinin anlamlı olarak yüksek olduğu, hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir (176). Yapılan bir meta analizde iki uçlu bozukluk hastalarında ekleme tedavisinde kullanılan omega 3 yağ asitlerinin depresif semptomları iyileştirmede etkili olduğu bununla beraber manik dönemde önerilmediği belirtilmiştir (177).

Mitokondriyal modölatörlerin iki uçlu bozukluğun patofizyolojisi ile ilgili olduğu bildirilen bir çalışmada bu ajanların mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve beyin enerji metabolizmasındaki değişiklikleri hedefi olarak aldığı bildirilmiştir. Tedavi için aday olabilecek moleküller NAC, asetil-L-karnitin, S-adenozilmetionin, koenzimQ10, alfalipoikasıit, kreatin monohidrat ve melatonin olduğu belirtilmektedir (178).

Bahsedilen bu tedaviler henüz ikiuçlu bozukluk tedavi algoritmalarında yer almamaktadır. Ancak bu ekleme tedavilerinden hastaların fayda gördüğünü bildiren çalışmaların ışığında iki uçlu bozukluk etyopatogeneğinde oksidatif stresin rolüne dikkat çekilmekte ve yeni tedavi hedefleri öngörülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kliniğimizde yapılan bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. İki uçlu bozuklukta TOS, OSİ ve oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olan 8-OHdG artmıştır.
2. İki uçlu bozuklukta TAS da kompensatuvar yanıt olarak (reaktif olarak) artmıştır.
3. İki uçlu bozuklukta oksidatif stres artmıştır ve buna bağlı olarak oksidatif denge bozulmuştur.
4. İki uçlu bozuklukta aktif dönem ve ötimik dönem hastaları arasında TOS, OSİ ve 8-OHdG açısından anlamlı fark yoktur.
5. İki uçlu bozukluk aktif dönem hastalarında TAS, ötimik dönem hastalarına göre yüksektir.
6. İki uçlu bozukluk hastalarında TOS ve 8-OHdG düzeyleri arasında zayıf orta derecede pozitif korelasyon vardır.
7. İki uçlu bozukluk hastalarında OSİ ve 8-OHdG düzeyleri arasında zayıf orta derecede pozitif korelasyon vardır.
8. İki uçlu bozukluk hastalarında geçirilmiş atak sayıları ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG düzeyleri arasında anlamlı herhangi bir korelasyon yoktur.
9. Oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının düzeylerinin daha iyi anlaşılabilmesi için geniş hasta gruplarında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Erdal ışık, Ender Taner, Umut Işıık. Güncel Klinik Psikiyatri. 2. baskı Ankara 2008; 155- 171.
2. Savaş HA. İki uçlu bozuklukta genetik polimorfizm çalışmaları. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi. 2004;12(2):39–48
3. David A. Cousins, Heinz Grunze. Interpreting Magnetic Resonance Imaging Findings in Bipolar Disorder. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2012;18:201–207.
4. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in anationally representative sample of U.S. workers. American Journal of Psychiatry. 2006;163:1561–1568.
5. Andrezza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. Journal of Affective Disorders.2008;111:135-144.
6. Halliwell B. Free radicals and antioxidants – quo vadis? Trends in Pharmacological Sciences. 2011;32(3):125-30.
7. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroğlu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. FASEB J. 2003;17:1195-14
8. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. BioEssays. 2004;26(5):533-42.
9. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. Clinical Chemistry. 1991;37(11):1932-7.
10. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. Journal of Environmental Science and Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2009;27(2):120-139.
11. Machado-Vieira R, Andrezza AC, Viale CI, Zanatto V, Creser Jr V, Vargas RS et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: A possible role for lithium antioxidant effects. Neuroscience Letters.

- 2007;421:33–36.
12. Erdal Işık, Tayfun Uzbay. Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Ankara 2008;207-246.
 13. Angst J , Sellaro R. Historical Perspectives and Natural History of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*.2000;48.445– 457.
 14. Akiskal HS. The milder spectrum of bipolar disorders: diagnostic, characterologic and pharmacologic aspects. *Psychiatric Annals*.1987;17:33–37.
 15. Hagop S, Akiskal HS. Duygudurum Bozuklukları. Sadock BJ, Sadock VA (eds). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Volum II, (8th ed) (çev. ed. H Aydın, A Bozkurt). Günes Kitabevi, Ankara. 2007;1559-1717.
 16. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller HJ , Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*.2000;59:5–30.
 17. Angst J , Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *Journal of Affective Disorders*. 2001;67:3–19.
 18. Savaş HA, Coşkun A, Arkonaç O. Disforik Mani ve Karışık Mani. (Bir gözden geçirme). *Düşünen Adam*. 1994;7(3):37-45.
 19. Kraepelin E: Manic-depressive insanity and paranoia. Edin-burg, (İngilizceye tercümesinden), 1921.
 20. Goodwin FK, Jamison KR. Manic- Depressive İllness. New York: Oxford University, 1990.
 21. A Özerdem. İki Uçlu Bozukluğun Etiyopatogenezinde Çağdaş Anlayışımız: Klinikten Moleküler Düzeye Sistematik Bir Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri*. 2007;3(29):11-18.
 22. Bonnin CM, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Franco C, Pacchiarotti I , Vieta E. Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Actas Espanolas de Psiquiatria*. 2010;38(4):223–8.

23. Özcan S, Abay E. Bipolar bozukluğun genetiği. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2004;5:163–178.
24. Arısoy Ö. , Oral T. Bipolar Bozuklukla İlgili Genetik Araştırmalar: Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2009;20(3):282–293.
25. Meier W. Common risk genes for affective and schizophrenic psychoses. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*.2008;258(2):37–40.
26. Meier W, Höfgen B, Zobel A,Rietschel M. Genetic models of schizophrenia and bipolar disorder. Overlapping inheritance or discrete genotypes? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2005;255:159–166.
27. Coşkun A, Savaş HA, Tamar D, Arkonaç O, Erkoç Ş, Güveli M. İki Uçlu Mizaç Bozukluğu Hastalarında Yaşam Olayları. *Düşünen Adam*. 1995;8(1):48-51.
28. Çakır S. , Özerdem A. . İki Uçlu Bozuklukta Psikoterapötik ve Psikososyal Sağaltımlar: Sistematik Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2010; 21(2):143-154.
29. Merikangas et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2007;64(5): 543–552.
30. Benazzi F. Bipolar II disorder : epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2007;21(9):727-40.
31. Amerikan Psikiyatri Birliği: Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı Birinci Baskı (Çev. Edit. ET Oral). Türkiye, Sigma Publishing. 2007:33-49.
32. Toprak E. , Yavuz B. İki Uçlu Mizaç Bozukluğu Hastalarında Anksiyete Bozukluğu Ek hastalığı ve Yaşam Kalitesi. *Journal of Mood Disorders*. 2011;1(2):55-62.
33. Tamam L. Bipolar Bozukluk İle Anksiyete Bozukluğu Birlikteliği: Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2007; 18(1):59–71.
34. Altındag A, Yanik M, Nebioglu M. Comorbidity of anxiety disorders in bipolar I patients: prevalence and clinical correlates. *Israel Journal of Psychiatry & Related Sciences*. 2006;43:10-15.

35. S.L. McElroy et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(3):420.
36. Erol A. Yeme Bozuklukları ve İki Uçlu Mizaç Bozuklukları Ek Hastalığı. *Journal of Mood Disorders*. 2011;1(2):75–80.
37. S.L. McElroy et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2011; 128:191–19
38. Fan AH. , Hassel J. Bipolar disorder and comorbid personality psychopathology: a review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(11):1794-803.
39. George EL, Miklowitz DJ, Richards JA, Simoneau TL, Taylor DO. The comorbidity of bipolar disorder and axis II personality disorders: prevalence and clinical correlates. *Bipolar Disorders*. 2003; 5: 115–122.
40. Ünal A, Kulaoğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Tezcan E. Bipolar bozukluğa eşlik eden eksen I ve eksen II tanıları. *Türkiye’de psikiyatri*. 2007;9(1):18-25.
41. Altındağ A, Yanık M, Nebioğlu M. Comorbid personality disorders in subjects with bipolar I disorder. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2006;10(1):33-37.
42. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR) (Çev.E Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2007:489–526.
43. Coryell W, Keller M, Lavori P, Endicott J. Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. II. Mania. *Archives of General Psychiatry*. 1990;47:658–662.
44. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C. The epidemiology of DSM-III-R Bipolar I Disorder in a general population survey. *Psychological Medicine*. 1997;27:1079–1089.
45. Cansever A. , Özşahin A. Siklotimik Bozukluk. *Duygudurum Dizisi*. 2001;5:241-246.

46. McIntyre RS, Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. *Bipolar Disorders*. 2012;14 (2): 22–36.
47. McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Comprehensive Psychiatry*. 1995;36:187–194.
48. F. Cassidy et al. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *Journal of Affective Disorders*. 1998;50:187–201.
49. Stephen M. Stahl. Depresyon ve Bipolar Bozukluk. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi. Üçüncü Baskı.. Cambridge University Press. 2010:1-58.
50. Köroğlu E. , Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. (2. baskı), Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2007: 265–278.
51. Karamustafaloğlu N. , Tomruk B. , Alpay N. İki uçlu mizaç bozukluğunda cinsiyet farklılıkları ve tedaviye yansımaları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2004;5:28-36.
52. Oral ET. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı Birinci Baskı, Amerikan Psikiyatri Birliği, Türkiye, Sigma Publishing. 2007:463–79.
53. Ketter TA, Calabrese JR. Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63.146–151.
54. Calabrese JR, Keck PE, Mackfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *American journal of Psychiatry*. 2005;162:1351–1360.
55. Endicott J, Paulsson B, Gustafsson U, Schiöler H, Hassan M, Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: Improvements in quality of life and quality of sleep. *Journal of Affective Disorders*. 2008; 111:306–319.
56. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *Journal of Clinical Psychiatry*. 2010;71(2):150-62.

57. Awata S, Konno M, Kawashima R, Suzuki K, Sato T, Matsuoka H, et al. Changes in regional cerebral blood flow abnormalities in late-life depression following response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2002;56:31–40.
58. Tomruk B, Oral E. Elektrokonzulsif tedavinin klinik kullanımı: Bir gözden geçirme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2007;8:302–309.
59. Thirthalli J, Prasad MK, Gangadhar BN. Electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: A narrative review of literature. *Asian Journal of Psychiatry*. 2012;5: 11–17.
60. Bilgi MM., Eker Ç. , Gönül AS. İdame Elektrokonzulsif Tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2010;2(4):421–442.
61. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *Journal of Affective Disorders*. 2001;63:1–15.
62. Vırit O, Ayar D, Savaş HA, Yumru M, Selek S. Patients' and their relatives' attitudes towards electroconvulsive therapy in bipolar disorder. *Journal of ECT*. 2007;23(4):255–9.
63. Savaş HA, Ünal A, Vırit O. Treatment Adherence in Bipolar Disorder. *Journal of Mood Disorders*. 2011;1(3):95-102.
64. Oral T, Şahin Ş, Akman B, Verimli A. İki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda tedaviye uyum: 'Farz edelim ki, şeker hastasıyın.' demek yeterli mi? *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2002;3:212–222.
65. Vahip I, Kocadere M. İki uçlu bozuklukta sağaltıma uyum sorunları ve psikososyal girişimler. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2000;8:36–43.
66. Selek S. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi. 2007; 20-51.
67. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006;160:1-40.

68. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg.* 2004;15(1-2):91-96.
69. Wang JF, Azzam JE, Young LT. Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience.* 2003;116:485– 489.
70. See V, Loeffler JP Oxidative stress induces neuronal death by recruiting a protease and phosphatase-gated mechanism. *Journal of Biological Chemistry.* 2001; 276:35049 – 35059.
71. Gökpinar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal Antioksidanlar. *E.Ü. Su Ürünleri Dergisi.* 2006; 23 :85-89.
72. Al-Rawi NH. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2011; 8: 22.
73. Yagi K. Lipid peroxides and altered radicals in clinical medicine. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1994; 366:1–15.
74. Syriawansh NP, Bhutey AK, Nagdeote AN, Jadav AA, Manoorker GS. Study of lipid peroxide and lipid profile in diabetes mellitus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2006; 21: 126–130.
75. Nair U, Bartch H, Nair J. Lipid peroxidation- induced DNA damage in cancer prone inflammatory diseases: a review of published adduct types and levels in humans. *Free Radical Biology & Medicine.* 2007; 43: 1109–20.
76. Bulut M. İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulsif ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler. Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi. 2009; 22-51.
77. Koca, N. ve Karadeniz, F.. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği dergisi* 2003;16:32-37.
78. Diplock, A. Healty lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. *ILSI Europe concise monograph series, Belgium.* 1998:59 .
79. Ou B, Huang D, Hampsch-Woodil M, Flanagan JA, Deemer EK. Analysis of antioxidant activi-ties of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity

- (ORAC) and ferric reducing anti-oxidant power (FRAP) assays: A comparative study. *Journal of Agricultural Food Chemistry*. 2002;50(11);3122-3128.
80. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2009;7(2):61.
 81. Prabhulkar S, Li CZ. Assessment of oxidative DNA damage and repair at single cellular level via real-time monitoring of 8-OHdG biomarker. *Biosens Bioelectron*. 2010; 26(4):1743-1749
 82. Halliwell B , Auroma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters*. 1991; 281(1-2):9-19.
 83. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement1, 2. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002; 32(11):1102-1115.
 84. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage: Mechanisms, repair and disease. *Cancer Letters*. 2012; Article in press.
 85. Çöpoğlu ÜS. Semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının incelenmesi. Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi. 2012; 22-40.
 86. Harri M et al. Analysis of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in urine using high-performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2007; 853: 242–246.
 87. Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica Chimica Acta*. 2004;339:1 – 9.
 88. Atmaca E, Aksoy A. Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2009;20(2):79–83.
 89. Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in leukocyte DNA of spermatic vein as a biomarker of oxidative stress in patients with varicocele. *Journal of Urology*. 2004;172:1418-21.

90. Hu CW, Chao MR, Sie CH. Urinary analysis of 8-oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by isotope-dilution LC-MS/MS with automated solid-phase extraction: Study of 8-oxo-7,8-dihydroguanine stability. *Free Radical Biology & Medicine*. 2010; 48(1):89-97.
91. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *Journal of Affective Disorders*. 2012 ;143 (1-3):34-8
92. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(3):676-692.
93. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Current Neuropharmacology*. 2011;9(2):301-312.
94. Eker B, Aydın M, Kuşçu MK, Sungur MZ, Yalçın AS. Şizofreni Hastalarında Oksidatif Stres ve Serbest Radikal Hasarının Göstergesi Olarak İdrarda Malondialdehit Ölçümü. *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2012;25:64-8.
95. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoglu A, Savas HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *Journal of Psychiatric Research*. 2012;46(4):451-455
96. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Tunckol H. Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2004 ;254(4):231-5.
97. Puertas MC, Martínez-Martos JM, Cobo MP, Carrera MP, Mayas MD, Ramírez-Expósito MJ. Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Experimental Gerontology*. 2012;47(8):625-30.
98. Rose S, Melnyk S, Pavliv O, Bai S, Nick TG, Frye RE, James SJ. Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. *Translational Psychiatry* 2012;10:2-134.
99. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochemical Research*. 2010;35(9):1295-301.

100. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Progress in Neuro- Psychopharmacology & Biological Psychiatry* . 2007;31:697–702.
101. <http://tuikapp.tuik.gov.tr/adnksdagitapp/adnks.zul>. 2011 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçları. Erişim tarihi 06.02.2012.
102. Guy W. Clinical global impression. In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD 1976;218-221. 1976.
103. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1960;23:56-62.
104. Akdemir A, Türkçapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive Psychiatry*. 2001;2(2):161-165.
105. Young RC, Biggs JT, Ziegler and Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry*. 1978;133:429-435.
106. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(2):107-114.
107. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-119.
108. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005; 38(12):1103-1111.
109. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International journal of cardiology*. 2005; 100(1):61-64.
110. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(6):1070-1074.

111. Kuloğlu M., Üstündağ B., Atmaca M., Canatan H., Tezcan A.E., Cinkılınc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochemistry and Function*. 2002;20:171-175.
112. Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *International Clinical Psychopharmacol.* 2004;19(2):89-95.
113. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Research*. 2003;121:109–122.
114. Wang J-F, Shao L, Sun X, Young LT. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disorders*. 2009;11:523–529.
115. Magalhães PV, Jansen K, Pinheiro RT, Colpo GD, Motta LL, Klamt F et al. Peripheral oxidative damage in early-stage mood disorders: a nested population-based case-control study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012;15:1043–1050.
116. Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M, Walz JC, Bond DJ, Gonçalves CA, Young LT, Yatham LN. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2009;34(4):263-71
117. Bülbül F. Şizoaffektif bozuklukta oksidatif metabolizmanın karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Gaziantep Üniversitesi. 2008; 32-44.
118. Herken H, Gürel A, Selek S, Armutçu F, Özen ME, Bulut M et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archives of Medical Research*. 2007;38(2):247-52.
119. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Stertz L, Zanotto C, Ribeiro L et al. Effects of mood stabilizers on DNA damage in an animal model of mania. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2008;33(6):516-24.
120. Aliyazıcıoğlu R, Kural B, Çolak M, Karahan SC, Ayvaz S, Değer O. Treatment with lithium, alone or in combination with olanzapine, relieves oxidative stress but increases atherogenic lipids in bipolar disorder. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*.

2007;213(1):79-87.

121. Raffa M., Barhoumi S., Fatma A., Fendri C., Kerkeni A., Mechri A. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Progress in Neuro Psychopharmacology & Biological Psychiatry* .2012; 39: 371 –375.
122. Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011; 14:123–130.
123. Kalenderoglu A. Psikotik Özellikli Mani ve Psikotik Özellikli Olmayan Maninin Oksidatif Stres Açısından Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi. 2008; 44-53.
124. Savaş HA, Herken H, Yürekli M, Tutkun H, Zoroğlu SS, Özen ME et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;45(2):57-61.
125. Yanik M, Vural H, Tuhtun H, Zoroğlu SS, Savaş HA, Herken H et al. The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2004; 254:43– 47.
126. Selek S, Savaş HA, Gergerlioğlu HS, Bülbül F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *Journal of Affective Disorders*. 2008;107:89–94.
127. Özlü Ceylan N, Geyikli Çimenci İ, Kılınçaslan A, Bülbül F, Savaş HA. Alterations in Plasma Nitric Oxide Level and Arginase Activity During The Treatment of Bipolar Depressive Episode. *Journal of Mood Disorders*. 2011;1:1-6.
128. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Cereser KM, Gomes FA et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008; 32(7):1677-1681
129. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M et al. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: A twin-case report. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* .2007 ;31(1):283-5.

130. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, MV de Almeida L, Nardin P et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*. 2007;41(6):523–9.
131. Sağlam Aykut D, Tiryaki A, Özkorumak E, Karahan C. Nitric Oxide and Asymmetrical Dimethylarginine Levels in Acute Mania. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2012;22(1):10-6
132. Frey BN et al. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2006;31(5):326- 32.
133. Banerjee U, Dasgupta A, Kumar Rout J, Singh OP. Effects of lithium therapy on Na⁺– K⁺ -ATPase activity and lipid peroxidation in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2012; 37: 56–61.
134. Jornada KL at al. Lithium and valproate modulate antioxidant enzymes and prevent ouabain-induced oxidative damage in an animal model of mania. *Journal of Psychiatric Research*. 2011; 45:162-168.
135. Cui J., Shao L., Young LT., Wang JF. Role of glutathione in neuroprotective effects of mood stabilizing drugs lithium and valproate. *Neuroscience*. 2007; 144:1447–1453.
136. Shao L, Cui J, Young LT, Wang JF. The effect of mood stabilizer lithium on expression and activity of glutathione s-transferase isoenzymes. *Neuroscience* 151 2008; 518 –524.
137. Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC, Shao L, Yatham NL, Young LT. Prefrontal cortex glutathioneS –transferase levels in patients with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(8):1069-74.
138. Bakare A, Shao L, Cui J, Young LT, Wang JF. Mood stabilizing drugs lamotrigine and olanzapine increase expression and activity of glutathione s-transferase in primary cultured rat cerebral cortical cells. *Neuroscience Letters*. 2009; 455:70–73.
139. Wei Z, Bai O, Richardson JS, Mousseau DD., Li XM. Olanzapine protects PC12 cells from oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Journal of Neuroscience Research*. 2003; 73:364 –368

140. Wang H, Xu H, Dyck EL, Li XM. Olanzapine and Quetiapine Protect PC12 Cells From b-Amyloid Peptide 25–35-Induced Oxidative Stress and the Ensuing Apoptosis. *Journal of Neuroscience Research*. 2005;81:572–580
141. Singh OP, Chakraborty I, Dasgupta A, Datta S. A comparative study of oxidative stress and interrelationship of important antioxidants in haloperidol and olanzapine treated patients suffering from schizophrenia. *Indian Journal of Psychiatry*. 2008; 50(3):171-176.
142. Parikh V., Khan MM., Mahadik SP. Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *Journal of Psychiatric Research*. 2003; 37: 43–51.
143. Kurt E, Emül HM., Oral ET. Atipik Antipsikotikler Antioksidan Sistemi Güçlendiriyor mu? *Düşünen Adam*. 2008, 21(1-4):38-44.
144. Stojković T, Radonjic NV, Velimirovic M, Jevtic G, Popovic V, Dokcic M et al. Risperidone reverses phencyclidine induced decrease in glutathione levels and alterations of antioxidant defense in rat brain. *Progress in Neuro Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2012; 39:192 –199.
145. Kropp S, Kern V, Lange K, Degner D, Hajak G, Kornhubar J et al. Oxidative Stress During Treatment With First-and Second-Generation Antipsychotics. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neuroscience*. 2005; 17(2):227-231.
146. Polydoro M, Schröder N, Lima MNM, Caldana F, Laranja DC, Bromberg E. et al. Haloperidol- and clozapine-induced oxidative stress in the rat brain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2004;78:751 – 756.
147. Reinke A, Martins MR., Lima MS., Moreira JC., Dal-Pizzol F., Quevedo J. Haloperidol and clozapine, but not olanzapine, induces oxidative stress in rat brain. *Neuroscience Letters*. 2004; 372:157–160.
148. Zhang XY, Zhou DF, Shen YC, Zhang PY, Zhang WF, Liang Y et al. Effects of risperidone and haloperidol on superoxide dismutase and nitric oxide in schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2012;62:1928-1934.
149. Pillai A., Parikh V., Terry Jr AV., Mahadik PS. Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: Differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *Journal of Psychiatric Research*. 2007;41:372–386.

150. Yumru M. İki uçlu bozuklukta total oksidan ve antioksidan seviyeleri. Uzmanlık Tezi. Gaziantep Üniversitesi. 2007; 49-54.
151. Savaş HA, Gergerlioğlu HS, Armutcu F, Herken H, Yılmaz HR, Koçoğlu E et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2006;7(1):51-5
152. Savaş HA, Gergerlioğlu HS, Gürel A, Selek S, Savaş E, Koçoğlu E et al. İkiuçlu bozukluk hastalarında ötimik evrede artmış ksantin oksidaz ve malondialdehid düzeyleri. *Klinik Psikiyatri*. 2005;8:180-185.
153. Can M, Güven B, Atik L, Konuk N. Lipid peroxidation and serum antioxidant enzymes activity in patients with bipolar and major depressive disorders. *Journal of Mood Disorders*. 2011;1:14-18.
154. Kapczinski F et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2011; 45:156-161.
155. Selek S, Altındağ A, Saraçoğlu G., Çelik H, Aksoy N. Prolidase activity and its diagnostic performance in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2011; 129: 84 –86.
156. Che Y, Wang FJ., Shao L., Young LT. Oxidative damage to RNA but not DNA in the hippocampus of patients with major mental illness. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2010;35(5):296-302.
157. Andreatza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Research*. 2007; 153: 27– 32.
158. Jornada LK, Valvassori SS, Arent CO, Leffa D, Damiani AA, Hainzenreder G et al. DNA damage after intracerebroventricular injection of ouabain in rats. *Neuroscience Letters*. 2010; 471:6–9.
159. Buttner N, Bhattacharyya S, Walsh J, Benes FM. DNA fragmentation is increased in non-GABAergic neurons in bipolar disorder but not in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2007;93:33– 41.
160. Nishioka N, Arnold SE. Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of

- elderly patients with chronic schizophrenia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004;12(2):167-75.
161. Nunomura A et al. RNA oxidation is a prominent feature of vulnerable neurons in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*. 1999;19(6):1959-64.
162. Forlenza JM, Miller EG. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychomatic Medicine*. 2006;68(1):1-7.
163. Cęprnja M, Derek L, Unic A, Blazev M, Fistonc M, Kozaric-Kovacic D et al. Oxidative stress markers in patients with post-traumatic stress disorder. *Collegium Antropologium* 2011;35(4):1155–60.
164. Ming X., Stein TP., Brimacombe M., Johnson WG., Lambert GH., Wagner GC. Increased excretion of a lipid peroxidation biomarker in autism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2005; 73:379–384.
165. Sajdel-Sulkowska EM., Ming X., Koibuchi N. Increase in Cerebellar Neurotrophin-3 and Oxidative Stress Markers in Autism. *Cerebellum*. 2009; 8:366–372
166. Öztop D, Altun H, Baskol G, Özsoy S. Oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Biochemistry*. 2012; Article in press
167. Chen CH, Pan CH, Chen CC, Huang MC. Increased oxidative DNA damage in patients with alcohol dependence and its correlation with alcohol withdrawal severity. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2011;35(2):338-44.
168. Lafleur DL et al. N-acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology*. 2006;184(2):254-6.
169. Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Archives of General Psychiatry*. 2009;66(7):756-63
170. Grant JE, Kim SW, Odlaug BL. N-acetyl cysteine, a glutamate-modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biological Psychiatry* 2007;15;62(6):652- 7

171. Bulut M, Savas HA, Altindag A, Virit O, Dalkilic A. Beneficial effects of N-acetylcysteine in treatment resistant schizophrenia. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2009;10(4 - 2):626-8.
172. Fries GR., Kapczinski F. N-acetylcysteine as a mitochondrial enhancer: a new class of psychoactive drugs? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2011;33:321-322
173. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2011;36(2):78-86
174. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I et al. N-Acetyl Cysteine for Depressive Symptoms in Bipolar Disorder-A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Biological Psychiatry*. 2008;64:468 – 47.
175. Magalhães PV, Dean OM, Bush AI, Copolov DL, Malhi GS, Kohlmann K et al. N-acetylcysteine for major depressive episodes in bipolar disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2011;33:374-378.
176. Berk M, Dean OM, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes B et al. The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: An open label trial. *Journal of Affective Disorders*. 2011; 135 :389–394.
177. Berk M, Dean OM, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes B et al. Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: A double-blind randomised placebo controlled trial. *BMC Medicine*. 2012;10:91.
178. Stoll LA, Severus EW, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 1999;56(5):407-12
179. Sarris J, Mischoulan D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;73(1):81-6
180. Nierenberg AA, Kinsky C, Brennan BP, Shelton RC, Perlis R, Iosifescu DV. Mitochondrial modulators for bipolar disorder: A pathophysiologically informed paradigm for new drug development. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2012; Article in press.

8. EKLER

Ek-1: Sosyodemografik Veri Toplama Formu

Adı Soyadı:

Dosya No:

Yaş:

Tel No:

Cinsiyet:

Adres:

Medeni durum:

Eğitim düzeyi:

Meslek:

Alkol (yıl,tür):

Madde (yıl,tür):

Sigara (yıl, adet):

Hastalığın başlangıç yaşı:

Hastalık kaç yıldır var:

Karma hecme sayısı:

Hastaneye yatış sayısı:

Manik hecme sayısı:

Depresif hecme sayısı:

Şimdiki aktif hecme:

KGİ:

Ek psikiyatrik tanı ve süresi:

YMRS:

Ek tıbbi bozukluk ve süresi:

HAMD:

Ailede psikiyatrik bozukluk (tanı ve süresi) :

EKT öyküsü:

Boy:

Daha önce kullandığı ilaçlar:

Ağırlık:

Şu anda kullandığı ilaçlar:

Suicid öyküsü:

Ek-2: Klinik Global İzlenim Ölçeği**KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGI)****HASTALIK ŞİDDETİ**

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

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

DÜZELME

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

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

YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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

Ek-3: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği**HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ)**

	Puanlama	Puan
1. Depresif (çökkün) ruh hali	(1-5)	
2. Çalışma ve etkinlikler	(1-5)	
3. Genital semptomlar	(1-3)	
4. Somatik semptomlar-gastrointestinal	(1-3)	
5. Kilo kaybı		
a. Özgeçmişini değerlendirirken	(1-4)	
b. Gerçek kilo değişimi	(1-4)	
6. Uykusuzluk (başlarken)	(1-3)	
7. Uykusuzluk (orta)	(1-3)	
8. Uykusuzluk (geç)	(1-3)	
9. Somatik belirtiler (genel)	(1-3)	
10. Suçluluk duyguları	(1-5)	
11. İntihar	(1-5)	
12. Psikik kaygı	(1-5)	
13. Somatik kaygı	(1-5)	
14. Hipokondri	(1-5)	
15. İçgörü	(1-3)	
16. Yavaşlama	(1-5)	
17. Ajitasyon	(1-5)	
Toplam Puan:		

Ek-4: Young Mani Derecelendirme Ölçeği**YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMDÖ)**

	Puanlama	Puan
1. Yükselmiş duygudurum	(0-4)	
2. Hareket ve enerji artışı	(0-4)	
3. Cinsel ilgi	(0-4)	
4. Uyku	(0-4)	
5. İritabilite	(0-8)	
6. Konuşma hızı ve miktarı	(0-8)	
7. Düşünce yapı bozukluğu	(0-4)	
8. Düşünce içeriği	(0-8)	
9. Yıkıcı-saldırgan davranış	(0-8)	
10. Dış görünüm	(0-4)	
11. İçgörü	(0-4)	
Toplam Puan:		

Ek-5: ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

İki uçlu bozukluk hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “İki uçlu bozukluk hastalarında oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının incelenmesi”dir.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Oksidatif metabolizmanın iki uçlu bozukluk bozukluk hastalarında bozuk olduğu bilinmekle beraber oksidatif stres ile DNA hasarı arasındaki olası korelasyonun gösterildiği bir çalışma yaptığımız literatür taramalarına göre tespit edilememiştir. Biz araştırmamızda iki uçlu bozukluk hastalarında oksidatif stres düzeyleri ile DNA hasarı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Berna Ermiş veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca DNA hasar düzeyi ve DNA metilasyon düzeyine bakılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında, onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve araştırmadan ayrılabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Berna Ermiş tarafından Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniklerinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

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

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Berna Ermiş'i 3606060-76366 no'lu (iş) telefondan ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/Kliniği adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersen, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdın bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Adres:

Tel.

Tel:


İmza:

İmza:

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Bipolar Bozukluk" Hastalarında Oksidatif Stresin DNA metilasyonu Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	176			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr.Ahmet ÜNAL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	GAÜN Tıp Fak. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz.				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					

Elden teslim eden: Berne Altındop


KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10-2011/176	Tarih: 25.10.2011
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	
	Sağlık Bakanlığına Bildirilecek	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Mie
Prof.Dr.Vedat DAVUTOĞLU	KARDİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ercan SIVASLI	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.A.Mesut ONAT	İÇ HASTALIKLARI Romatoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Nejdet ADANIR	DIŞ HEKİMLİĞİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ	FIZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Blyz
Yrd.Doç.Dr.Arif TÜRKMEN	Plastik Rek. ve Est. Cerrahi	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Sevai KUL	BIYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Coşkun
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Baha Günhan GÜNGÖRDÜ	İNŞ.MÜH (sivil Üye)	GASKİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

Elder teslim aldım. Berne Altındorf

