



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

**PSİKOTİK ÖZELLİKLİ MANİ VE PSİKOTİK ÖZELLİKLİ
OLMAYAN MANİNİN OKSİDATİF STRES AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Aysun KALENEROĞLU**

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Haluk A. SAVAŞ**

Gaziantep–2008

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

**PSİKOTİK ÖZELLİKLİ MANİ VE PSİKOTİK ÖZELLİKLİ
OLMAYAN MANİNİN OKSİDATİF STRES AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Aysun Kalenderoğlu**

PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Haluk A. SAVAŞ**

Gaziantep–2008

ÖNSÖZ

İhtisasım boyunca iyi bir psikiyatri eğitimi dışında, bilimsel çalışma yapmak, bilim insanı olmak gibi akademik alanlarda da engin bilgilerinden istifade ettiğim değerli hocam **Prof. Dr. Haluk A. Savaş** başta olmak üzere, Prof. Dr. Hamdi Tutkun ve eğitimimde emeği geçen tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Aysun Kalenderoğlu
Gaziantep - 2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	v
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
KISALTMALAR	xi
TABLO LİSTESİ	xiii
ŞEKİL LİSTESİ	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İkiuçlu Bozukluk	3
2.2. İkiuçlu Bozukluk Klinik Şekilleri	3
2.3. İkiuçlu Bozukluk Epidemiyolojisi	5
2.4. İkiuçlu Bozukluğun Olumsuz Sonuçları	6
2.5. İkiuçlu bozuklukta DSM-IV Atak Ölçütleri	7
2.5.1. Majör Depresif Atak Ölçütleri	7
2.5.2. Manik Atak Ölçütleri	8
2.5.3. Hipomanik Atak ölçütleri	9
2.6. İkiuçlu bozukluklar için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri	10
2.6.1. İkiuçlu I Bozukluğu	10
2.6.2. İkiuçlu I Bozukluğu, Tek Manik Hecme Tanı Ölçütleri	11
2.6.3. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Hipomanik Tanı Ölçütleri	11
2.6.4. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Manik Tanı Ölçütleri	12
2.6.5. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Karışık Tanı Ölçütleri	12
2.6.6. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Depresif Tanı Ölçütleri	13
2.6.7. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Belirlenmemiş Tanı Ölçütleri	14
2.7. İkiuçlu Bozukluk Tedavisi	14
2.7.1. Lityum	14
2.7.2. Valproat ve Karbamazepin	15
2.7.3. Lamotrijin	15
2.7.4. Antipsikotikler	16
2.7.5. Antidepresanlar	16
2.7.6. Elektrokonvulsif tedavi	17
2.7.7. Psikoterapi	18

2.8. İkiüçlü Bozuklukta Sürdürüm Tedavisi	19
2.9. İkiüçlü Bozuklukta Tedaviye Uyum	19
2.10. İkiüçlü Bozukluk Gidiş ve Sonlanış	20
2.11. İkiüçlü Bozukluk ve Serbest Radikaller	21
2.12. Serbest Radikaller	22
2.12.1. Reaktif Oksijen Türleri	22
2.12.1.1. Süperoksit Radikalleri(O ₂)	22
2.12.1.2. Hidroksil Radikalleri (OH)	23
2.12.1.3. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	24
2.12.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)	24
2.12.1.5. Singlet O ₂ (O ₂)	25
2.12.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO ₂ , NO ⁺ , NO ⁻)	25
2.12.3. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları	26
2.12.3.1. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları	26
2.12.3.1.1. Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi	26
2.12.3.1.2. Endoplazmik Retikulum	27
2.12.3.1.3. Redoks Döngüsü	27
2.12.3.1.4. Araşidonik Asit Metabolizması	28
2.12.3.1.5. Fagositoz	28
2.12.3.1.6. Otoksidasyon	29
2.12.3.1.7. Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları	29
2.12.3.2. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları	30
2.12.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	30
2.12.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri	30
2.12.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	31
2.12.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri	31
2.12.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri	32
2.13. Antoksidan Savunma Sistemleri	33
2.13.1. Enzimatik Antioksidanlar	33
2.13.1.1. Süperoksit Dismutaz	33
2.13.1.2. Katalaz	34
2.13.1.3. Glutasyon Peroksidaz	34
2.13.1.4. Glutation-S-Transferazlar	34

2.13.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	35
2.13.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	35
2.13.2.1. Askorbik Asit	36
2.13.2.2. β -Karoten (Vitamin A ön maddesi)	36
2.13.2.3. Vitamin E (α -Tokoferol)	36
2.13.2.4. Polifenoller	37
2.13.2.5. Transferin ve Laktoferrin	37
2.13.2.6. Seruloplazmin	37
2.13.2.7. Albümin	37
2.13.2.8. Ürik Asit	38
2.13.2.9. Bilirubin	38
3. MATERYAL VE METOD	39
3.1. Araştırmanın Tipi	39
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer Ve Özellikleri	39
3.3. Araştırmanın Evreni	39
3.4. Araştırmanın Dâhil Etme ve Dışlama Ölçütleri	40
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi	40
3.6. Veri Toplama Araçları	41
3.6.1. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları İzlem Formu	41
3.6.2. Klinik Global İzlenim	41
3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	41
3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	41
3.7.2. Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü	42
3.7.3. Oksidatif Stres İndeks (OSİ) Hesaplaması	42
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	42
4. BULGULAR	44
4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler	44
4.2. Oksidatif Veriler	46
5. TARTIŞMA	49
5.1. Klinik Özellikler	49
5.2. Oksidatif Veriler	50
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	54

ÖZET

PSİKOTİK ÖZELLİKLİ MANİ İLE PSİKOTİK ÖZELLİKLİ OLMAYAN MANİNİN OKSİDATİF STRES AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Aysun Kalenderoğlu

Uzmanlık Tezi, Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Haluk A. Savaş

Aralık 2008, 67 Sayfa

Biz bu çalışmada ikiçülu bozukluğu olup, psikotik özellikli manik hecme ile psikotik özellik göstermeyen manik hecmeli hastaları oksidatif stres açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya dâhil edilen olgulardan ve sağlıklı kontrollerden usulüne uygun olarak alınan serum örneklerinde toplam antioksidan seviyesi (TAS), toplam oksidan seviyesi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ), Harran Üniversitesi Biyokimya Labarotuvanı'nda çalışıldı.

Hastaların TAS, TOS ve OSİ değerleri kontrollerden anlamlı olarak yüksekti. Psikotik özellik gösteren ve göstermeyen hastalar arasında TAS, TOS, OSİ değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Hastalığa psikotik belirtilerin eşlik etmesi ek bir oksidatif stres oluşturmamaktadır. Ancak İkiçülu bozuklukta oksidatif denge bozulmuştur. Antioksidan düzeyi, oksidan artışına karşı dengeleyici olarak artmış olabilir.

Anahtar kelimeler: İkiçülu bozukluk, Psikotik belirti, Oksidatif stres, Toplam antioksidan seviye, Toplam oksidan seviye

ABSTRACT

THE COMPARISON OF OXIDATIVE STRESS IN THE PSYCHOTIC FEATURE MANIA WITH NONPSYCHOTIC FEATURE MANIA

Dr. Aysun Kalenderoglu

Dissertation thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Assoc. Prof. Haluk A. Savas

December 2008, 67 pages

In the we aimed to evaluate the oxidative stress in psychotic feature manic attack and nonpsychotic features manic attack in the patients who have bipolar disorder.

Blood samples were taken from enrolled subjects in appropriate way and Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) and Oxidative Stress Index (OSI) were studied in Harran University Biochemistry Laboratory.

The patients' TAS, TOS and OSI were significantly higher than controls.

TAS, TOS and OSI were not significantly different between patients who have psychotic features and who have not.

The presence of psychotic symptoms doesn't constitute an additional oxidative stress. In bipolar disorder, oxidative balance is impaired. High antioxidant levels may be an increase as compensatory mechanism against oxidant increament.

Keywords: Bipolar disorder, Psychotic symptom, Oxidative stress, Total antioxidant status, Total Oxidant status

KISALTMALAR

İB	: İkiuçlu Bozukluk
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
TAS	: Toplam Antioksidan Seviyesi
TOS	: Toplam Oksidan Seviyesi
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GSH	: Glutasyon
MAO	: Monoaminooksidaz
RİMA	: Reversibl inhibitör monoaminooksidaz
SSGİ	: Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörü
EKT	: Elektrokonvulsif tedavi
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
HO	: Hidroksil
RO	: Alkoksil
ROO	: Peroksil
O ₂	: Süperoksit
NO	: Nitrik oksit
NO ₂	: Nitrojen dioksit
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
O ₂	: Singlet oksijen
O ₃	: Ozon
HOCl	: Hipoklorid
LOOH	: Lipid hidroperoksit
ONOO	: Peroksinitrit
SOD	: Süperoksit dismutaz
RNA	: Ribonükleik asit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
GC	: Guanilat siklaz
ETS	: Elektron transport sistemi
XOD	: Ksantin oksidaz
XDH	: Ksantin dehidogenaz

HNO ₃	: Nitrik asid
N ₂ O ₃	: Dinitrojen trioksid
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSH-Rd	: Glutatyon redüktaz
PLGSH-Px	: Fosfolipid hidroperoksid glutatyon peroksidaz
GST	: Glutation-S-Transferaz
KGi	: Klinik global izlenim
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler	22
Tablo 2. Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler	28
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri	44
Tablo 4. İB alt tiplerine göre sosyodemografik ve klinik özellik dağılımı	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunda total antioksidan seviyeleri	46
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda total oksidan seviyeleri	47
Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda oksidatif stres indeks seviyeleri	47

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İkiüçlü bozukluk (İB) ("bipolar bozukluk" ya da daha önceki ismi ile "psikoz manik depresif"), etiyojisinde genetik yatkınlığın esas etken olduğu düşünölen, daha çok geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlayan tekrarlayan hecmelerle seyreden kronik gidişli bir bozukluktur (1). Hastalık, hecmeler sırasında kişinin biliş, düşünme, algılama, duygulanım, yargılama, çevre ile uyum sağlama ve davranışların düzenlenmesi gibi temel merkezi sinir sistemi işlevlerini bozabilmektedir. Çeşitli klinik görünömlerle ortaya çıkabilir. Kadın ve erkekte eşit olarak, toplumda yaklaşık yaşam boyu %0.5 ile %1.5 sıklıkta görülür (2).

İB, eski tarihlerden beri dikkati üzerine çekmiş, nedeni merak edile gelmiştir. Bu yönde özellikle 19. yüzyıl ortalarından sonra araştırmalar yapılmış ve kayda değer bilgiler elde edilmiştir. Varılan son nokta beynin yapısal ve işlevsel bozukluğunun en önemli etken olduğu yargısıdır. Beyin biyokimyası ve metabolizması üzerindeki çalışmalardan çok önemli bilgiler elde edilmiş ve bu noktadan hareketle geliştirilen ilaçlarla belirtilerde belirgin azalma ve hastaların yaşam kalitesinde önemli faydalar sağlanmıştır (3).

Oksidatif stres, aşırı oksidana maruz kalma ve/veya antioksidan kapasitenin azalmasıdır. Biyolojik sistemlerde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron ihtiva eden atom veya moleküllere oksidan veya serbest radikal denmektedir. Oksidanlar hücre yapısını, hücre dışı matriksin yapısını, silia fonksiyonunu ve DNA hasarı yaparak genetik yapıyı bozmaktadırlar. Mitokondrial, 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 asidleri olmak üzere birçok organik ve inorganik bileşiklerle reaksiyona girerler. Özellikle DNA'yı etkileyen serbest radikaller önemli zararlara neden olurlar. Bu zararlarda karsinojenik mutasyonlara neden olabilmektedir. Bu radikallerin oluşumunu

ve meydana getireceği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Eğer bu radikaller savunma mekanizmalarının kapasitesini aşarlarsa hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi önemli bileşenlerinde hasara neden olurlar. Antioksidatif savunma mekanizmaları; A, E, C vitaminleri, β -karoten, indirgenmiş glutatyon (GSH) gibi bazı vitamin ve kimyasal maddeler ile çeşitli antioksidan enzimlerden oluşur. Serbest radikaller, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar, kanser, alerji, diabet, katarakt gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan ve bu nedenle son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan konular arasında yer almaktadır (4). İB'ta DNA hasarı gösterilmiştir. Bunun oksidatif stresle olan ilişkisi üzerinde de durulmaktadır (5).

İB'ta serbest radikallerin etkileri ve Toplam oksidatif stresle ilgili başta bizim kliniğimizde olmak üzere dünyada çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (5–9). Ancak İB' ta psikotik özellik gösteren mani ile psikotik özellik göstermeyen manik hecmelerde serbest radikallerin etkilerinin birlikte incelendiği bir araştırma bulunmamaktadır. Bu araştırmada psikotik özellik gösteren ve göstermeyen manik hecmelerde oksidatif metabolizmanın durumunun incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İkiuçlu Bozukluk

İB belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karışık hecmelerle giden ve bu hecmeler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği süreğen seyirli ve hecmelerle seyreden bir duygulanım bozukluğudur (10).

Hastaların yaşamları süresince içine girdikleri tüm hastalık dönemlerinin büyük kısmı depresif, daha küçük bir kısmı ise hipomanik ya da manik dönemlerden oluşmaktadır (11).

İki uçtaki hecmeleri oluşturan depresyon ve mani arasındaki ilişki 2000 yıldır bilinmektedir. 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 (12).

Mani belirtilerinin süre ve şiddet olarak daha hafif seyrettiği durumlar ise "hipomani" olarak adlandırılır (12).

Hem depresif hem de manik döneme ait belirtilerin bir arada bulunduğu karışık özellikli olgularda ise, tabloya neşeden çok irritabilite (huzursuzluk) hâkim olup (disforik mani), bu tablolara da tipik görünümlü tablolar kadar sık rastlanmaktadır.

Manik ya da depresif hecmeler bir yıl içinde dörtten veya daha fazla izleniyorsa, bu duruma "Hızlı Döngülü İkiuçlu Bozukluk" adı verilmekte olup, bu tablolar kadınlarda daha sık olarak izlenmektedir (13).

2.2. İkiuçlu Bozukluk Klinik Şekilleri

İkiuçlu I bozukluk: Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir ya da daha fazla manik ya da karışık hecmelerle seyreden dönemler izlenir (tanı için manik hecmenin görülmesi gereklidir). Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir major depresif

hecme izlenir (tanı için depresif hecmenin görülmesi şart değildir). Manik ya da depresif hecmeler, 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. İkiüçlü I bozukluğa kadın ve erkeklerde benzer oranlarda rastlanır (14).

İkiüçlü II bozukluk: Geçmişte ya da şu anda bir ya da daha fazla major depresif hecme izlenmelidir ve en az bir hipomanik hecme bulunmalıdır. Duygudurum hecmeleri, 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 hecmelerle giden tekrarlayıcı major depresif hecme" olarak da isimlendirilir. İkiüçlü II bozukluk, kadınlarda daha sık izlenir (15).

İkiüçlü III bozukluk: Antidepresan ilaçlarla bağlı olarak gelişen hipomanik/manik hecmeler ve depresif hecmelerle karakterize duygudurum bozukluğudur.

İB sıklığı: Amerika Birleşik Devletleri'nde İkiüçlü bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı %1.2- 2.4 arasında bulunmuştur (15).

Akut ikiüçlü manilerin %20-50'sinde psikotik belirtiler eşlik etmektedir (16). Ayrıca İB olan hastalarda yaşam boyu en az bir psikotik belirti görülme sıklığı %58 olarak tespit edilmiş (psikotik belirtiler depresif hecmelerde daha sık görülmektedir (17). DSM IV sınıflandırmasında (1994); İB'un (manik ya da depresif hecme sırasında) belirleyicileri alt tipi olarak psikotik özelliğin olması ya da olmaması şeklinde tanımlanmıştır (18).

Duyguduruma uygun psikotik özellikler: İçeriği çok değerli, güçlü, bilgili olma, üstün bir kimliği olma ya da ünlü bir kişi ile özel bir ilişkisi olma gibi tipik manik temalarla tümüyle uyumlu sanrılar ya da varsanılar vardır.

Duyguduruma uygun olmayan psikotik özellikler: İçeriğinde manik temalar olmayan sanrı ya da varsanılar vardır. Bunlar arasında kötülük görme sanrıları, düşünce sokulması ve etkilenme (kontrol edilme) sanrıları gibi belirtiler vardır.

2.3. İkiüçlü Bozukluk Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik araştırmalar, tüm duygudurum bozukluklarının 40 yaşın altında daha sık izlendiğini ortaya koymuştur. Major Depresif Bozukluk 20–40 yaş arasında başlarken, İB daha erken yaşta başlamakta olup, ortalama başlangıç yaşı 20 civarındadır. Kadın ve erkekte başlama yaşı önemli fark göstermemektedir (19,20).

İkiuçlu bozukluğun yaşam boyu riski %0.5 ile %1.5 arasındadır. Hastaların %10'unda ilk hecme 50 yaşından sonra başlamaktadır. %20-30'unda ise ilk hecme 21 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (20).

Cinsiyet ve kültürel etkenlerin İB üzerine etkisi saptanmamıştır. Kadın/erkek oranı 1 olmasına rağmen, hecmeler cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Örneğin; erkeklerde ilk başlangıç hecmeleri daha çok manik olup, daha sonrasında da manik hecmeler kadınlara oranla daha sıktır. Erkeklerde manik hecmeler daha sık, kadınlarda ise depresif hecmeler daha sıktır. Kadınlar daha fazla karışık hecme yaşamaktadır (21).

Ailesinde İB olan hastalarda risk artarken, ayrı yaşayan ve boşanmış kişilerde risk ayrıca artmaktadır (20,21).

Sosyoekonomik duruma ilişkin veriler kesin değildir. Kentlerin kenar mahallelerinde yaşayanlarda merkezi bölgelerde yaşayanlara göre risk daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanında, son yıllarda, daha çok şehirlerde ve üst sosyoekonomik düzeyde izlendiğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (21).

Erkek İB hastalarında daha fazla madde kötüye kullanımı ve alkol kullanım bozukluğu bildirilmektedir (21).

İB hastalarının %66'sında bir diğer 1. eksen bozukluğu bulunmaktadır (22).

Hastalar yaşam boyu ortalama 8 -10 hecme geçirirler. Ancak hızlı döngüli ikiuçlu hastalarda olduğu gibi, bazı hastalar çok daha fazla sayıda atak geçirmektedir. Hastaların %28'inde hecmeler mevsimsel özellik göstermektedir (22,23).

Hastalığın kalıtsal yüklülüğu sonucunda bir sonraki nesilde tekrarladığı zaman başlama yaşı daha erken, prognoz daha kötü seyretmektedir (9,24).

Erken başlayan olgular (18 yaşından önce), geç başlayanlara göre (40 yaşından sonra) daha fazla psikotik hecme, daha fazla karma hecme, daha fazla oranda panik bozukluğu birlikteliği gösterirler. Yine erken başlayanların birinci derece akrabalarında duygudurum bozukluğu öyküsü de daha fazladır.

Bunlar genel olarak daha ağır seyrederek ve koruyucu lityum tedavisine daha düşük yanıt verirler.

Hastaların %40'ının tedavi görmediği ve %15-25'inin intihar ettiği ileri sürülmektedir. Tüm duygudurum bozukluklarının %10-20'sini ikiüçlü bozukluklar oluşturmaktadır (25).

İkiüçlü hastalardaki intihar girişimlerinin ölümcül sonuçlanma olasılığı, genel popülasyondaki oranlardan 15 kat fazladır (8,22,23). İkiüçlü depresyondaki hastalarda intihar davranışı ise ikiüçlü manidekinden 35 kat daha fazladır (26).

Özetle; İB'un yaşam boyu riski: %0.5–1.5 olup, 20'li yaşlarda başlar, kadın erkek, oranı eşittir. Aile öyküsü olanda, ayrı yaşayanda, sıktır. %66 hastada bir başka eksen I bozukluğu olup, erkekte alkol madde kullanımı sıktır (19,21,25,26). İB olan hastaların %28'inde hecmeler mevsimsel özellik gösterir. Erkekte, genellikle ilk hecme ve sonraki hecmelerde mani sıktır. Kadında, genellikle ilk hecme ve sonrakilerde depresyon sıktır. Kadınlarda daha fazla karışık hecme izlenir. Erken başlangıçlı (18 yaş öncesi) olgularda; psikotik, özellik, aile öyküsü ve karışık hecmeler sıktır. Bunlar ağır seyrederek, lityuma yanıt düşüktür (25,26).

2.4. İkiüçlü Bozukluğun Olumsuz Sonuçları

Genel topluma oranla; ikiüçlü hastalardaki boşanma oranı 3 kat daha fazladır. İşsizlik oranı 2 kat daha fazladır. İntihar oranı 30 kat daha fazla olup, hastaların %25-50'si yaşamlarının bir döneminde intihar girişiminde bulunur ve %10-15'i intihar sonucu yaşamlarını kaybederler. Manik dönemde aşırı para harcama, trafik kazası yapma ya da suç işleme gibi kişinin kendine ve çevreye zarar verici olaylar ya da alkol madde kötüye kullanımı vb. durumlar da çok sık izlenebilir. Tedavi harcamaları, hastaneye yatırılma, iş gücü kaybı vb. nedenlerle ekonomik kayıplara neden olabilir (27).

İkiüçlü hastaları (kendi içinde ortak özellikleri taşıyanları) alt gruplara ayırma hem teorik hem de klinik pratikte önemlidir. Klinik olarak her bir alt grubun ilaçlara yanıtı değişkenlik gösterebilir. Kuramsal olarak bu ayrımların hastalığın etiyoloji ve patogenezinin anlaşılması açısından da ilerleme sağlayabileceği ileri sürülmektedir (27).

2.5. İkiüçlü Bozukluklar İçin DSM IV-TR Atak Ölçütleri

2.5.1. 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 (örneğin üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örneğin 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 başkalarınca gözleniyor olması ile belirlenir).

3. Perhizde değilken önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma (örneğin 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 yada yavaşlama olduğu duygularının hasta tarafından belirtilmesi değil, bunların başkaları tarafından da gözleniyor olması 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 (örneğin ilaç kötüye kullanımı, bir tedavi edici ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel bir tıbbi duruma (örneğin 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 (19).

2.5.2. 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 grandiyöze.
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 yarışıyor 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 (örneğin ilaç kötüye kullanımı, bir tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örneğin hipertroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (19).

2.5.3. 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 (örneğin sadece 3 saat uyuduktan sonra kendini dinlenmiş hisseder).
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama.
4. Fikir uçuşmaları ya da öznel olarak düşünceler yarışmış gibi yaşantılama.
5. Çelinebilirlik (yani dikkat çok kolaylıkla önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana çekilebilir).
6. Amaca yönelik etkinlikte artış (toplumsal olarak, işte yada 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 (örneğin ilaç kötüye kullanımı, bir tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örneğin hipertroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (19).

2.6. İkiüçlü bozukluklar için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

2.6.1. İkiüçlü I Bozukluğu

İkiüçlü 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.

İkiüçlü 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 (19).

2.6.2. İkiüçlü I Bozukluğu, Tek Manik Hecme Tanı Ölçütleri

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

Not: Rekürrens, ya depresyondan maniyeye 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 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, Ağır Katatonik Özellikler Gösteren, Postpartum Başlangıçlı

Manik, karışık ya da major depresif hecme için tanı ölçütleri o sırada tam karşılanmıyorsa ikiüçlü I bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz.

Kısmi Remisyonda, Tam Remisyonda, Katatonik Özellikler Gösteren Postpartum Başlangıçlı (19).

2.6.3. İkiüçlü 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 düzelve olan ve olmayan)

Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır)

Hızlı döngülü (19).

2.6.4. İkiüçlü 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 ikiüçlü 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 (19).

2.6.5. İkiüçlü 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 ikiüçlü 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 düzelme olan ve olmayan).

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

Hızlı döngülü (19).

2.6.6. İkiüçlü 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, ikiüçlü 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 (19).

2.6.7. İkiüçlü I Bozukluğu, En Son Hecme Belirlenmemiş Tanı Ölçütleri

- A. O sırada (ya da en son hecmede) 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 gidiş gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır)
Hızlı döngülü (19).

2.7. İkiuçlu Bozukluk Tedavisi

İkiuçlu bozukluk oldukça yaygın olarak bulunan, kötü sonuçlar doğurabilen fakat tedavi edilebilir bir hastalıktır. %1'e yakın sıklığıyla ülkemizde de pek çok insanı etkilemekte, ağır morbidite ve hatta mortalite ile seyretmektedir. İki uçlu bozukluklar konusunda klinik psikiyatri alanındaki en sık karşılaşılan problemlerden biri de pek çok ilaç arasından hangisinin seçileceği konusudur (28).

2.7.1. Lityum

Lityumun, yineleyici duygulanım bozukluklarının uzun süreli morbiditesini büyük ölçüde azalttığı gösterilmiş bulunmaktadır. Lityum karbonat, iki uçlu bozukluğun akut dönemlerinde ve koruyucu sağaltımda altın standart olarak kabul edilen bir ilaçtır. Genel olarak 'klasik' ikiuçlu bozuklukta lityuma yanıt %80 olarak kabul edilirken daha yeni çalışmalarda lityuma yanıtızlığın %50 ve daha fazla olduğu iddia edilmektedir. Lityum ikiuçlu bozukluk profilaksisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda tek başına lityum kullanan hastaların %50–60 kadarının iyilik halini devam ettiremedikleri gösterilmiştir (29).

—Şu özellikleri olan hastaların lityuma cevabı iyi değildir;

1. Hızlı döngülü seyir ve önceki hecmelerinde daha fazla manik hecmesi olanlar,

2. Disforik mani hecmeleri,
3. Engellenemeyen döngü,
4. Psikotik belirtilerin varlığı,
5. Heccmelerin sırası (depresyonun maniden önce geldiği vakalar),
6. Lityuma başlangıçta iyi cevap alınamaması,
7. Ailede iki uçlu bozukluk hikâyesinin olmaması,
8. Alkol madde kullanımı hikâyesi,
9. Başka bir tıbbi hastalığın yol açtığı (“organik menşeli”) mani (28).

Lityum tedavisinden önce; böbrek, tiroid, kan ve kalbin durumu incelenir. İnceleme için; serum kreatinin düzeyi, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, EKG ve uygunsa gebelik testleri yapılır (30).

Lityum toksisitesi öldürücü olabilir ve belirtileri, kusma şiddetli diyare, şiddetli tremor, ataksi, nöbetler, ruhsal karmaşayı içerir ve sonuçta koma gelişebilir. Toksikite belirtilerini iyi bilen ve hastasını yakından izleyen bir hekim için lityum sağaltımı hiç de zor değildir (31).

2.7.2. Valproat ve Karbamezapin

İkiuçlu bozukluğun uzun süreli tedavisinde duygudurum düzenleyicileri kullanımının hedefi kilo alımı, kognitif belirtilerde azalma, sedasyon, tremor ve poliüriden uzak bir şekilde mani ve depresyon profilaksisi sağlamaktır (28).

Lityuma dirençli hastalar için alternatif tedaviler olarak ortaya çıkan duygudurum düzenleyicileri valproat ve karbamezapinin gerek akut gerekse sürdürüm dönemlerinde lityuma alternatif oldukları ve profilaksisindeki etkinlikleri kontrollü çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu ilaçlar özellikle atipik klinik özellikleri olan hastalarda, hızlı döngüleri olan hastalarda, lityum tedavisine yanıt vermeyen ya da uyum göstermeyen hastalarda kullanılmaktadır (32).

2.7.3. Lamotrijin

Lamotrijin bir antiepileptik olduğu kadar Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda İdaresi'nce ikiuçlu bozukluk depresif dönemlerini geciktirmek amacıyla idame tedavisinde onaylanmış bir ilaçtır. Tedaviye dirençli ikiuçlu bozuklukta ilave tedavi olarak kullanılan, kilo artışı yapmayan antiepileptik bir ilaçtır.

İkiuçlu bozukluklar arasında özellikle hızlı döngülü tipinde etkin olduğu bildirilmektedir. Lamotrijinin en fazla iki uçlu depresyonda etkinliği gözlenmiş olup antimanik ve antihipomanik olarak etki ettiği şu ana kadar net olarak ortaya konmuş değildir (33).

Lamotrijinin plasebo kontrollü klinik denemelerde İB depresif dönem ve hızlı döngülünün tedavisinde de etkili olduğu, depresif dönemlerin ortaya çıkışını geciktirdiği gösterilmiştir (34–36). Tedaviye dirençli İB depresif hastaların 68%'inin lamotrijinin tekli veya çoklu ilaç tedavisine cevap verdiği belirtilmiştir (37).

2.7.4. Antipsikotikler

İkiuçlu bozuklukta %60 oranında, başta hezeyanlar olmak üzere psikotik belirti hikâyesi bulunur. Duygudurum bozukluklarının tedavisinde antipsikotikler tek başına, diğer ilaçları destekleyici, güçlendirici olarak veya tedaviye direnç durumlarında kullanılabilir.

Antipsikotikler içerisinde yeni geliştirilen ve atipik antipsikotik olarak adlandırılan ilaçlar başta şizofreni olmak üzere birçok psikiyatrik rahatsızlıkta giderek artan oranda kullanılmaya başlanılmıştır (38). Antipsikotik ilaçların ikiuçlu bozukluk sürdürüm tedavisinde tek başlarına kullanılabilmesine ilişkin yakın zamanda yayınlanmış kliniğimizce yapılmış çalışmalar vardır (39,40). Bununla birlikte ikiuçlu bozuklukta kullanılan atipik antipsikotik ilaçların metabolik sendrom başta olmak üzere çeşitli yan etkilere yol açtıkları da yine kliniğimizce gösterilmiştir (41–44).

2.7.5. Antidepresanlar

Altshuler tarafından yapılan bir çalışmada, ikiuçlu depresyonda antidepresanların düşük doz kullanımının özellikle hızlı döngülü olanlarda depresyonu düzelttiği ancak döngü sıklığını arttırdığını göstermiştir. Buna göre tedavide düşük doz antidepresan eklenen hastaların %35'i maniye kaymış %26'sının ise döngüleri hızlanmıştır. Döngü hızlanmasının en güçlü yordayıcısı daha önceden antidepresan kullanımı öyküsü olmasıdır (45).

- Trisiklik antidepresanlar; 70'li yıllardaki çalışmaların çoğunda iki uçlu-tek uçlu ayrımının yapılmamış olması, iki uçlu depresyon tanılı hastaların sayısal azlığı ve yöntemsel sorunlar epeyce kısıtlılık yaratmaktadır. İki tanı

grubundaki etkinliğini farksız bulanların yanında, iki uçlu depresyonda daha zayıf bulanlar da olmuştur (46).

- Klasik MAO (Monoaminoksidaz) inhibitörleri; günümüze kadar ikiuçlu depresyonun sağaltımına ilişkin yapılan çalışmalarda en yüksek etkinlik oranı bildirilen ilaç tranilsipromindir. Çift-kör bir karşılaştırmada hem imipraminden üstün hem de %81 oranında olumlu yanıt bildirilmiştir. MAO'ya geri dönüşsüz bağlanan tranilsipromin ülkemizde bulunmamaktadır (47).
- RİMA'lar (Reversibl inhibitor monoaminooksidaz); çift-kör çalışmada maklobemidle imipramin eşdeğer bulunmuştur. Henüz yayınlanmamış, ancak kongrelerde duyurulmuş bir çalışmada ise bu iki ilaç hem yanıt oranları, hem de manik kayma oranları yönünden farksız bulunmuş, ancak imipraminle kaymaların daha ağır olduğu vurgulanmıştır (46,47).
- Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ); genel olarak depresyon sağaltımındaki yaygın kullanımları ve özellikle yan etki profillerindeki üstünlükleri ikiuçlu depresyonda kullanılmalarına yol açmıştır. Bununla birlikte hemen tüm SSGİ'lerinin ikiuçlu bozukluk hastalarında manik kaymaya yol açtığına dair yayınlar mevcuttur. Son SSGİ'lerinden biri olan essitalopramın manik kaymaya yol açtığı tarafımızca gösterilmiştir (48).
- Bupropion; ülkemizde ruhsat aldığı halde piyasaya sunulmayan bu ilacın ABD'de neredeyse ilk tercih olduğu görülmektedir. Bunun nedeni psikomotor retardasyonu iyileştirici özel etkisi ile daha az manik kaymaya yol açtığı yönündeki yaygın kanıdır (46,47).

2.7.6. Elektrokonvülsif Tedavi

Elektrokonvülsif tedavi (EKT), birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (49,50). EKT İB tedavisinde de en etkili seçeneklerden birisidir. Genellikle ilaçların etkili olmadığı durumlarda, özkıyım riskinin yüksek olduğu olgularda, ağır/psikotik bulgulu olgularda ve gebelikte uygulanmaktadır (46).

Uygulanan tedavi seçeneklerinin başarısız olması durumunda tedaviye lityum veya valproat ilaveten karbamazepin, klozapin veya EKT eklenmesi önerilmektedir. Hastanın hem kendi hem de çevresi için tehlikeli olması, farmakolojik tedavinin kontrendike olduğu durumların bulunması, geçmişinde

EKT'ye iyi cevap vermiş olması durumlarında EKT ilk adım olabilir. EKT yaygın olarak maninin akut ve sürdürüm tedavisinde kullanılmaktadır.

EKT'nin akut mani ve depresyondaki etkinliği iyi bilinen bir özelliğidir. Ancak gerek klinisyenler gerekse hastalar EKT'yi bir son seçenek gibi düşünmektedir. Oysa özkıyım riski yüksek ağır olgularda erken bir seçenek olabileceği unutulmamalıdır. Sürdürüm tedavisinde EKT'nin mani relapsını önlemede lityum kadar etkin olduğunu bildiren çalışma ve olgu bildirimleri bulunmaktadır. Daha eski bir çalışmada da 6 yıl kadar süreyle ayda 1 kez EKT uygulanan hastalarda maninin tekrarlama oranı %12 bulunurken, EKT uygulanmayan hastalarda bunun 7 katı oranında yineleme saptanmıştır (47). İkiuçlu bozukluğu olan hasta ve hasta yakınlarının EKT'ye ilişkin tutumlarının değerlendirildiği çalışmamızda hastalar ve hasta yakınlarının genel olarak EKT'den çok fayda gördüğünü ve bu tedavi yönteminin yararlı olduğunu belirttiği görülmüştür (51).

2.7.7. Psikoterapi

Her türlü ruhsal bozuklukta olduğu gibi bu hastalıkta da psikoterapötik yaklaşım önemlidir. İkiuçlu duygudurum bozukluğu olan hastaya terapötik yaklaşım esneklik gerektirir. Çünkü hastanın duygudurumu, bilişsel durumu, davranışsal durumu hastalığın evresine göre değişir. Bu arada yine hastalığın evresine göre, hastanın bağımlılık düzeyi de dalgalanır, azalır, çoğalır. Terapötik ilişkide dikkat edilmesi gereken nokta, uzun vadeli bir yaklaşım göstermektir. İkiuçlu bozuklukta bilişsel terapi, psikoanalitik yönelimli psikoterapi, destekleyici psikoterapi, grup terapisi, aile terapisi uygulanan farmakolojik tedaviye ek olarak kullanılabilen terapilerdir (52).

2.8. İkiuçlu Bozuklukta Sürdürüm Tedavisi

Günlük uygulamaların da gösterdiği gibi koruma döneminde, hastaların hemen tamamı akut dönemde de etkili olan duygudurum düzenleyiciyi kullanmaktadır. Bununla birlikte, birçok hastada ikili hatta üçlü ilaç kombinasyonu gerekebilmektedir. Bu dönemde dikkat edilecek önemli noktalardan birisi, hastaların sağaltımı kesme eğilimleridir (53).

Sürdürüm tedavisine rağmen, iki uçlu bozukluğu olan hastalar belirti şiddetinde iniş-çıkışlar ve birden çok nüks yaşayacaklardır. Günümüzde iki uçlu bozukluğun uzun dönem tedavisinde kullanılan çok sayıda terapötik ajan

bulunmaktadır. Sürdürüm tedavisinde uzun yıllardır kullanılan lityum, valproik asid gibi duygudurum düzenleyicilerin yerine atipik antipsikotiklerinde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır (40).

İkiüçlü bozuklukların sürdürüm sağaltımında psikoterapilerin yeri önemlidir. İkiüçlü bozuklukların biyolojik ve genetik yüklülüğünün olduğu ve farmakolojik sağaltımın vazgeçilmez olduğu konusunda kuşku yoktur. Ancak psikoterapiler, hastanın tedavi işbirliğinin sağlanmasına, aile ve hastanın ikiüçlü bozuklukların doğası ve ilaç yan etkileri konusunda eğitilmelerine, hastanın toplumsal ve işi ile ilgili işlevselliğinin ve yaşam zorlukları ile başa çıkma yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (54).

2.9. İkiüçlü Bozuklukta Tedaviye Uyum

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 (55).

Sağaltıma uymamanın başlıca nedenleri şöyle sıralanmaktadır:

- Ciddi ve yineleyici doğadaki bir hastalığı yâdsıma,
- 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),
- Kesildiğinde derhal olumlu yaşantıların ortaya çıkışıdır (örneğin, yan etkilerin ortadan kalkması ya da hipomani) (52).

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 (55).

2.10. İkiuçlu Bozuklukta Gidiş ve Sonlanış

Depresif hecme, genellikle ortalama 2–4 ay sürer. Hastaların bir bölümü sağaltım görmese bile kendiliğinden düzelir. İkiuçlu bozuklukta kendiliğinden iyileşmelerin ardından ya da iyileşme dönemi olmaksızın manik hecme başlayabilir. Sağaltım görmeyenlerde ölüm ya da sakatlıkla sonuçlanan özkıyım oranı %15'dir. Yaşla beraber yinelenme ve süregelenleşme olasılığı artar (31).

Manik hecme, genellikle ortalama 4–6 hafta sürer. Hastalar kendilerini ve çevrelerindeki tehlikeli ve zor duruma sokabilen bir hal aldıkları için depresif hecmeye oranla hekime başvuru daha fazladır. Genel olarak hastalığın başlangıcı, atakların yinelenmesi, iyileşme dönemleri süre, sıklık ve klinik belirtiler bakımından çok değişkendir (31).

İkiuçlu bozukluk olumlu gidiş göstergeleri

- Manik hecmelerin baskın olmaması
- Ağır psikotik belirtilerin bulunmaması
- Depresif hecmelerin çok uzun sürmemesi
- Hasta ve ailesinin sağaltıma uyum yapması
- İyilik dönemlerinin uzun olması
- Hastalığın tek uçlu türden çok iki uçlu türde olması
- Atakların çevresel koşullara bağlı olmaması
- Aile, iş ve uğraşı koşullarının olumluluğu
- Alkol ve ilaç/madde alışkanlıklarının bulunmaması
- Yaşın çok ilerlemiş olmaması
- Ağır kişilik bozukluğunun bulunmaması (31).

2.11. İkiuçlu Bozukluk ve Serbest Radikaller

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin yeri ile ilgili Türkiye'deki merkezler de dâhil olmak üzere birçok merkezde çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır. Bu araştırmalarda özgül oksidan ve antioksidan moleküllerin dışında ayrıca toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri de değerlendirilmiştir.

Psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili yapmış olduğumuz araştırmalarımız sonucunda; şizofreni, otistik bozukluk, İB, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu ve bazılarında ise tedavi ile düzeldiği görülmüştür (5,8,9,56-59).

Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (60). Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin “istenmeyen” artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin, psikotik özelliklerden hezeyanı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir (5).

Bu araştırma sonuçlarına göre psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik yanıtla birlikte bu dengesizlik düzelebilirken, orta veya ağır psikiyatrik bozukluklarda oksidatif dengesizlik sebat edebilmektedir. Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler halen psikiyatrik tabloların tamamını açıklamaktan uzaktır ancak alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutmaktadır.

2.12. Serbest Radikaller

Bilindiği gibi atomların çekirdekleri etrafında dönen elektronlar, belirli enerji düzeylerinde, birbirine zıt momentli çiftler şeklinde bulunmaya eğilimlidirler. En dış yörüngede bulunan elektron çiftinin dengesi, yörüngeye bir elektron girmesi ya da çıkmasıyla bozulursa, momenti dengelenmemiş bu tek elektron; atoma (ya da moleküle) büyük bir aktiflik kazandırır. En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ

üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir (R,R) (60–66).

2.12.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Oksijen 8 atom numaralı doğada dioksijen (O_2) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız konumu, enerji düzeylerinde bulunan elektronlarının yapısıyla ilişkilidir (61–62).

Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir.

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdaki kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri radikaller ve radikal olmayanlar olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir (61,62) (Tablo 1).

Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (OH)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Alkoksil (RO)	Singlet Oksijen (O_2)
Peroksil (ROO)	Ozon (O_3)
Superoksit (O_2)	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit (NO)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO_2)	Peroksinitrit (ONOO)

2.12.1.1. Süperoksit Radikalleri (O_2)

Süperoksit radikalleri (O_2), hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilmektedirler. Süperoksit oluşumu, elektron taşıyıcısının redoks durumuna ve ortamdaki oksijen değişimine bağlıdır. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre

hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi tepkimeleri başlatabilir (67). Bunların en önemlilerinden birisi Haber-Weiss tepkimesidir. Burada O_2 ve H_2O_2 demir varlığında etkileşerek oldukça tepkimesel olan OH radikallerini oluşturmaktadırlar. Üretilen bu OH radikalleri oldukça tepkimesel olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir (68). O_2 radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten tepkimelerde veya diğer serbest radikal aracılıklı hücre hasarında rol oynayabilir. Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon tepkimesi ile H_2O_2 ve oksijen üretirler. Dismutasyon tepkimesi kendiliğinden (spontan olarak) meydana gelmekte ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile katalizlenmektedir.

2.12.1.2. Hidroksil Radikalleri (OH)

Hidroksil radikali (OH), biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından soğurulur (absorblanır) ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H) ve diğeri ise hidroksil radikaldir (OH).

Hidrojen peroksitin (H_2O_2) Fe^{+2} veya Cu^{+2} ile reaksiyona girmesiyle de OH oluşmaktadır. H_2O_2 toksisitesinin büyük çoğunluğunun temelinde bu oluşan OH olduğu düşünülmektedir. Bu tepkime ilk defa 1894 yılında Fenton tarafından gözlenmiş ve günümüzde de "Fenton tepkimesi" olarak bilinmektedir.

OH radikalleri başta lipid, protein ve nükleik asitler (DNA ve RNA) olmak üzere hemen hemen bütün hücrel moleküllerle tepkimeye girebilmektedirler. OH DNA da bulunan deoksiriboz molekülüne etki ederek çeşitli ürünler oluşturduğu ve bu oluşan ürünlerin bazılarının mutajenik oldukları görülmüştür. Yine OH aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Örneğin; timine katılarak timin-radikalini oluşturur ve bu radikal oksijenle tepkimeye girerek son derece

reaktif olan timin peroksil-radikaline dönüşmektedir. Bu gibi bir dizi tepkimeye katılabilen OH DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücrel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (67,69).

OH DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmenin yanı sıra tiol grubu içeren biyolojik moleküllerden H atomu da koparabilmektedir. Sonuçta oluşan sülfür radikalleri ilginç kimyasal özelliklere sahiptir. Sülfür radikalleri, O₂ ile kombine olabilir ve oksisülfür radikallerini oluşturur. RSO₂ ve RSO gibi bunların birçoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar.

OH'in sebep olduğu en iyi bilinen biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH membran fosfolipidlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder. Bu özellikle araşidonik asit gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden -C atomunun birinden H atomunun çıkartılması ve su oluşumu şeklinde gerçekleşir Bu tepkime sonunda membranda -C -radikali kalır. Bu -C -radikali oksijen ile kombine olarak peroksil radikalini oluşturur. Peroksil radikaller tepkimesel ve yakınındaki doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerine saldırır. Böylece OH radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi zar işlevini bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehitler, zar proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve zara bağlı bazı enzimleri ve almaçları etkisizleştirirler (62,70,71).

2.12.1.3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından aslında bir radikal değildir. Süperoksit anyonunun (O₂) hidrojenle yaptığı tepkimeye "dismutasyon tepkimesi" adı verilir ve dismutasyon hızı asidik pH değerlerinde hızlanır (62,72).

2.12.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipoklorik asit de radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürülmesinde önemli rol oynarlar. Aktive olan nötrofiller, monositler, makrofajlar ve eozinofiller süperoksit radikallerini (O₂) üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin

bakterileri öldürmesinde büyük önem arz etmektedir. Özellikle nötrofiller miyeloperoksidaz enzimleri aracılığıyla önce O_2 'in oluştururlar ve daha sonra dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'i meydana getirirler.

2.12.1.5. Singlet O_2

Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından serbest radikal değil ancak serbest radikal tepkimelerini başlattıklarından serbest radikal sınıfına dâhil edilmiştir. Singlet O_2 , oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi süperoksit radikalinin dismutasyonu ve hidrojen peroksitin hipoklorit ile tepkimesi sonucunda da oluşabilir. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça olduğu tespit edilmiştir.

Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle peroksil radikalleri (ROO), alkoksil radikalleri (RO) karbon merkezli radikaller (R) veya tiol radikalleri (RS) oluşur. Bu radikaller oksijenle tekrar tepkimeye girerek yeni serbest radikaller üretirler (73).

2.12.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO , NO_2 , NO^+ , NO^-) (RNS)

Lipofilik özellikte olup, oksijensiz ortamda oldukça stabildir (74). Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen NO , bilinen en düşük molekül ağırlıklı, biyoaktif memeli hücre salgılayan üründür (75–77). Diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda zehirli (toksik) değildir ve çok önemli fizyolojik işlevleri gerçekleştirir (74). NO bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu yüzden radikal tanımına uymaktadır (78). Bu lipofilik serbest radikal damar endotel hücrelerinde Nitrik Oksit Sintaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. NOS'ın birçok izoformu tanımlanmıştır. NO 'in yarı ömrü 10–20 saniyedir. Kolayca düz kasa geçerek Guanilat Siklaz (GC) enziminin “hem” demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. Sentezlenen NO , aynı zamanda tiyol gruplarını S nitrozilasyona uğratarak protein ve almaç işlevlerini de

değiştirir. NO, Fe-S kümelerine afinite gösterdiği için bu grupları içeren akonitaz enzimine de bağlanır. Bu enzim hücre içi demir trafiğini kontrol eder. NO, akonitaz enzimine mRNA bağlanmasını artırır ve enzimin etkinliğini düşürür.

NO metabolize olurken moleküler oksijen ile bağlanıp nitrojen dioksidi (NO₂) oluşturur.

OH radikali ise biyolojik olarak yıkıcı bir moleküldür. Ayrıca, peroksinitrit de tirozin gibi fenolik aminoasitleri nitrolayarak toksik nitro-türevlerini (nitrotirozin) oluşturmaktadır. Sonuç olarak NO, endotel hücre işlev bozukluğu ve buna bağlı ateroskleroz, hipertansiyon, şizofreni, ikuçlu bozukluk ve DM gibi bazı önemli hastalıklarda rol oynayabilmektedir.

2.12.3. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve indirgenme tepkimeleri sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanı sıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırlar. Sitokrom P450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stres yapan iskemi, travma ve zehirlenme gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücre serbest radikalleri oluştururlar (73,79) . Serbest radikal oluşturan kaynaklar içkaynaklı ve dışkaynaklı olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

2.12.3.1. İçkaynaklı Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Normal olarak metabolizmada, bazı biyokimyasal olayların çeşitli basamaklarında serbest radikaller oluşmaktadır. Her ne kadar serbest radikal yapısına sahip maddelerin organizmaya zarar verme potansiyelleri varsa da, bazı metabolik olayların ilerleyebilmesi için bunların oluşması kaçınılmazdır.

2.12.3.1.1. Mitokondriyal Elektron Taşıma Sistemi

Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1–5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal yapımının nedeni NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağının olmasıdır. Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal elektron taşıma sistemi serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (80).

2.12.3.1.2. Endoplazmik Retikulum

Endoplazmik retikulumda bulunan sitokrom P-450 moleküler oksijeni kullanarak birçok substratı oksitler. Oksijen molekülünün bir atomu substrata bağlanır, diğer atomu ise su oluşturur. Bu tepkime monooksijenaz veya karışık fonksiyonlu oksidaz tepkimesi olarak adlandırılır.

Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur. Son durumda bir elektron eksikliği vardır ve elektrofilik bileşik oluşur. Oluşan bu elektrofilik ürün bir nükleofil ile tepkimeye girer. Bu elektrofilik bileşiği çeken en önemli bileşik sistein kalıntıları üzerindeki tiyol (-SH) grubudur. Tiyol grubu ise pek çok endojen makromolekülde (DNA, RNA, enzimler gibi) bulunduğu için tepkimesel ara ürünler bu moleküllerle kovalent bağlanarak zehir etkisi (toksisite) gösterebilirler (81).

2.12.3.1.3. Redoks Döngüsü

Ksenobiyotiklerden serbest radikal oluşumu sadece mikrozomal tepkimelerle olmamaktadır. Menadion, parakuat, dikuat, nitrofurantoin, gibi bileşikler alternatif bir redoks siklusuna girerler. Bu bileşikler, ilave bir çiftlenmiş elektron kazanma eğilimindedirler. Bu ajanlardan oluşan radikaller, tekrar ana bileşiğe dönüşmek için kolayca oksijenle oksitlenir ve süperoksit radikalini oluştururlar (82).

Oluşan ksenobiyotik ve süperoksit radikalleri hücre içi ferritin depolarından demiri serbest hale getirirler. Sitozole salınan demir, serbest radikaller arasında en tepkimesel olan ve dolayısıyla daha yıkıcı olan hidroksil radikali gibi ikincil radikallerin oluştuğu Fenton tepkimesinde katalitik rol oynar (67).

2.12.3.1.4. Araşidonik Asit Metabolizması

Hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi öncülü araşidonik asittir. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonu, plazma membranlarında araşidonik asidin salınımına yol açar. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksitlenmesi prostaglandinleri, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksitlenmesi ise lökotrienleri verir ve bu tepkimeler sırasında serbest radikaller oluşur (83).

Araşidonik asit oksitlenmesi başlatılmış bir serbest radikal tepkimesidir. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin her ikisi de aktiviteleri için peroksitlere ihtiyaç duyarlar. Siklooksijenaz etkinliği daha sonra prostaglandinlerin sentezi içinde gerekli olan endoperoksitlerin oluşumuyla sonuçlanır. Öte yandan lipooksijenaz lipid peroksitleri üzerinden lökotrienlerin oluşumunu katalize eder (83). Aynı zamanda bazı ksenobiyotiklerden bu esnada tepkimesel ara ürünler oluşmaktadır. Bu ara ürünler hedef yapılarla etkileşerek zehir etkisi (toksisite) gösterirler.

2.12.3.1.5. Fagositoz

Radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırlar. Aktive fagositler hücre içi radikal oluşumuna neden olurlar (Tablo 2). Aktive olmuş fagositlerde üretilen serbest radikaller patojenlerle savaşta önemli rol oynar.

Tablo 2. Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler

Trombositler	H ₂ O ₂ , O ₂ , OH.
Nötrofiller	H ₂ O ₂ , O ₂ , OH, HOCl
Eozinofiller	H ₂ O ₂ , O ₂ , OH, HOCl,
Makrofajlar	H ₂ O ₂ , O ₂ , OH, HOCl, NO.

Kan monositleri, doku makrofajları (Kupfer hücreleri, alveol makrofajları) gibi fagositik hücreler ve nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi granülositler immunojenik veya özel bir uyarı ile uyarıldıktan sonra lizozomlarını dışarı vermeye başlarlar. Tepkimesel oksijen oluşumunun yanı sıra, mitokondri

dışındaki oksijen üretiminde bir patlama (respiratory burst) olur. Fagosite edilmiş, patojenler oksidan ajanlar tarafından öldürülür. Solunum yolu ile patlamanın (respiratory burst) amacı oksidan ajanlar sağlamaktır. Oluşan oksidan ajanlar patojenleri öldürmenin yanısıra myeloperoksidaz sistemine de etki eder. Hidrojen peroksit ve hipoklorit birlikteliği myeloperoksidaz sistemine etkiyerek de güçlü bir antimikrobiyal etkinlik gösterir. Bu radikaller memeli bakteri ve parazitlerine karşı sitotoksik etkiye sahip oksidan ajanlardır. Membran peroksidasyonu, membran proteinlerinin dekarboksilasyonu ve/veya oksidasyonuna yol açıp membran bütünlüğünü bozabilir ve DNA'yı okside ederek parçalayabilir. Fagositik kaynaklı oksidan ajanlar; ototoksik, immunosupresif ve mutojenik etki oluşturabilirler (83).

2.12.3.1.6. Otooksidasyon

Doku bileşenlerinin çoğu moleküler oksijenin varlığında kimyasal olarak dengeli (stabil) değildirler ve metabolik şartlar altında az yada çok otookside olurlar. Kolayca otookside olabilen bu bileşenler doku ve hücrelerin son derece önemli elemanlarıdır (84–86). Bunlar arasında, hemoglobin gibi metalloproteinler, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipidleri sayılabilir. Bütün otooksidasyonlar sırasında serbest radikal ara türleri kadar aktive oksijen türleri de üretilir. Böylece otooksidasyonlar vücudun radikal kaynaklarına katkıda bulunurlar.

2.12.3.1.7. Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları

Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı birçok tepkimede oksijenin tek değerlikli indirgenmesiyle süperoksid anyonu meydana gelebilir. Glikojen oksidaz, ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, NADH oksidaz, diamin oksidaz, ürat oksidaz gibi enzimler bunlardan bazılarıdır.

Üzerinde en çok çalışılan enzim ksantin oksidaz (XOD) aslında ksantin dehidrogenaz (XDH) olarak sentezlenmekte ve bu şekilde dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu enzim elektronlarını moleküler oksijene değil NAD'ye verir ve süperoksit anyon radikali oluşturmaz. Fakat XOD sülfidril oksidasyonu ya da sınırlı proteolizis ile dehidrogenaz formunda oksidaz formuna dönüşebilir. XOD moleküler oksijeni kullanarak H_2O_2 ve O_2 oluşturmaktadır (87).

2.12.3.2. Dışkaynaklı Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller, ekzojen nedenlerle de oluşabilir. Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, kanserojen maddeler ve tarım ve böcek ilaçları en önemli dış kaynaklı serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (88).

2.12.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

2.12.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (80–91). Lipid peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalın süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit anyon radikali hidroksil radikale dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikale dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipid peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır (89).

Hidrojen atomunun koparılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Oluşan peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan bu yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve RH'dan yeniden bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu başlayan zincir tepkimesi oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder (89,90).

Birçok olayda bu şekilde oluşan lipid peroksiti RO ve OH verecek şekilde parçalanır ve bu oluşan radikaller hemen substrat ile tepkimeye girerek yeni zincir tepkimelerini başlatacak olan R radikallerini oluştururlar. Böylece oluşan bir radikal sürekli olarak yeni radikallerin oluşmasına neden olur (90).

Lipid peroksitleri hücre zarlarının önemli bir bileşenidir ve Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını arttırmırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve geçişgenliğini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal zarların tahribi hidrolitik enzimlerin

salınmasına ve hcre içi sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler doğrudan toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon tepkimleriyle enzimleri etkisizleştirebilirler (83,90,92).

2.12.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır.

- 1) Aminoasitlerin modifikasyonu,
- 2) Proteinlerin fragmentasyonu,
- 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmaları (93).

Aromatik aminoasitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü aminoasitler olan sistein ve sistin de serbest radikal atağına hassas amino asitlerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin işlevlerinin bozulmasına neden olabilirler (94).

Serbest radikaller etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal işlevlerini yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin O_2 veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (95).

2.12.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (94).

İltihabi eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen PML'lerden hücre dışı sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2 buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronoik asidi parçalarlar (95). Gözün virtöz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (95).

2.12.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri

Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca tepkimeye girer. Hidrojen peroksit ise zarlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre işlev bozukluğuna hatta ölümüne yol açar.

ROS ve RNS ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir (96). DNA hasarlarının oluşumunda yer alan iç kaynaklı reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon tepkimeleridir. Nitrik oksid veya nitrojen dioksit (NO_2), peroksinitrit (ONOO), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve nitrik asid (HNO_3) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon tepkimeleri ile mutajenik etkinlik gösterirler. Farklı ROS farklı yollardan DNA hasarlarına neden olurlar (95,96). Örneğin O_2 ve H_2O_2 hiçbir zaman bazlarla tepkimeye girmezken OH radikali DNA'daki dört bazdan herhangi birine bağlanarak farklı tepkimesel ürünlerin oluşmasına yol açmaktadır (99). Singlet oksijen ise guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur (100,101).

Hidroksil radikali pürin bazları ile C4, C5 ve C8 pozisyonlarından tepkimeye girerek sırasıyla C4-OH-, C5-OH-, ve C8-OH-pürin radikallerini oluşturmaktadır (99). C4-OH-ve C5-OH-pürin radikalleri dehidrasyona uğrayarak okside pürin radikallerini oluştururlar. C8-OH-pürin radikallerinin bir elektronlarının oksidasyonu ve bir elektronlarının redüksiyonu ile sırasıyla 8-hidroksipürinler (7,8-dihidroksi-8-oxo-pürinler) ve formamidopirimidinler oluşur (101). İndirgeyici ajanlar formamidopirimidinlerin oluşumunu artırırken 8-OH-pirimidinlerin oluşması için oksijenli ortam uygun görülmektedir. 8-OH-guanin çok yaygın olarak meydana gelen bir baz hasar ürünü olduğundan oksidatif DNA hasarlarının ölçülmesinde hasar indeksi olarak ölçülmektedir. Çoğu zaman 8-hidroksideoksiguanozin (8-OH-dGua) nükleoziti şeklinde ölçülmektedir (102).

Hidroksil radikali fraksiyonunun DNA'daki şeker grubu ile etkileşmesi, beş karbon atomunun herhangi birinden bir H atomunun çıkarılmasıyla olmaktadır (88). Şeker radikalleri birçok farklı tepkimeyle meydana gelmektedir. Oksijensiz sistemlerde C4' merkezli radikaller parçalanmaya

uğrarlar ve DNA zincirleri kırılarak sağlam baz ve değişikliğe uğramış şeker serbest kalır. C1 merkezli radikallerin oksitlenmesi ile şeker laktonu oluşumu ve sağlam bazın salınımı gerçekleşir. Oksijen yokluğunda, baz radikalleri kendilerine komşu olan şeker grubundan H atomu alarak şeker radikallerini oluştururlar ve sonuçta zincir kırılmalarına neden olurlar. Oksijenli sistemlerde karbon merkezli şeker radikaline moleküler oksijenin eklenmesi sonucu peroksil radikalleri oluşmaktadır. Şeker peroksil radikallerinin en karakteristik özelliği karbon-karbon bağı kırarak alkali bölge oluşturmalarıdır. C5' merkezli peroksil radikali oksil radikaline dönüştürülerek parçalanma ile DNA zincirinin kırılmasına, sağlam bazın ve değişmiş şekerin serbest kalmasına yol açmaktadır (103). DNA'daki değişikliğe uğramış şeker grupları DNA zincirinden salınabilir ya da fosfat bağlarıyla DNA'ya bağlı kalabilir.

Baz ve şeker radikallerinin tepkimeleri; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutagezise, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (104).

2.13. Antoksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta "antioksidan savunma sistemi" adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır (105).

2.13.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.13.1.1. Süperoksit Dismutaz

SOD süperoksit anyonunun hidrojen peroksida dismutasyonunu katalizler. SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile O₂'nin dismutasyonu ile H₂O₂ çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. Hücreden H₂O₂ çıkarılması için SOD; katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır (105,106).

2.13.1.2. Katalaz

Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir (107). Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz zarlarda yüksek miktarda bulunmaktadır (108). H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle veya H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (84).

2.13.1.3. Glutasyon Peroksidaz

Glutasyon peroksidaz, hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik ve 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Birbirine kenetli enzim sistemi GSH-Px ve GSH-Rd glutasyon harcayarak H_2O_2 'nin indirgenmesini katalizler (105).

Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz da (PLGSH-Px) molekül ağırlığı 20.000 dalton olan, monomerik selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Membran fosfolipid hidroperoksidlerini, alkollere indirger. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman PLGSH-Px membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar.

Hidroperoksidlerin indirgenmesi ile meydana gelen GSSG, glutasyon redüktazın katalizlediği tepkime ile tekrar GSH'a dönüşür.

GSH-Px'in, fagositik hücrelerde önemli işlevleri vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller.

Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar.

2.13.1.4. Glutation-S-Transferazlar (GST)

GST'lar antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli başka biyokimyasal işlevlere de sahiptirler. Son zamanlara kadar GST'lar katalizledikleri tepkimeye göre sınıflandırılmaktaydılar (aril transferaz, alkil transferaz, epoksit transferaz, aralkil transferaz ve alken transferaz gibi). Daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin söz konusu reaksiyonların herhangi birine

özgül olmadığını, iç içe geçmiş substrat özgüllüğüne sahip olduğunu ortaya koymuş ve bunlar 'glutasyon-S-transferaz' lar adı altında toplanmıştır. Günümüzde ise türe bağımsız bir sınıflama yapıldığında GST'lar geleneksel olarak üç sitozolik bir de mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar.

Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir savunma düzeneği oluştururlar.

Homodimerik veya heterodimerik enzimler olan GST'ların, araştırılan tüm canlı türlerinde bulunması bunların hayati öneminin göstergesidir. Bu enzimler katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda işleve sahiptirler. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak; yabancı maddeleri glutasyon (GSH)'daki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir veya daha ileri metabolize olurlar. Bu yol, GST'ların kanserojen, mutajen ve diğer zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda rolleri olduğunu gösterir.

Metabolize edilmeyen lipofilik-hidrofobik pek çok bileşiği bağlamaları ise bu enzimler için depo ve taşıma rolü üstlendiğini gösterir. Birçok pigment (bilirubin, hematin, bromsülfattalein, indosiyanın gren gibi), kolik asitler, steroid hormonlar, polisilik aromatik hidrokarbonlar bu proteinler tarafından bağlanıp taşınabilmektedirler (109).

2.13.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki tepkimeyle süperoksidi detoksifiye eden enzimdir.

Bu tepkime, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir tepkimedir ve bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksid üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar.

2.13.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.13.2.1. Askorbik Asit

C vitamini, Suda çözünme özelliği gösterir; ancak lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur.

C vitamini, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin yeniden üretiminde görev alarak tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur.

C Vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan tepkimesel bakterisidal moleküllerin antibakteriyel etkisini sağlayan hücre içi konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir.

C Vitamini, antioksidan etkileri yanında organizmada fenton tepkimesinde ferri demiri ferro demire indirgeyerek hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun olan süperoksit radikalının üretimine neden olur.

Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir; fakat bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki gösterir (110).

2.13.2.2. β -Karoten (Vitamin A ön maddesi)

β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce doğrudan onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önler (109,110).

2.13.2.3. Vitamin E (α -Tokoferol)

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı zar lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma zar fosfolipitlerinin α -tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikaline aktarırlar (82). Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılır. Oluşan serbest α -tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girer. Böylece α -tokoferol

kolay reversibl oksidasyona uğramaz. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olur. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır (111).

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipid yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi zarlarında etkileri belirgindir (112,113).

2.13.2.4. Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir.

2.13.2.5. Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss tepkimelerine katılımını durdurur veya yavaşlatır.

2.13.2.6. Seruloplazmin

Plazma antioksidan etkinliğinin önemli bir kısmını akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe(II)'yi Fe(III)'e oksitler. Seruloplazmin demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile tepkimeye de girer.

2.13.2.7. Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40–60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton tepkimesine katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalın serbest çözeltiliye kaçmasına izin vermez. Bu biyolojik olarak önemli olmayan, albumine ait bir tepkime örneğidir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

2.13.2.8. Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

2.13.2.9. Bilirubin

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı kuruma görevine sahiptir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimine başvuran İB tanısı almış psikotik özellikli olan ve olmayan manik hecme hastalarında total oksidan ve antioksidan düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçlayan kesitsel bir vaka-kontrol araştırmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu bölgesinin en gelişmiş ilidir.

Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki tek araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimi'ne müracaat eden İB tanısı almış psikotik özellikli olan ve olmayan manik hecme hastaları alınmıştır. İlde psikiyatri hastalarının ayaktan başvurabileceği ve yatarak tedavi görebileceği Sağlık Bakanlığı'na bağlı üç resmi hastane ve ayrıca 2 psikiyatri uzmanının çalıştığı bir özel hastane daha bulunmaktadır.

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimi'nin çalışma saatleri randevulu olarak haftada bir gün (Pazartesi) sabah 09.00–12.00 ve öğleden sonra 13.30–16.00 arasındadır.

3.3. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimine 15.11.2006–15.05.2007 tarihleri arasında müracaat eden araştırmanın işleme ve dışlama ölçütlerine uyan 61 hasta ve 41 kontrol'den ibaret 2 grup oluşturmuştur.

3.4. Araştırmanın Dâhil Etme ve Dışlama Ölçütleri

Araştırmanın dâhil etme ölçütleri; DSM IV'e göre ikiüçlü bozukluk tanısı konulmuş olan psikotik özelliği olan ve olmayan manik dönemdeki hastalar ve herhangi bir psikiyatrik hastalığı veya öyküsü olmayan kontrol grubundan oluşmakta idi.

Araştırmanın dışlama ölçütleri; İkiüçlü bozukluk psikotik özelliği olan ve olmayan manik dönem dışı psikiyatrik ya da tıbbi eş hastalığı olanlar, hipertansiyon, diyabet ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olanlar ve alkol, madde bağımlılığı olan ya da hikâyesi olanlardı.

3.5. Araştırmanın Yürütülmesi

Duygudurum Bozuklukları Birimine kayıtlı 314 hasta içerisinde, 15.11.2006–15.05.2007 tarihleri arasında muayene için gelen İB tanısı almış psikotik özelliği olan ve olmayan manik dönemdeki 61 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların Duygudurum Bozuklukları Birimi İzlem Formu'ndaki kayıtları incelendi; yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenler, eş hastalıklar, kullandığı ilaçlar ile sigara içip içmedikleri not edildi. Bu olgulara hastalık şiddetini belirlemek amacıyla Klinik Global İzlenim (KGİ) Ölçeği uygulandı. KGİ şiddet skoru 3 ve üzerinde olanlar hastalar kabul edilip serum örnekleri alındı.

Kontrol grubu sağlıklı ve gönüllü 41 hastane personelinden oluşturuldu ve gönüllülerin de yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri ile sigara içip içmedikleri not edildi.

Çalışma için etik kurulun oluru alındı. Katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş olur alındı.

Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alındı. Kanlar heparinli tüplere aktararak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm de beş dakika santifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan plazmalar Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) çalışılmak üzere -80° C'de saklandı. Harran Üniversitesi Biyokimya laboratuvarlarında serumlarda TAS ile TOS ölçülüp Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları İzlem Formu

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimi 2000 yılından itibaren haftanın bir gününde duygudurum bozukluğu olan hastaların takip ve tedavilerinin yapıldığı bir birimdir. Bu birimde her hastaya bermutad (rutin olarak) izlem ve yan etki ölçekleri ile boy, kilo ve laboratuvar verilerinin kaydedildiği Duygudurum Bozuklukları İzlem Formu uygulanmaktadır. Hastalara ilişkin veriler bu araçla taranak kaydedilmiştir.

3.6.2. Klinik Global İzlenim (KGİ)

KGİ, hastalığın şiddeti (severity), iyileşme (improvement), tedavinin etkinlik endeksini (efficacy index) değerlendiren 3 maddeli bir ölçektir. Tedavi etkinlik endeksi ilacın etkisi (effect) ve yan etkisi (adverse effect) olarak iki alt bölümden oluşmaktadır (114). Hastalığın serum alındığı dönemdeki şiddetini değerlendirmek için KGİ uygulandı. KGİ-şiddet alt skoru 3 ve üzerinde olup manik hecme tanı ölçütlerini dolduran hastalar çalışmaya kabul edildi.

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 (115).

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 hidrojen peroksit 75 mM 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 (116).

3.7.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (117).

Reaktifler

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H₂SO₄ 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 iyon 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 (117).

3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (118).

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 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. Tanı gruplarında oksidatif değerlerin normal dağıldığı görüldü. Tanı grupları ile oksidatif ölçüm değerleri arasındaki farkı değerlendirmek için student t-test kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson'ın bağıntı analizi yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler

Araştırma grubu 61 kişilik hasta ve 41 kişilik kontrol gruplarından oluşmaktadır. Her iki grubun yaş ortalaması 31.12 ± 11.07 idi. 61 erkek (%59.8) ve 41 kadın (%40.2) araştırmada yer aldı. 102 kişilik araştırma grubunda 53 kişi (%52) sigara kullanıyordu.

Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 3'de yer almıştır. Her iki grup arasında sosyodemografik veriler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Hasta (N=61)		Kontrol (N=41)		p
	N	%	N	%	
Cinsiyet					
Erkek	39	63.9	22	53.7	$\chi^2=1.15, p=0.34$
Kadın	22	36.1	19	46.3	
Sigara kullanımı					
Var	44	72.1	9	22.0	$\chi^2=0.00, p<0.05$
Yok	17	27.9	32	78.0	
Eğitim					
Yok	8	7.8	1	1.0	$\chi^2=0.57, p<0.05$
İlköğretim	23	22.5	3	2.9	
Lise	17	16.7	12	11.8	
Yüksekokul	13	12.7	25	24.5	
		Ortalama \pm SS	Ortalama \pm SS		
Yaş	31.88 \pm 10.9		31.0 \pm 11.1		t=0.25, p=0.80

SS: Standart sapma

Hasta grubunda 61 kişiden 31 'i (%50.8) psikotik özellikli mani, 30 hasta ise (%49.2) psikotik özellik göstermeyen manilerden oluşmaktaydı. Psikotik özellik gösteren 31 mani hastasından; 17'si erkek (%54.8), 14'ü kadın (%45.2) idi. Psikotik özellik göstermeyen 30 mani hastasından; 22'si erkek (%73.3), 8'i kadın (%26.7) idi. Her iki grupta cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ($\chi^2=0.18$, $df=1$, $p>0.05$). Psikotik özellik gösteren mani ile psikotik özellik göstermeyen manilerin eğitim düzeyleri, sigara kullanımları ile ilgili karşılaştırmalarda anlamlı fark yoktu. Hasta grubunda ortalama toplam atak sayısı 4.01 ± 3.6 idi.

İB alt tiplerinin sosyodemografik ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 4'de verilmiştir.

Psikotik özellik gösteren ve göstermeyen iki grup hastalar arasında, özellikle psikotik özellik göstermeyen grupta erkek cinsiyetin daha fazla olduğu görülmekle birlikte tanı grupları ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=0.18$, $df=1$, $p>0.05$). Benzer şekilde tanı gruplarına göre eğitim düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ($\chi^2=0.15$, $df=3$, $p>0.05$). Ancak hasta ve kontrol grubunun sigara kullanımları açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda sigara içme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=0.57$, $df=1$, $p<0.05$). Tanı grupları ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. İ.B. alt tiplerinin sosyodemografik dağılımı dağılımı

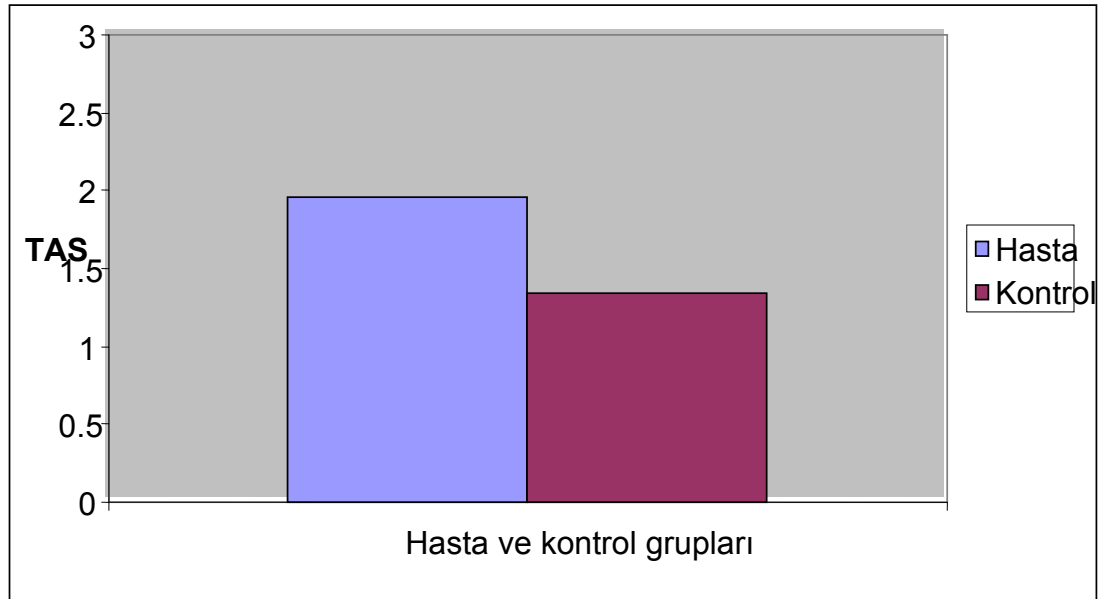
	<u>Psikotik var</u>	<u>Psikotik yok</u>	
	N (%)	N (%)	
Cinsiyet			
Erkek	17 (54.8)	22 (73.3)	
Kadın	14 (45.2)	8 (26.7)	
Toplam	31 (100)	30 (100)	$\chi^2=0.18$, $p>0.05$
Sigara			
Var	21 (67.7)	23 (76.7)	
Yok	10 (32.3)	7 (23.3)	
Toplam	31 (100)	30 (100)	$\chi^2=0.43$, $p>0.05$
		<u>Ortalama±SS</u>	
Yaş	31.06±12.27	32.7±9.6	$p>0.05$
Atak sayısı	4.9±3.5	4.6±2.4	$p>0.05$

4.2. Oksidatif Veriler

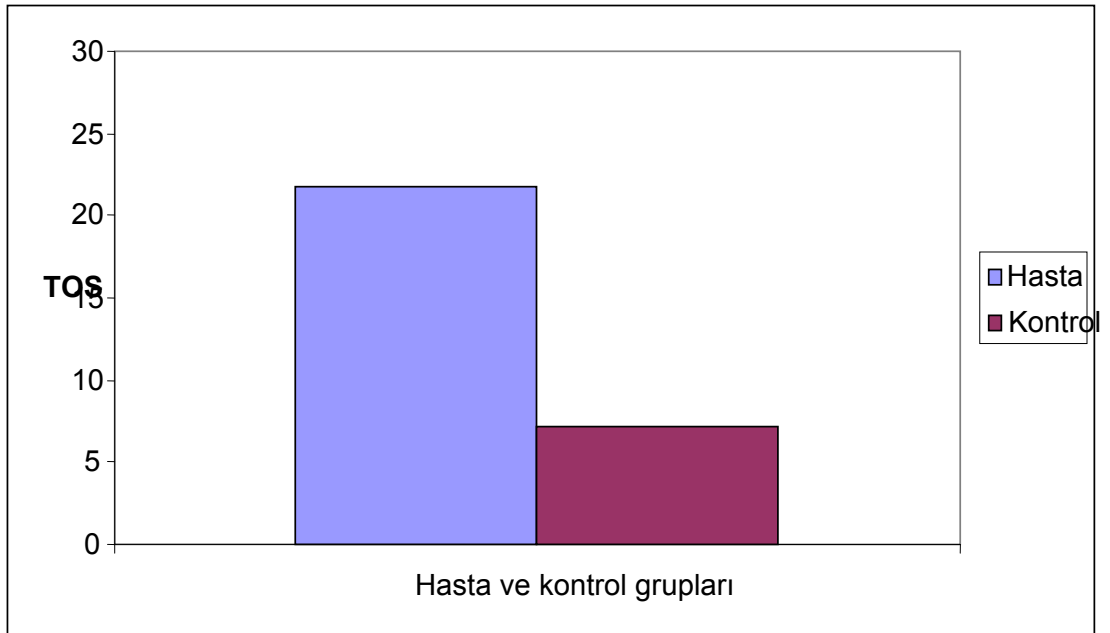
Hasta ve kontrol grupları arasındaki oksidatif ölçüm değerleri Şekil 1, 2 ve 3'de verilmiştir. Her iki grup arasındaki TAS'lerine bakıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek TAS'si olduğu görülmüştür ($t=7.1$, $p<0.01$)(Şekil 1).

Hasta grubunda total antioksidan seviyesinde olduğu gibi total oksidan seviyesinde de kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TOS'leri saptanmıştır ($t=4.9$, $p<0.01$) (Şekil 2).

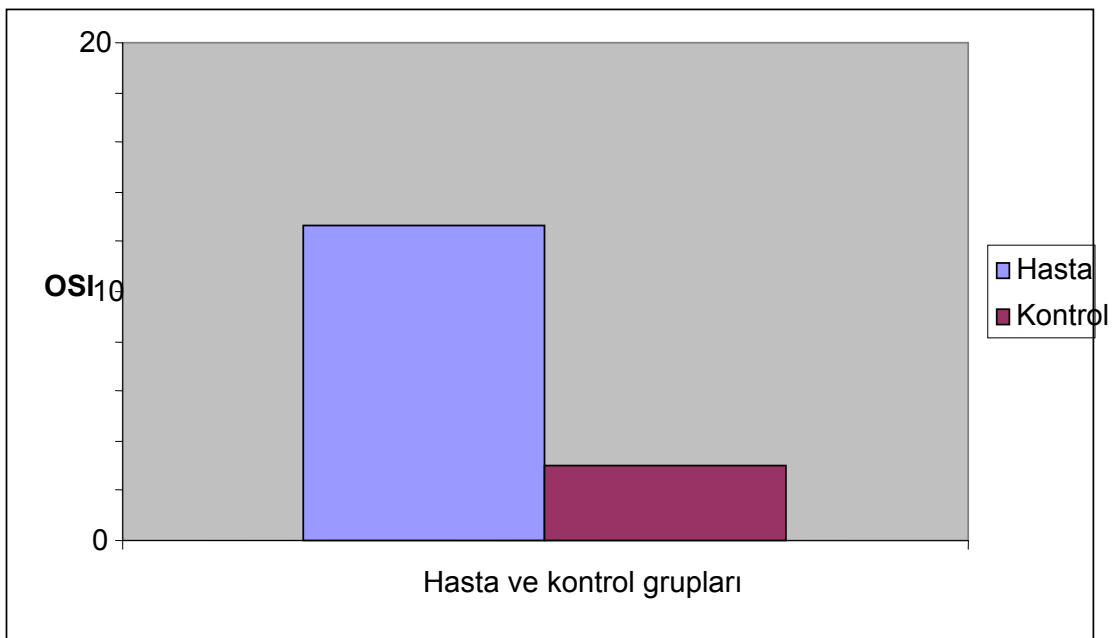
OSİ değerleri de anlamlı düzeyde hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($t=5.6$, $p<0.01$) (Şekil 3).



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunda total antioksidan seviyeleri ($\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$)



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda total oksidan seviyeleri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda oksidatif stres indeksleri

Psikotik özellik gösteren ve göstermeyen hastalar arasındaki serum oksidatif ölçüm değerleri ve OSİ değerlerine bakıldığında, her iki grup arasında TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır ($F=3.66$, $p>0.05$, $F=1.66$, $p>0.05$, $F=0.52$, $p>0.05$).

Hasta grubunda TAS, TOS ve OSİ değerleri ile atak sayısı, yaş, cinsiyet arasında ilişki saptanamamıştır.

Psikotik özellik gösteren ve göstermeyen hastalar ile kontrol grubunun ayrı ayrı karşılaştırması yapıldığında;

Psikotik özellik gösteren mani-Kontrol: Her iki grup arasında yaş, cinsiyet açısından farklılık saptanmadı ($t=-0.09$ $p>0.05$). Ancak psikotik özellik gösteren manili hastalarda sigara kullanma anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($t=4.3$, $p<0.01$). Kontrol grubunda ise eğitim düzeyi anlamlı düzeyde yüksek idi ($t=-5.9$, $p<0.01$). Psikotik özellik gösteren grupta hasta grubuna göre TAS, TOS ve OSİ değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($t=-5.9$, $p<0.01$, $t=4.7$, $p<0.01$; $t=5.7$, $p<0.01$).

Psikotik özellik göstermeyen mani-Kontrol: Her iki grup arasında yaş, cinsiyet açısından farklılık yoktu ($t=-1.6$ $p>0.05$). Ancak hasta grubu sigara kullanımı açısından anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($t=5.3$, $p<0.01$). Kontrol grubunda ise eğitim düzeyi anlamlı düzeyde yüksek idi ($t=-3.2$, $p<0.01$). Psikotik özellik göstermeyen grupta hasta grubuna göre TAS, TOS ve OSİ değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($t=-7.5$, $p<0.01$, $t=5.3$, $p<0.01$; $t=5.7$ $p<0.01$).

Psikotik özellik gösteren mani/Psikotik özellik göstermeyen mani: Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve eğitim açısından farklılık yoktu ($t=0.58$, $p>0.05$; $t=5.3$, $p>0.05$; $t=4.2$, $p>0.05$). Her iki grup arasında TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($t=0.45$, $p>0.05$; $t=1.3$, $p>0.05$; $t=1.0$, $p>0.05$). Bu grupların karşılaştırmasında oksidatif ölçüm değerleri ile klinik özellikleri arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

5. TARTIŞMA

5.1.Klinik Özellikler

61 kişilik hasta grubunda cinsiyet dağılımına bakıldığında daha fazla erkek cinsiyet görülmesine rağmen, cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılık olmasa da, bu çalışmada erkek cinsiyetin daha fazla görülmesi nedeniyle genel yazın (literatür) bilgisinden farklılık göstermektedir (20). Ancak literatürde, psikotik özellik gösteren duygudurum bozukluklarının erkeklerde daha yüksek olduğunu işaret eden çalışmalar da vardır (119).

Hasta ve kontrol grubu arasında eğitim düzeyleri açısından anlamlı fark olmamasına rağmen kontrol grubunda lise ve yüksek okul mezunu olma oranı daha fazla idi. Bu durum hastalığın seyrinin hatta hastalık belirtilerinin başlamadan önce oluşturduğu kognitif kayıplara işaret etmekte olabilir (120). Psikotik özellik gösteren ve psikotik özellik göstermeyen hastalar arasında sigara içme oranları açısından anlamlı fark olmamakla beraber, hastalar ve kontrol grubu kıyaslandığında, hasta grubunda sigara içme oranları anlamlı düzeyde daha yüksek idi. Corvin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada İUB'u olan hastalarda özellikle psikotik özellik gösterenlerde sigara içme oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (121).

5.2. Oksidatif Veriler

Araştırmanın önemli bulgularından biri İB olgularında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TOS'lerinin saptanmış olmasıdır.

Psikiyatrik hastalıklarda oksidanların arttığına dair pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğu Türkiye'de ve bunların da büyük bir kısmı kliniğimizde yapılmış çalışmalardır. Otistik bozukluk hastaları üzerinde yapılmış iki farklı çalışmada bir oksidan olan nitrik oksit (NO) yüksek tespit edilmiştir (59,122). Yakın zamanda kliniğimizde yapılmış araştırmalarda NO'nun ve malondialdehit (MDA)'nın erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite

bozukluğunda yüksek olduğu bulunmuştur (123,124). Bununla birlikte Taş ve arkadaşlarının (125) yıkıcı davranış bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde yaptıkları çalışmada NO'nun düşük olduğunu bulmuşlardır. Yakın zamanda kliniğimizde yapılmış başka bir çalışmada ise panik bozukluğu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da NO seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seviyede saptanmıştır. Bu çalışmada bulunan yüksek NO seviyesi antidepresan tedavi ile anlamlı olarak düşmüştür (57). Benzer bulguları depresyon hastaları üzerinde yapmış olduğumuz çalışmada da saptadık (56). Şizofreni hastaları üzerinde yapılmış diğer bir çalışmamızda NO ve adrenomedülin düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (126). Bir başka çalışmada NO metaboliti olan nitrit yine şizofreni hastalarında daha yüksek bulunmuştur (58). Derin ve arkadaşları (127) şizofrenide bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA yüksek olduğunu bulmuşlardır.

İB'da da oksidanlarla ilgili yine çoğu Türkiye ve kliniğimizden olan çalışmalar dikkati çekmektedir. Kliniğimizin bu alandaki ilk çalışmasında manik hecmdeki İB hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek NO seviyeleri saptanmıştır (128). Yine İB manik hecme hastaları üzerinde yapılmış bir başka çalışmada da yüksek NO seviyeleri saptanmıştır. Bu çalışmada arginin NO yolağının İB patogenezinde rol alabileceğine işaret edilmektedir (129). İB hastalığının üç ayrı dönemi üzerinde yapmış olduğumuz yakın zaman çalışmalarında ise İB l'in ötimik, manik ve depresif dönemlerinde bir oksidan olan NO artmış bulunmuştur. (5,8,9). İkiüçlü depresyon hastaları üzerinde yaptığımız çalışmada NO'nun artışının tedavi ile de normaleştiği saptanmıştır (9). Bir başka çalışmada, major depresif bozuklukta NO'un anlamlı olmasa da yüksek olduğu ve tedavi ile anlamlı olarak düştüğü belirtilmiştir (130). Literatürde İB'u olan hastalarda oksidanların artmış olduğunu işaret eden çalışmalar bulunmakla birlikte, İB I hastalarında psikotik özellik gösterip göstermemesi gibi klinik alt tipleri arasında, TOS düzeylerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada psikotik özellik gösteren mani ile psikotik özellik göstermeyen mani arasında TOS değerleri açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Ancak İB hastalarında kontrol grubuna göre TOS değerleri literatür bilgileriyle uyumu olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz net değildir. Artmış oksidanların mı psikiyatrik bozukluklara yol açtığı veya psikiyatrik bozukluğun mu oksidan artışına neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, İB'ta oksidatif stresle ilgili bulguların tespit edilmesi ve bazı hastalıklarda tedavi ile oksidanların düşmesi gibi veriler oksidanların psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği düşündürmektedir (8,56,57).

Bu çalışmada ikinci önemli bulgu ise TAS seviyelerinin İB'u olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmasıdır. Oksidanlarla yapılan çalışmalarda olduğu gibi psikiyatrik bozukluklar ile ilgili çalışmalarda da özgül antioksidanlarla ilgili değişik çalışmalar yapılmıştır. Şizofrenide bir antioksidan olan süperoksit dismutaz (SOD)'un ilaçsız dönemde arttığı, tedaviyle düştüğü saptanmıştır (131,132). Kliniğimizde erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada SOD'un azaldığı görülmüştür (123). Panik bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk hastaları üzerinde yapılmış iki çalışmada SOD kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (133,134). Kuloğlu ve arkadaşlarının (135) İB ve şizofreni hastaları üzerinde yapmış olduğu çalışmada SOD'un her iki hasta grubunda yüksek olduğu görülmüştür.

İB I hastaları üzerinde kliniğimizde yapılan çalışmalarda, depresif hecmeye SOD'un azalmış olduğu tedaviyle artsa bile normalleşmediği, ötimik ve manik dönemde ise SOD'un artmış olduğu bildirilmiştir (5,8,9). Ötimik ve manik dönemdeki SOD artışını yazarlar, reaktif bir artış olarak yorumlamışlardır (8,9). Nitekim oksidatif stresin gösterildiği diğer psikiyatrik bozukluklarda da gözlenen özgül antioksidan etkinliği artışları, oksidatif stresi kompanse etme yönünde reaktif artışlar olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızdaki İB'da kontrollere göre TAS artışı olasılıkla oksidan artışını baskılamak için metabolizmanın verdiği bir tepki olarak yorumlanabilir. İB hastalarında psikotik özellik gösteren ve göstermeyen hastalar ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ise bu alt gruplarda yüksek TAS saptanmıştır. Ancak kendi aralarında anlamlı bir fark bulunamadı. Bildiğimiz kadarı ile yazında (literatürde) bu alt tiplerde antioksidan düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma yoktur. İB hastalarında önceki manik atak sayısı ile bir antioksidan olan SOD arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır (5). Bu araştırmada da oksidanların

artmış olması oksidatif dengenin uzun dönemde oksidanlar lehine kaydığına işaret edebilir.

Çalışmamızın üçüncü bulgusu İB'lu olgularda artmış OSİ'dir. OSİ, TOS'un TAS'a bölünmesiyle elde edilen bir indekstir ve oksidatif stresle ilgili genel bir değerlendirme ölçütü olarak kullanılmaktadır (136). OSİ ile oksidatif metabolizmanın antioksidan-oksidan her iki yönünü de değerlendirebilir, antioksidanların oksidanları karşılama durumlarını görebiliriz. Kontrollere göre artmış OSİ değerleri, dengeleyici antioksidan artışına rağmen, sistemin oksidanlar yönünde bozulduğunu göstermektedir. Karşılıklı TAS artışı metabolizma dengesini sağlayamamaktadır. İB'da açık bir oksidatif stres söz konusudur ve iç düzenleyici mekanizmalar oksidatif stresi düzenlemede yetersiz kalmaktadır. Nitekim Yanık ve arkadaşları (137) major depresyonda benzer biyokimyasal desenli bir çalışmada antioksidan ve oksidanları azalmış bulurken, OSİ'nin hastalarda arttığını göstermişlerdir. Yakın zamanda yayınlanmış iki çalışmada da İB'da oksidatif stresin arttığı görülmüştür (138,139). Bu çalışmada İB alt tipleri arasında OSİ değerleri açısından anlamlı fark bulunmamakla beraber, hastalarda kontrol grubuna göre OSİ değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve önceki oksidatif stres çalışmalarıyla örtüşmektedir.

Hasta grubunda ilaçların oksidatif denge üzerine etkilerinin göz ardı edilmiş olması ve hastaların sigara içme oranlarının daha yüksek olması çalışmamızın kısıtlayıcı özelliğidir. Ancak İB'ta psikotik belirtileri ön planda olan ve olmayan hastalarla kontrol grubunu, oksidatif veriler açısından karşılaştıran ilk çalışma olması çalışmamızın en önemli özelliğidir.

Sonuç olarak İB'da muhtemelen başlangıçta oksidanlarda giderek bir artış olmakla birlikte karşı dengeleyici antioksidan artışları oksidatif düzeni sağlayamamaktadır. Meydana gelen oksidatif strese bağlı olarak değişik hücresel yapıtaşları ve işlevsel bileşikler bozulmakta ve bu durumun hastalığın oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu araştırmada; İB'a psikotik özelliğin eşlik etmesi ya da etmemesi oksidatif dengeyi anlamlı düzeyde etkilemediği ancak alt tiplerden bağımsız olarak İB'un kendisi başlı başına oksidatif dengeyi bozduğu anlamına gelebilir. Diğer taraftan bu bilginin doğrulanması için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Kliniğimizde yapılan bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. İB'da toplam oksidan seviyesi artmıştır.
2. İB'da toplam antioksidan seviyesi de cevap olarak (reaktif olarak) artmıştır.
3. İB'da oksidatif stres artmıştır ve bu hastalıkta oksidatif dengenin bozulduğunun bir göstergesidir.
4. İB'a psikotik özelliğin eşlik etmesi ya da etmemesi TAS, TOS, OSİ değerlerini anlamlı düzeyde etkilememiştir.
5. İB'da muhtemelen hastalığın ilk dönemlerinde oksidan artışı olmakta ve ilerleyen dönemlerde ortaya çıkan antioksidan artışı, oksidan-antioksidan dengesini sağlayamamakta ve denge oksidanlar lehine bozulmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Savaş HA, Yumru M. Bipolar (İkiuçlu) bozuklukta genetik çalışmaları. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2006;29:10–17.
2. Meiser B, Mitchell PB, McGirr H, Van Herten M, Schofield PR. Implications of genetic risk information in families with a high density of bipolar disorder: an exploratory study. Soc Sci Med. 2005;60:109–8.
3. Mitchell PB, Malhi GS, Ball JR. Major advances in bipolar disorder. Med J Aust. 2004;181:207–10.
4. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. Clin Chem. 1991;37:1932–1937.
5. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31:697–702.
6. Hoekstra R, Fekkes D, Pepplinkhuizen L, Loonen AJ, Tuinier S, Verhoeven WM. Nitric oxide and neopterin in bipolar affective disorder. Neuropsychobiology. 2006;54:75–81.
7. Sadeghipour H, Ghasemi M, Nobakht M, Ebrahimi F, Dehpour AR. Effect of chronic lithium administration on endothelium-dependent relaxation of rat corpus cavernosum: the role of nitric oxide and cyclooxygenase pathways. BJU Int. 2007;99:177–82.
8. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E et. al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. World

- J Biol Psychiatry. 2006;7:51–5.
9. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. Probable Oxidative Imbalance in Bipolar Depression: The Course Of Nitric Oxide And Superoxide Dismutase During The Treatment Of Depressive Episode. *J Affect Disord.* 2008;107:89-94.
 10. Angst J, Ernst C. Current concepts of the classification of affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 1993;8:211–215.
 11. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2000;15:445–457.
 12. Akiskal HS. The milder spectrum of bipolar disorders: diagnostic, characterologic and pharmacologic aspects. *Psychiatric Ann.* 1987;17:33–37.
 13. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord.* 2000;1;5–30.
 14. Coryell W, Keller M, Lavori P, Endicott J. Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. II. Mania. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47:658–62.
 15. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C. The epidemiology of DSM-III-R Bipolar I Disorder in a general population survey. *Psychol Med.* 1997;27:1079–89.
 16. Pope HG Jr, Lipinski JF Jr. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness. A reassessment of the specificity of “schizophrenic” symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:811-828.
 17. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness.* New York, NY: Oxford University Press, 1990.
 18. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* Washington DC, American Psychiatric Association. 1994;151–189.
 19. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of*

- Mental Disorders, Ed. IV-TR. Washington DC, American Psychiatric Association. 2000;151–189.
20. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am.* 1999;22:517–34.
 21. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 1998;50:143–151.
 22. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar disorder. *Sos Psychiatry Epidemiology.* 1995;30:279–92.
 23. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG et. al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA.* 1996;276:293–9.
 24. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res.* 1995;55:27–32.
 25. Berk M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. *Drugs.* 2001;10:1407–1414.
 26. Akiskal HS. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. *J Clin Psychiatry.* 1994;55:46–52.
 27. Akiskal HS, Hantuoche EG, Bourgeois ML. Gender, temperament, and the clinical Picture in dysphoric mixed mania: findings from french national study. *J Affect Disord.* 1998;50:175–186.
 28. Konuk N, Kocabaşoğlu N. Bipolar affektif bozuklukta güncel tedaviler. *Yeni Symposium.* 2000;38:56–62.
 29. Saka CM, Özer S, Uluşahin A. Bipolar Bozuklukta Bir Yıllık İzlem Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2001;12:283–292.
 30. Kaplan IH, Sadock JB. *Klinik Psikiyatri El Kitabı Çev. Abay E, 2.Baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri.* 1999:235–237.

31. Öztürk OM. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 9.Basım, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri. 2002:86–92.
32. Özcan Y, Özcan EM, Boztepe VA, Karlıdağ R. Akut Manide Lityum, Karbamazepin ve Valproatın Klinik Etkinliğinin Karşılaştırılması: Bir Ön Çalışma. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 1999;9:203–207.
33. Bülbül F, Savaş E, Savaş HA, Selek S, Kaya C. İkiuçlu ve Tekuçlu Bozuklukta Lamotrijin Kullanımı: Geriye Yönelik Bir Çalışma. Türkiye’de Psikiyatri. 2005;7:88–90.
34. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G. A randomized, placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry. 2004;64:1013–24.
35. Moreno RA, Moreno DH, Soares MB, Ratzke R. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of Bipolar Disorder. Rev Bras Psiquiatr. 2004;26:37–43.
36. Baldassano CF, Ballas CA, O’Reardon JP. Rethinking the treatment paradigm for bipolar depression: the importance of long-term management. CNS Spectr. 2004;9:11–8.
37. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Past R, Whybrow PC, Gyulai L et al. Multisite data reanalysis of the validity rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM–IV. Am J Psychiatry. 1994;151:506–515.
38. Yumru M, Savas HA, Kokaçya H, Vırt O. Şizofreni tedavisinde uzun etkili risperidon: Geriye dönük bir çalışma. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2007;17:119–123.
39. Savas HA, Yumru M, Ozen ME. Use of long acting risperidone in bipolar disorder. J Clin Psychopharmacol. 2006;26:530–1.
40. Savas HA, Yumru M, Selek S, Kaya MC. Atypical antipsychotics as “mood stabilizers”: a retrospective chart review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31:1064–1067.

41. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savaş E et al. Atypical Antipsychotics Related Metabolic Syndrome In Bipolar Patients. *J Affect Disord*. 2007;98:247–252.
42. Gergerlioglu S, Savas HA, Celik A, Savas E, Yumru M, Tarakcioglu M et al. Atypical Antipsychotic Usage Related Higher Serum Leptin Levels and Disabled Lipid Profiles in Euthymic Bipolar Patients. *Neuropsychobiology*. 2006;53:108–112.
43. Yumru M, Savas HA, Selek S, Savas E. Acute Dystonia After An Initial Dose Of Ziprasidone: A Case Report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:745–7.
44. Ozen ME, Yumru M, Savas HA, Cansel N, Herken H. Neuroleptic Malignant Syndrome Induced By Ziprasidone On The Second Day Of Treatment: A Case Report. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8;42–44.
45. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1130–8.
46. Vahip S. İkiuçlu Duygudurum Bozukluğunda Depresif Epizod Sağaltımı. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2000;8:13–19.
47. Vahip S. Araştırmalardan Klinik Uygulamaya Bipolar Depresyon Tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999;9:213–221.
48. Kul M, Kılınçaslan A, Yumru M, Kandemir H, Adaletli H, Ceylan M. Escitalopram induced mania in children. *J Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2008;18(1):119-20.
49. Yumru M, Savaş HA, Savaş E. Tek Doz Klorpromazin Uygulaması Sonrası Gelişen ve Elektrokonvulsif Tedaviye Olumlu Yanıt Veren Nöroleptik Malign Sendrom: Olgu sunumu. *Türkiye'de Psikiyatri*. 2005;7:126–128.
50. Yumru M, Savaş HA, Cansel N, Özen ME, Kandemir H. Nöroleptik malign sendrom ve nöropsikiyatrik sekelleri: geriye dönük bir araştırma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2006;16:31–34.

51. Vırit O, Ayar D, Savaş HA, Yumru M, Selek S. Patients' and their relatives' attitudes towards electroconvulsive therapy in bipolar disorder. *J ECT*. 2007;23(4):255-9.
52. Vahip I, Kocadere M. İkiuçlu bozuklukta sağaltıma uyum sorunları ve psikososyal girişimler. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2000;8:36-43.
53. Oral ET. İkiuçlu Bozuklukta Koruma: Neyle yapılmalı? Nasıl yapılmalı? *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2003;11:15-20.
54. Tunca Z, Özerdem A, Kaya N. İkiuçlu bozuklukta koruyucu sağaltıma alınan hastaların izlenmesinde uygulamalar. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2000;8:9-18.
55. Oral T, Şahin Ş, Akman B, Verimli A. İki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda tedaviye uyum: 'Farz edelim ki, şeker hastasıysın.' demek yeterli mi? *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2002;3:212-222.
56. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res*. 2007;38:247-52.
57. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME et al. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21:53-9.
58. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H et al. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology*. 2003;47:61-5.
59. Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurlu F, Sivasli E et al. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta*. 2003;331:111-7.
60. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46:27-32.

61. Meister A. Glutathione Ascorbate and cellcycle regulation FEBBS letters. 1994:1–4.
62. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc.* 1988;63:381–8.
63. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *Lancet.* 1984;23:1396–7.
64. Hochstein P, Atallah AS. The nature of oxidant and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *J Mut. Res.* 1988;202:363–75.
65. Tappel Al. Lipid Peroxidation damage to cell components. *J Fed Proc.* 1973;32:1870–4.
66. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxjgen radicals and human discase. *J Annals int med.* 1987;107:526–45.
67. Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury. *Free Radical Chemistry. J Clinical Toxicology.* 1993;49:481–93.
68. Dizdaroğlu M. Mechansms of Oxidative DNA Damage; Lesion and Their Measurement. Kluwer Academic/Plenum Publishers. 1999;302:67–87.
69. Dizdaroğlu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *J Free Radical Biology and Med.* 1993;61:225–242.
70. Wetberg AB, Weitzman SA, Clarck EP. Effetcs on antioxidants on antioxidant induce: sister chromatid exchange formation. *J Clin Invest.* 1985;75:35–7.
71. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. *J Biochem.* 1984;222:1–15.
72. Tappel AL, Dillard JC. Invivo lipid peroxidation measurement via

- exhaled pentane and protection by vitamin E. J Federation Proceedings 1981;40:174–8.
73. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. J Clin Chem. 1995;42:18–19.
 74. Moncada S, Palmer RMJ, Higs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. J Pharmacol Review. 1991;43:109–37.
 75. Lancaster J. Nitric oxide, principles and actions. Copyright by Academic Press. Inc. California/USA. 1990.
 76. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthase in mammals. J Biochem. 1994;298:249–58.
 77. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. J Biol Chem. 1993;268:123–5.
 78. Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW. Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. J Hypertension. 1996;28:488–93.
 79. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. J Med Lab Sci. 1984;41:157–62.
 80. Canbaş A. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No: 78, Ç. Ü. Adana.1983.
 81. Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. J Toxicology. 1992;64:547–51.
 82. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. Am J Medicine. 1991;91:14–22.
 83. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in molecular biology. J Aging and

- Disease. 1984;65:53–66.
84. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vasler endothelium. *J Clin Med.* 1994;125:26–37.
 85. Logani MK, Davies RE. Lipid Oxidation: Biologic effects and antioxidants. *J Lipids.* 1985;15:6–12.
 86. Reubset FAG, Veerkamp JH, Tirjbels JMF, Monnens LA. Total and peroxisomal oxidation of various saturated and unsaturated fatty acids in rat liver, heart. *J M Quadriceps Lipids.* 1992;24:11–16.
 87. Arıcıoğlu A. Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. *Türk ORL Arşivi.* 1994;2:139–242.
 88. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. *J Cancer Res.* 1994;54:12–15.
 89. Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. *J Free radicals, Aging and Degenerative Diseases.* 1986;1:427–456.
 90. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr.* 1989;119:109–111.
 91. Niki E. Antioxidants in retation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids.* 1987;44:227–53.
 92. Braughler M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferraus iron during peroxidation of lipid substrates. *J Biochem and Biophys.* 1987;921:457–64.
 93. Ripine JE, Bast A, Lankharst I. Lipids and Oxidative Strees Study Group: Oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease. *J Respir Crit Care Med.* 1997;156:341–347.
 94. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem.* 1992;286:607–11.

95. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993;26:351–7.
96. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J Free Radical Res.* 1992;16:75–87.
97. Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Ellis Horwood, Chichester 1993:19–39.
98. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett.* 1991;281:9–19.
99. Horwood E, Epe B. DNA and Free Radicals. Chichester 1993:41–65.
100. Van den Akker E, Lutgerink JT, Laqueur MVM, Joenje H, Retel J. The formation of one-G deletions as a consequence of single-oxygen-induced DNA damage. *Mutat Res.* 1994;309:45–52.
101. Steenken S. Purine bases, nucleosides, and nucleotides: aqueous solution redox chemistry and transformation reactions of their radical cations and e and OH adducts. *J Chem Rev.* 1989;89:503–520.
102. Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *J Mutat Res.* 1992;275:331–342.
103. Aruoma OI, Halliwell B. DNA and Free Radicals: Techniques Mechanisms and Applications. OICA Internat St Lucia, London 1998;1-20
104. Totter JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980;77:1763–7.
105. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. *Türk ORL Arşivi.* 1998;36:33–6.
106. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age corralated modifications of

copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *J Clin Chem.* 1992;36:66–70.

107. Smith EL, Hill RL, Lehmal R. Principle of biochemistry. 7th ed-McBraw Hill, inc. USA. 1983:382 – 383.
108. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harpers biochemistry. 2nd edition. Typo. 1991:342–354.
109. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. *J Anal Biochem.* 1989;183:16–20.
110. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr.* 1989;119:109–11.
111. Berger SJ, Gosky D, Zberowska E. Sensitive enzymatic cycling in diabetes. *J Diabetes.* 1991;46:405–12.
112. Burton G, Traber M. Vitamin E: Antioxidant activity biokinetics and bioavailability. *J Annu Rev Nutr.* 1990;10:357–82.
113. Pabo'n A, Carmona J, Burgos LC, Blair S. Oxidative stress in patients with non-complicated malaria. *J Clin Biochem.* 2003;36:71–78.
114. Guy W: Assessment Manual for Psychopharmacology - Revised. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. 1976: 218–222.
115. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37:112– 9.
116. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37:277–85.

117. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103–11.
118. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100:61–4.
119. Keck PE Jr, McElroy SL, Havens JR, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA, et. al. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry.* 2003 ;44(4):263-9.
120. Rosen LN, Rosenthal NE, Dunner DL. Social outcome compared in psychotic and nonpsychotic bipolar I patients. *J Nerv Ment Dis* 1983;171:272-275.
121. Corvin A, O'Mahony E, O'Regan M, Comerford C, O'Connell R, Craddock N. Cigarette smoking and psychotic symptoms in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2001;179:35-38.
122. Zoroglu SS, Yurekli M, Meram I, Sogut S, Tutkun H, Yetkin O et al. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. *Cell Biochem Funct.* 2003;21:55–60
123. Bulut M, Gergerlioglu HS, Savas HA, Selek S, Yilmaz HR. Erişkin Dikkat Eksikliği /Hiperaktivite Bozukluğu'nda oksidatif Stresin Rolü. 10. Gazi Psikiyatri Günleri, G. Magosa, Kıbrıs. 9–12 Nisan 2006.
124. Bulut M, Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Yilmaz HR et al. Malondialdehyde levels in adult attention deficit /hyperactivity disorder. *J Psych Neurosci.* 2007. Baskıda.
125. Varol Tas F, Guvenir T, Tas G, Cakaloz B, Ormen M. Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. *Neuropsychobiology.* 2006;53:176–80.
126. Zoroglu SS, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Savas HA et al. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *J Psych Research.* 2002;36:309–315.

127. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2001;11:174–182.
128. Savas HA, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroglu SS et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;45:57–61.
129. Yanik M, Vural H, Tutkun H, Zoroglu SS, Savas HA, Herken H et al. The role of the arginine nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254:43–47.
130. Y.W. Yu, T.J. Chen, Y.C. Wang, Y.J. Liou, C.J. Hong and S.J. Tsai, Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response, *Neuropsychobiology*. 2003;47:137–140.
131. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1998;32:385–91.
132. Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res*. 2002;58:1–10.
133. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B, Bulut S. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46:186–189.
134. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46:27–32.
135. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patient with

- schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct.* 2002;20:171–175.
136. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatr Int.* 2005;47:635–9.
 137. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica.* 2004;16:200–3.
 138. 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. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:283–5.
 139. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V Jr, da Silva Vargas R et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett.* 2007;421:33–6.