



T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUKLU HASTALARDA  
OKSİDATİF METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Feridun BÜLBÜL  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yard. Doç. Dr. Osman VIRİT**

**Ekim – 2008**



T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUKLU HASTALARDA OKSİDATİF  
METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Feridun BÜLBÜL**  
**PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Yard. Doç. Dr. Osman VIRİT**

**TEZ ONAY SAYFASI**  
T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

**ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUKLU HASTALARDA OKSİDATİF  
METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Feridun BÜLBÜL**

**22/10/2008**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Ayşe BALAT

Tıp Fakültesi Dekanı

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

(İmza).....

Doç. Dr. Haluk A. SAVAŞ

Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....

Yard. Doç. Dr. Osman VIRİT

Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Doç. Dr. Haluk A. Savaş (başkan)
2. Doç. Dr. Abdurrahman Altındağ (üye)
3. Yard. Doç. Dr. Osman Virıt (üye)
4. Prof. Dr. Mustafa Yılmaz (üye)
5. Doç. Dr. Celalettin Camcı (üye)

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Haluk A. SAVAŞ, Doç. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ, Yard. Doç. Dr. Osman VIRIT, Prof. Dr. Hamdi TUTKUN ve Prof. Dr. Hasan HERKEN'e teşekkür ederim.

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

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

Dr. Feridun Bülbül  
Gaziantep 2008

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
ÖZET .....	V
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
TABLO LİSTESİ .....	IX
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Şizoaffektif Bozukluk .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Tarihçe .....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etyoloji.....	4
2.1.5. Karşılaştırmalı Sınıflandırma.....	5
2.1.6. Tanısal ve Klinik Özellikler.....	6
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	9
2.1.8. Gidiş ve Sonlanım.....	10
2.1.9. Tedavi .....	10
2.1.9.1. Duygudurum Düzenleyiciler.....	11
2.1.9.2. Antidepresanlar .....	11
2.1.9.3. Antipsikotikler .....	12
2.1.9.4. Antikonvülzanlar .....	12
2.1.9.5. Psikososyal Tedavi .....	13
2.2. Oksidatif Metabolizma .....	13
2.2.1. Serbest Radikal Türleri .....	14
2.2.1.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT) .....	14
2.2.1.1.1. Hidroksil Radikalleri (OH).....	14
2.2.1.1.2. Süperoksit Radikalleri (O <sub>2</sub> ).....	16

2.2.1.1.3. Hipoklorik Asit (HOCl).....	17
2.2.1.1.4. Singlet O <sub>2</sub> .....	17
2.2.1.1.5. Hidrojen Peroksit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ).....	17
2.2.1.2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) (NO, NO <sub>2</sub> , NO <sup>+</sup> ).....	18
2.2.1.3. Serbest Radikal Üretim Kaynakları .....	19
2.2.1.3.1. Eksojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları .....	19
2.2.1.3.2. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları.....	20
2.2.1.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri .....	20
2.2.1.4.1. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri .....	20
2.2.1.4.2. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri .....	20
2.2.1.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri.....	22
2.2.1.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri .....	22
2.2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri .....	22
2.2.2.1. Enzimatik Antioksidanlar .....	22
2.2.2.1.1. Glutasyon Peroksidaz (GSHPx).....	22
2.2.2.1.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) .....	23
2.2.2.1.3. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz .....	23
2.2.2.1.4. Katalaz .....	23
2.2.2.1.5. Glutathion-S-Transferazlar (GST).....	24
2.2.2.1.6. Glutasyon Redüktaz .....	24
2.2.2.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	24
2.2.2.2.1. Vitamin C (Askorbik Asit) .....	24
2.2.2.2.2. Karoten (Vitamin A ön maddesi).....	25
2.2.2.2.3. Vitamin E (α-Tokoferol).....	25
2.2.2.2.4. Melatonin .....	26
2.2.2.2.5. Diğerleri .....	26
2.3. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Araştırmanın Tipi.....	28
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri .....	28
3.3. Araştırmanın Evreni.....	28
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri .....	28

3.5. Araştırmanın Yürütülmesi .....	29
3.6. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması .....	29
3.6.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü .....	29
3.6.1.1. Reaktiflerin Hazırlanması .....	30
3.6.2. Total Oksidan Seviye (TOS)'nin Ölçümü .....	30
3.6.2.1. Reaktiflerin Hazırlanması .....	30
3.6.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin Hesaplanması.....	31
3.7. İstatistiksel Değerlendirilme .....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Genel Bilgilerin Dağılımı .....	32
4.2. Psikiyatrik ve Ek Tıbbi Eştanılar .....	34
4.3. Oksidatif Veriler .....	35
5. TARTIŞMA .....	39
6. SONUÇ .....	44
7. KAYNAKLAR .....	45
8. EKLER.....	57



## ÖZET

### ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUKLU HASTALARDA OKSİDATİF METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Feridun BÜLBÜL

Uzmanlık Tezi, Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Yard. Doç. Dr. Osman VIRİT

Ekim 2008, 69 sayfa

Bu çalışmada şizoaffektif bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgulardan ve sağlıklı kontrollerden usulüne uygun olarak alınan serum örneklerinde toplam antioksidan seviyesi (TAS) ve toplam oksidan seviyesi (TOS) Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı ve oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. Sonuçlar gruplar arasında kıyaslandı. Hastalarda kontrollere göre TOS ve OSİ değerleri anlamlı olarak yüksek bulunurken TAS değerinde farklılık tespit edilmedi. Ayrıca manik hecme sayısı, depresif hecme sayısı ve toplam hecme sayısı arttıkça TOS ve OSİ değerlerinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre şizoaffektif bozuklukta oksidatif denge TOS'nin artması yönünde bozulmuştur. Artmış oksidatif stres hastalığın seyrini olumsuz yönde etkiliyor olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Şizoaffektif bozukluk, Toplam oksidan seviye, Toplam antioksidan seviye, Oksidatif stres

**ABSTRACT****EVALUATION OF OXIDATIVE METABOLISM IN SCHIZOAFFECTIVE DISORDERS**

Dr. Feridun BÜLBÜL

Residency Thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Assistant Prof. Dr. Osman VIRIT

October 2008, 69 pages

In our study we aimed to evaluate the oxidative metabolism's status in schizoaffective disorder. Blood samples were taken from enrolled subjects in appropriate way and total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS) were studied in Harran University Medical Faculty Biochemistry Labs and oxidative stress index (OSI) was calculated. Results were compared between groups. However, TAS values were similar between two groups; in patient group, TOS and OSI values were significantly higher than control group. Additionally, an inversely proportional decrease in TOS and OSI values while the number of manic attacks, depressive attacks, and total attacks had increased. The oxidative equilibrium had destabilized in favor of TOS in schizoaffective disorder. Increased oxidative stress might effect the prognosis of the disease negatively.

**Keywords:** Schizoaffective disorder, Total oxidant status, Total antioxidant status,

Oxidative stres

## KISALTMALAR

ABTS	: 2,2' - azinobis - 3-ethylbenzothiazoline-6- sulfonic acid
CAT	: Katalaz
ATÖ	: Araştırma Tanı Ölçütleri
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
DM	: Diyabetes Mellitus
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EKT	: Elektrokonvulsif Tedavi
ETS	: Elektron Transport Sistemi
EEG	: Elektroensefalografi
GC	: Guanilat Siklaz
GST	: Glutation-S-Transferaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSH-Rd	: Glutasyon Redüktaz
HO	: Hidroksil
ICD	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat-Oksidaz
MDA	: Malondialdehit
MR	: Magnetik Rezonans
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NO	: Nitrik Oksit
NO <sub>2</sub>	: Nitrojen Dioksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
O <sub>2</sub>	: Süperoksit
O <sub>2</sub>	: Singlet Oksijen
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
OH	: Hidroksil Radikali
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen Peroksit
R	: Radikal
RO	: Alkoksil
RS	: Tiyil Radikali
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROO	: Peroksil
RSO	: Sulfenil Radikalleri
RSO <sub>2</sub>	: Tiyil Peroksit Radikali
RNA	: Ribonükleik Asit
RDC	: Research Diagnostic Criteria
ROC	: Receiver Operating Curve

SS	: Standart Sapma
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSGİ	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAS	: Toplam Antioksidan Seviye
TOS	: Toplam Oksidan Seviyesi
UV	: Ultraviyole
Vb	: Ve benzeri
XOD	: Ksantin Oksidaz

**TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo 1.</b> Şizoaffektif bozukluk için DSM-IV-TR tanı ölçütleri.....	6
<b>Tablo 2.</b> Şizoaffektif bozukluğun ICD-10 tanı ölçütleri .....	7
<b>Tablo 3.</b> Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımları.....	32
<b>Tablo 4.</b> Hastaların eğitim durumları .....	32
<b>Tablo 5.</b> Hastaların şizoaffektif bozukluk tanısı almadan önce aldıkları tanılar.....	33
<b>Tablo 6.</b> Hastalarda sanrı ve varsanı varlığı .....	33
<b>Tablo 7.</b> Hastaların klinik özellikleri .....	34
<b>Tablo 8.</b> Hastalarda ek psikiyatrik ve ek tıbbi bozukluklar .....	34

**ŞEKİL LİSTESİ**

<b>Şekil 1.</b> Hasta ve kontrol grubunun total oksidan seviyeleri	35
<b>Şekil 2.</b> Hasta ve kontrol grubunun total antioksidan seviyeleri	36
<b>Şekil 3.</b> Hasta ve kontrol grubunun oksidatif stres indeksleri	37

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizoaffektif bozukluk hem şizofreni hem de affektif bozuklukların özelliklerini taşıyan bir hastalıktır. Şizoaffektif bozukluk, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı'nda 'Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar' başlığı altında, Dünya Sağlık Örgütü'nün Hastalıklar ve Sağlık Problemlerinin Uluslararası Sınıflaması'nda ise 'Şizofreni, Şizotipal ve Sanrılı Bozukluklar' başlığı altında yer alan bir psikiyatrik bozukluktur (1). Jacob Kasanin, "şizoaffektif psikoz" terimini ilk kullanan kişidir. Gözlemlerini, iyi premorbid işlevselliği olan, şizofrenik ve duygudurum belirtilerinin birlikte, ani şekilde başladığı ve olumlu sonuçlandığı dokuz genç hastadan oluşan ayrı bir alt grup üzerinde geliştirmiştir (2).

Şizoaffektif bozukluğun prevalansı yüzde 1'den daha azdır, muhtemelen yüzde 0.5 ile yüzde 0.8 arasındadır. Çalışmalar şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında yüksek düzeyde bir komorbidite olduğunu göstermiştir (3-6). Cinsiyet farklılığı açısından bakıldığında duygudurum bozukluklarına benzer bir özellik taşır, ikiüçlü alt tipte kadın-erkek oranı eşitken depresif alt tip kadınlarda iki kat daha fazla görülür (4,5).

Şizoaffektif bozukluğun şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Bozukluğun kalıtsal bir kökeni olması da muhtemeldir, çünkü şizoaffektif bozukluğu olan hastaların ailelerinde şizofreni hastalarınıninkine göre daha fazla duygudurum bozukluğu ve duygudurum bozukluğu olan hastalarınıninkine göre daha fazla şizofreni öyküsüne vardır (3-5). Şizoaffektif bozukluğun uzun süreli gidişi için en açık ifade, şizofreniye göre daha iyi ve ikiüçlü bozukluğa göre daha kötü olduğudur (3-5). Hastalığın tedavisinde antipsikotik ve duygudurum dengeleyici ilaçlar kullanılır (7,8).

Canlıda meydana gelen oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde oksidatif ürünler olarak adlandırılan bazı toksik ürünler de ortaya çıkmaktadır. Bu toksik ürünlerin hücrede karbonhidrat, protein, lipid ve DNA yapılarına zarar vererek

hastalıkların etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu oksidatif ürünlerin canlıdaki zararlı etkilerini ortadan kaldıran maddelere de antioksidanlar adı verilmektedir.

Oksidatif stres, oksidan düzeyinin artması ve/veya antioksidan düzeyin azalması sonucu oksidatif metabolizmadaki dengenin bozulmasıdır. Oksidanlar hücre dışı matriksin yapısını ve hücre yapısını bozarak ve DNA hasarı yaparak genetik yapıyı bozmaktadırlar. Özellikle DNA'yı etkileyen serbest radikaller önemli zararlara neden olmaktadır. Bu zararlar da karsinojenik mutasyonlara neden olabilmektedir (9,10). Değişik tıbbi hastalıklarda oksidatif metabolizmanın bozulduğu bilinmektedir. Uzun süredir de şizofreni, ikiüçlü bozukluk ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklardaki oksidatif metabolizma dengesizliklerine dair bilimsel kanıtlar bulunmaktadır (11,12). Bu dengesizlik, bozuklukların oluşmaları, seyirleri, tedavi yanıtı ve diğer hastalıklara yatkınlık gibi pek çok konuda oksidatif metabolizmaya etkileşimlerini kapsamaktadır. Serbest radikallerin psikiyatrik hastalıklara etkileri ile ilgili başta bizim kliniğimizde olmak üzere çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (6,13-16). Ancak şizoaffektif bozuklukta böyle bir araştırma bilgilerimize göre bulunmamaktadır. Bu araştırmada şizoaffektif bozuklukta oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK

#### 2.1.1. Tanım

Şizoaffektif bozukluk hem şizofreni hem de affektif bozuklukların özellikleri olan bir hastalıktır. Şizoaffektif bozukluk tanı ölçütleri daha çok şizofreni ve duygudurum bozukluklarının tanı ölçütlerindeki değişimlerin bir yansıması olarak zaman içinde değişim göstermiştir.

#### 2.1.2. Tarihçe

Emil Kraepelin psikozu 1896 yılında ilerleyici bozulma ile giden “demans prekoks” ve “aralıklı seyreden manik-depresif bozukluk” olmak üzere ikiye ayırmıştır. Bununla birlikte onun klinik örnekleri her iki bozukluğun özelliklerinin olduğu birçok hastayı içeriyordu. Johannes Lagge, Kari Bowman ve William Dunton gibi diğer bilim adamları demans prekoksun derece derece işlevsel bozulma ile seyreden mani veya depresyon hecmelerini kapsayan aralıklı formlarını tanımlamışlardır. Eugen Bleuler takiplerinde duygudurum ve psikotik belirtilerin aynı dönem süresince bulunmasının şizofreni tanısını değiştirmediyi savunmuş ve şizofreniyi manik depresif psikozdan doğru şekilde ayırmak için uzun süreli gözlemlerin gerektiğini belirtmiştir. Şizoaffektif bozukluk Kasanin tarafından 60 yıl önce tanımlanmıştır (17). Gözlemlerini iyi premorbid işlevselliği olan, şizofrenik ve duygudurum belirtilerinin birlikte ani şekilde başladığı ve olumlu sonuçlandığı dokuz genç hastadan oluşan ayrı bir altgrup üzerinde geliştirmiştir. Bununla birlikte, ayrıntılı olgu öyküleri tekrar değerlendirildiğinde bu olguların herbirinin DSM-TV-TR’ ye göre psikotik özellikli duygudurum bozukluğu tanısını ayırt etmek olasıdır. Yine de, şizoaffektif bozukluk ayrı bir kavram olarak kalmış olup, DSM-IV-TR’de ‘Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar’ bölümünde ayrı bir bölüm olarak yer almıştır (2,18).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Şizoaffektif bozukluğun yaşam boyu prevalansı yüzde 1'den daha azdır, muhtemelen yüzde 0.5 ile yüzde 0.8 arasındadır (3-6). Şizoaffektif bozukluk risk etmenleri açısından da çok fazla araştırılmamıştır. Cinsiyet farklılığı açısından bakıldığında duygudurum bozukluklarına benzer bir özellik taşır, ikiüçlü alt tipte kadın-erkek oranı eşitken depresif alt tip kadınlarda iki kat daha fazla görülür (4,5). Aile çalışmalarında da şizoaffektif bozukluğu bulunan kadın hastaların akrabalarında erkek hastaların akrabalarına oranla daha fazla şizofreni ve depresif bozukluk olduğu saptanmıştır (3,18).

### 2.1.4. Etiyoloji

Etiyolojiye yönelik çalışmalarda şizofreni ve şizoaffektif bozukluk sıklıkla birlikte ele alınmıştır. Buna bağlı olarak sadece şizoaffektif bozukluğa özgü etiyolojik etmenlerle ilgili çok az şey bilinmektedir (6). Şizoaffektif bozukluğun şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Rahimiçi problemler (malnutrisyon, viral sebepler) ve doğumsal komplikasyonların da rol oynadığı düşünülmektedir. Bozukluğun kalıtsal bir kökeni olması da muhtemeldir, çünkü şizoaffektif bozukluğu olan hastaların ailelerinde şizofreni hastalarınınkine göre daha fazla duygudurum bozukluğuna ve duygudurum bozukluğu olan hastalarınınkine göre daha fazla şizofreni öyküsüne rastlanmaktadır (1,3-5). Bir hipotez, şizofreninin gelişimsel ve ilerleyici bir hastalık olduğunu ve beyin dismorfolojisi ile ilişkili olduğunu iddia etmekte; daha az gri madde ve daha fazla sıvı ve sıvı dolu boşluklar olduğu ileri sürmektedir. Öte yandan DSM IV'e göre şizoaffektif bozukluk tanısı alan hastalarla ilgili böyle bir çalışma yapılmamıştır. Yaklaşık yarım yüzyıldır şizofreni etyolojisindeki baskın düşünce dopamin hipoteziydi. Basit tarifıyla, beynin bazı bölgelerinde dopamin artışı psikoza neden olmaktadır. Bu nedenle de antipsikotiklerle başarılı tedavinin sebebi, bunların dopamin blokajı özelliğine bağlıdır. Klozapin ve diğer serotonin-dopamin antagonistlerinin başarılı bir şekilde kullanımı dopamin hipoteziyle birlikte serotonerjik sistemde de bir bozukluğun olduğunu düşündürmüştür. Şimdilerde dopamin ve serotonin arasındaki kritik bir dengenin korunmasının şizofreni tedavisindeki öneminden bahsedilmektedir. Aynı zamanda duygudurum bozukluklarında da serotonerjik ve noradrenadnerjik sistemde anormallikler olduğu kabul edilmektedir. Şizoaffektif bozukluğun fenomenolojisi

gözönüne alındığında bu teori ilgi çekicidir. Muhtemelen şizoaffektif bozuklukta, dopamin ve serotonin arasındaki bu dengede bozukluklar oluşmaktadır ve bu da kronik psikoza ve gelip geçici fakat çok önemli olan duygudurum değişikliklerine neden olmaktadır (3).

### 2.1.5. Karşılaştırmalı Sınıflandırma

Süre gelen tanısal sistemde, hastalar şizoaffektif bozukluk tanısını takip eden altı kategoriden birine uyduğunda alabilir:

- 1) Duygudurum belirtileri olan şizofrenik hastalar
- 2) Şizofreni belirtileri olan duygudurum bozukluklu hastalar
- 3) Duygudurum bozukluğu ve şizofrenisi olan hastalar
- 4) Şizofreni ve duygudurum bozukluğu ile ilişkisiz farklı bir psikoza olan hastalar
- 5) Şizofreni ve duygudurum bozukluğu arasındaki süreçte olan hastalar
- 6) Yukarıdaki durumların bazı özelliklerini taşıyan 'kombinasyon' hastaları

Araştırma Tanı Ölçütleri (ATÖ) bu bozukluk için ilk özgül ölçütleri tanımlamıştır. Özellikle, şizoaffektif bozukluk tüm duygudurum bozukluğu sendromları ve bizar sanrı, birinci sıra belirtiler veya varsanılar gibi şizofreni özündeki belirtilerden bir bölümünün birlikte ortaya çıktığı akut bir durum olarak tanımlanmıştır. Şizoaffektif depresif ve şizoaffektif manik alt tipler arasında olduğu gibi, kronik ve kronik olmayan alt tipler arasında da ayırım yapılmıştır. Diğer kritik ayırıcı tanı kötü premorbid işlevselliği ve bir haftadan uzun süren psikoza olan "asıl olarak şizofreni alt tipi" ile iyi premorbid işlevselliği ve bir haftadan uzun sürmeyen psikoza olan "asıl olarak affektif alt tipi" arasında yapıldığı gibi şizoaffektif depresif ve şizoaffektif manik alt tipler arasında da yapılmıştır. Bu ayırıda, duygudurum bozukluğu tedavisine yetersiz yanıt veren süregelen psikozlu klinik kanıtlar temel alınmıştır. İyi düzenlenmiş aile çalışmalarının bir kısmında şizoaffektif bozukluğun affektif alt tipi olan hasta yakınları ve duygudurum bozukluğu olan hastalar normal kontrol aileleri ile karşılaştırıldığında hasta yakınlarında duygudurum bozukluğu yüksek sıklıkta bulunmuştur. Ancak şizofreni aynı sıklıkta bulunmamıştır.

DSM-III' te şizofreni benzeri belirtileri olan bütün affektif sendromları kapsayan bozukluklar "duygudurumla uyumlu olmayan semptomlu duygudurum bozuklukları" olarak sınıflandırılmıştır. Duygudurum bozukluğu ile şizofrenik belirtiler aynı anda

ortaya çıktığında, hastanın duygudurum bozukluğu olduğu yönünde düşünülmüştür. DSM-III-R şizoaffektif bozuklukları "başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluklar" içerisinde gruplandırmış ve son başvuru tanı olarak rezidüel kategori içerisine almıştır. DSM-III-R'de, şizoaffektif bozukluk 'en az iki hafta süreyle sanrı veya varsanılar olduğu ancak önde gelen duygudurum belirtilerinin olmadığı' ve "duygudurum sendromunun tüm dönemlerinin süresinin psikotik bozukluğun toplam süresine göre daha kısa olmadığı" şeklinde daha açık bir şekilde tanımlanmıştır.

DSM-IV-TR, 1 aylık süre ile sınırlandırılmış şizofreni belirtileri ve herhangi bir sürede bir majör depresif dönem veya bir manik dönem veya bir karışık dönemin şizofreninin A tanı kriterini karşılayan belirtilerin eşlik ettiği kesintisiz bir dönem gerektirdiğini içermektedir. DSM-IV-TR, psikotik belirtilere göre duygudurum belirtilerinin süre ölçütüne daha ayrıntılı yer vermiştir (18,19).

### 2.1.6. Tanısal ve Klinik Özellikler

DSM-IV-TR tanı ölçütleri Tablo 1'de verilmiştir (20).

Tablo 1: Şizoaffektif bozukluk için DSM IV-TR Tanı Ölçütleri

- A.** Aralıksız süregiden bir hastalık dönemi sırasında kimi zaman, şizofreni için A tanı ölçütlerini (sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma, ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış ve negatif belirtiler) kapsayan belirtilerle eşzamanlı olarak ya bir majör depresif epizod ya bir manik epizod ya da bir karışık epizod olur.
- B.** Hastalığın aynı dönemi sırasında, belirgin duygudurum belirtilerinin olmadığı en az 2 hafta boyunca sanrılar veya varsanılar bulunur.
- C.** Bir duygudurum epizodu için tanı ölçütlerini karşılayan belirtiler, hastalığın aktif ve rezidüel dönemlerinin toplam süresinin önemli bir kesiminde bulunur.
- D.** Bu bozukluk bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı veya tedavi amaçlı kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Tipini belirtiniz:

-İkiüçlü tip: Bu bozukluk bir manik ya da karışık hecme içeriyorsa (ya da bir manik, bunun yerine bir karışık hecme ve majör depresif hecmeler)

-Depresif tip: Bu bozukluk sadece majör depresif hecmeler içeriyorsa.

Şizoaffektif bozukluğunun ICD-10 tanı ölçütleri Tablo 2' de listelenmiştir (21).

Tablo 2: Şizoaffektif Bozukluğun ICD-10 Tanı Ölçütleri

Not: Bu tanı şizofrenik ve affektif belirtilerin sayısı, şiddet ve süresi arasındaki yaklaşık bir dengeye bağlıdır.

- G1.** Bu bozukluk orta derecede veya ciddi bir affektif bozukluğun tanı ölçütlerine uymalıdır.
- G2.** Aşağıda sıralanan belirti gruplarının en az 1 tanesi en az 2 haftalık bir süre boyunca ve bu sürenin çoğu bölümünde görülüyor olmalıdır (bu gruplar yaklaşık olarak şizofreninin aynısıdır).
1. Düşüncelerin duyulması, düşünce sokulması veya çekilmesi, düşünce yayınlanması (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)a ölçütleri)
  2. Açıkça vücuda veya ekstremitelere hareketlerine veya özgül düşünce, hareket veya duyulara atfedilen kontrol, etkilenme veya pasivite sanrıları (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)b ölçütleri)
  3. Hastaya komut veren veya hastanın davranışları üzerinde yorumda bulunan veya vücudun çeşitli parçalarından gelen işitsel varsanırlar (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)c ölçütleri)
  4. Kültürel olarak uygunsuz olan ve tamamen imkansız olan, grandiyöz ve persekütuar olmayan sanrılar (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)d ölçütleri) (örn. başka dünyaları ziyaret ettiği, nefes alış veriş ile bulutları kontrol ettiği, hayvanlarla veya bitkilerle konuşmadan iletişim kurduğu gibi)
  5. Geniş ölçüde alakasız veya enkoherent konuşma veya neolojizmlerin çok sık kullanılması, (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(2)b ölçütleri)
  6. Geçici fakat sık tekrarlayan katatonik davranışlar (postür bozukluğu, balmumu esnekliği, negativizm gibi) (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(2)c ölçütleri)
- G3.** G1 ve G2' deki ölçütler hastalığın aynı epizodu içinde mevcut bulunmalı ve kısmi bir bölümünde bir arada bulunmalıdır. Hem G1 hem de G2 deki belirtiler klinik görünümde baskın olmalıdır.

**G4.** Çoğunlukla kullanılan dışlama ölçütü: Hastalık organik ruhsal bir bozukluğa veya psikoaktif madde kullanımına, bağımlılığına veya çekilme belirtilerine bağlı olarak ortaya çıkmamalıdır.

Şizoaffektif bozukluk (manik tip)

a. Genel ölçütler karşılanmalıdır

b. Manik bozukluk ölçütlerinin karşılanmasıdır

-Diğer şizoaffektif bozukluklar

-Şizoaffektif bozukluk, ayırt edilmeyen tip.

**Öneriler:** Eğer gerekli görülürse aşağıdaki şekilde hastalığın gelişimine bağlı olarak daha ileri alt tipler uyarlanabilir:

-Birlikte görülen affektif ve şizofrenik belirtiler

-Şizoaffektif bozukluk G2 ölçütlerinde belirtilen belirtiler

-Affektif belirti süresinin dışında bir arada görülen affektif ve şizofrenik belirtiler.

Şizoaffektif bozukluk klinik özellikler açısından bakıldığında şizofreniye seyir açısından bakıldığında duygudurum bozukluklarına benzemektedir. DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizoaffektif bozukluk tanısı koyarken birinci gereklilik psikotik tablonun şizofreninin A tanı ölçütlerini (sanrı, varsanı, bizar davranış veya negatif belirtiler) karşılamasıdır. Bunun yanında bir depresif ya da manik hecme bulunmalı ve duygudurum belirtileri tarif edilen hecmenin tanı ölçütlerini tam olarak karşılamalıdır. Depresif belirtileri negatif belirtilerden ayırt etmek için DSM-IV-TR şizoaffektif bozukluğun depresif alt tipinde mutlaka majör depresif hecmenin A1 ölçütünün karşılanması gerektiğini vurgulamaktadır yani hastada depresif duygudurum mutlaka bulunmalıdır sadece anhedoni ve ilgi-istek yitiminin bulunması yeterli değildir (1,22). Tanı koyabilmek için bu kesitsel değerlendirme yanında uzunlamasına öykü de net olarak alınmalıdır. Psikotik ve duygudurum belirtilerinin başlama ve sonlanma zamanları saptanmalıdır. Bu bilgiler geçmişe dönük alındığı için açıkça belirlenmesi oldukça güçtür ancak psikotik ve duygudurum belirtilerinin süresi tam olarak bilinmeden B ölçütü {duygudurum sendromunun yokluğunda psikotik belirtilerin varlığı} ve C ölçütünün (duygudurum sendromunun hastalığın aktif ve kalıntı dönemlerinin toplam süresinin önemli bir kesiminde bulunması) karşılanıp karşılanmadığına karar verilemez. Bu bağlamda "toplam sürenin önemli bir

kesimi" terimi toplam hastalık süresinin %15-30'unu ifade etmektedir. Böyle bir süre gerekliliği şizoaffektif bozukluk tanısını koymak için çok iyi bir klinik yargıyı gerektirmekle birlikte tanıyı da istikrasızlaştırmaktadır (1,18)

Şizoaffektif bozukluk, ikiüçlü bozukluk ve şizofreni tanılı hastaların karşılaştırıldığı bir izlem çalışmasında, bu üç bozukluk arasında klinik özellikler açısından bazı farklılıklar saptanmıştır. İlk hecme depresif olan hastaların çoğunluğu ikiüçlü bozukluk tanısı alırken, ilk hecme manik olan hastalarda ise ikiüçlü ya da şizoafektif bozukluk tanısına eşit sıklıkta rastlanmıştır (1,23). Sanrılar şizoaffektif ve şizofreni tanılı hastalarda sık iken, varsanılar şizofreni grubunda diğer iki gruptan daha sık saptanmıştır. Özkıyım girişimi sıklığı açısından gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Şizoaffektif bozukluklu hastalarda, ikiüçlü hastalara göre ilk hecmelerinde daha fazla psikotik belirtiyeye, hastalık gidişi sırasında daha fazla varsaniya ve ailelerinde özkıyım öyküsüne daha fazla rastlandığı saptanmıştır. Şizoaffektif bozuklukla şizofreni hastaları arasındaki ayırıcı özellik ise şizofreni hastalarında varsanıların daha fazla olmasıdır (23). Şizoaffektif bozuklukta bilişsel bozukluklar da görülür. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı iki hasta grubunun bilişsel bozukluklar açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, şizoaffektif bozukluk tanılı hastaların motor tarama ve açık bellek testlerinde daha iyi performans gösterdikleri ortaya konmuş ve bu testlerin ayırıcı tanıda kullanımı önerilmiştir (1,24). DSM-IV-TR ölçütlerinin daha sınırlayıcı olması nedeniyle bu ölçütlerle değerlendirildiğinde ancak çok küçük bir hasta grubunun şizoaffektif bozukluk tanısı almasını sağlamaktadır (3-6).

### **2.1.7. Ayırıcı Tanı**

Her ayırıcı tanının kritik adımı hastanın belirtilerinin açıklanmasında madde kullanım bozukluğu veya tıbbi bir bozukluğun bulunup bulunmadığının belirlenmesidir. Psikiyatrik ayırıcı tanı, duygudurum bozuklukları ve şizofreni için göz önüne alınan tüm ihtimalleri içermelidir. Psikotik bozuklukların herhangi bir ayırıcı tanısında belirtilerin organik nedenlerini dışlamak için tam bir tıbbi inceleme yapılmalıdır. Pozitif toksikoloji taraması olsun ya da olmasın madde kötüye kullanım öyküsü, madde kullanımına bağlı bozukluğu gösterebilir. Daha önce varolan bir tıbbi durum ya da tedavisi psikotik ve duygudurum bozukluklarına neden olabilmektedir. Nörolojik bozuklukları, enfeksiyon hastalıkları, metabolik anormallikleri ve endokrinopatileri içeren tıbbi etyolojilerin

geniş bir alanı şizoaffektif bozukluğa benzeyebilen psikotik ve duygudurum değişikliklerinin bir kombinasyonu ile sonuçlanabilir (18). Benzer şekilde, uygulanan tedaviler ve kronik madde kullanımı, akut intoksikasyon veya yoksunluk duygudurum değişikliği ve psikoz oluşturabilir. Hastalar sıklıkla psikozla göre depresyonu daha anlaşılır veya sosyal olarak kabul edilebilir görürler ve geriye dönük olarak hastalıklarındaki depresif belirtilerin süresini vurgularlar. Yalnız öyküye dayanarak negatif belirtileri depresif belirtilerden ayırmak da zordur. Aynı şekilde, öforik duygudurumun net bir hikayesi alınmadan, manik hecmeler geriye dönük olarak ajitasyon veya irritabilite ile ilişkili akut psikoz dönemi olarak değerlendirilebilirler. Böylece, bilgi verenlerden alınan bilgiler kullanılarak öykü almak her iki duygudurum dönemi ve şizofreniyi karşılayıp karşılamadığını mümkün olduğunca betimlemek önemlidir. Böyle bir dönemsel öykü, şizofreninin üstüne binen bir duygudurum bozukluğunu tipik olarak depresyondan ayırmada kullanılabilir (4,18). Nörolojik bozuklukları ekarte etmek için kranial MR ve EEG çekilmesi gerekmektedir. Çünkü epileptik hastalarda nöbetlere bağlı psikotik belirtiler, genel toplumdan daha sıktır (6).

#### **2.1.8. Gidiş ve Sonlanım**

Şizoaffektif bozukluğun uzun süreli gidişi için en açık ifade, şizofreniyeye göre daha iyi ve ikiçüklü bozukluğa göre daha kötü olduğu görüşüdür. Tanısal sorunlar nedeniyle şizoaffektif bozuklukla ilgili uzun süreli izlem çalışmaları yoktur. Uzun izlemde şizoaffektif bozukluğu olan hastaların sosyal işlevsellikleri daha iyi korunurken mesleki işlevselliklerinde daha fazla kayıp olmakta ve hastaların 2/3'ü çalışamaz hale gelmektedir (3-5).

#### **2.1.9. Tedavi**

Şizoaffektif bozukluğun tedavisinde; duygudurum içeriği nedeniyle duygudurum düzenleyicileri, psikotik içerikten dolayıda antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Şizoaffektif bozukluklu hastalarda affektif komponent ne kadar fazlaysa lityumdan fayda görme oranı o kadar fazladır. Şizofreni belirtileri ne kadar fazlaysa hastaların antipsikotiklerden fayda görme oranı o kadar fazla ama lityumdan fayda görme oranı o kadar azdır (25).



### **2.1.9.1. Duygudurum Düzenleyicileri**

Duygudurum düzenleyicileri ikiüçlü bozukluk tedavisindeki esas ilaçlardır ve şizoaffektif bozukluk tedavisinde de önemli yere sahiptirler. İkiüçlü bozukluk tip I tedavisinde lityum, valproat ve daha az olmak üzere karbamazepin kullanımına yönelik yoğun çalışmaların aksine, şizoaffektif bozuklukta duygudurum düzenleyicilerinin etkinliğini ölçmeye yönelik çok az çalışma yapılmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada lityum ile karbamazepin karşılaştırılmış ve karbamazepinin şizoaffektif bozuklukların depresif alt tipinde daha etkin olduğu görülürken, ikiüçlü tipte iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Pratikte bu ilaçlar çoğunlukla tek başlarına veya birbirleri ile kombine edilerek veya antipsikotiklerle kombine edilerek kullanılmaktadır. Manik hecmelerde şizoaffektif hastalar yoğun ve yüksek doz duygudurum düzenleyicileri ile tedavi edilmeli ve terapötik kan ilaç konsantrasyonları orta ile yüksek arasında tutulmalıdır. Hasta stabil bir hale geldikten sonra ise, yan etkileri ve organ sistemlerindeki potansiyel istenmeyen etkileri önlemek, hasta uyumunu arttırmak ve ilaç kullanımını kolaylaştırmak için doz azaltılarak düşük ile orta arasında devam edilmelidir. Plazma ilaç konsantrasyonlarının takibi ve tiroid, böbrek ve hematolojik fonksiyonların aralıklı takibi yapılmalıdır. Tüm tedaviye dirençli manilerde olduğu gibi EKT kullanılması da akılda bulundurulmalıdır (3).

### **2.1.9.2. Antidepresanlar**

Tanımdan da anlaşılacağı gibi şizoaffektif hastaların çoğu majör depresif hecmelerden şikayetçidir. Antidepresan tedavisi, ikiüçlü bozukluğun depresif hecmesinin tedavisine benzemektedir. Antidepresan tedavi ile depresyondan maniye doğru oluşabilecek ani kaymalar göz önünde bulundurulmalı ve dikkat edilmelidir. Antidepresan seçiminde daha önceki antidepresan tedavilere verilen yanıtlar göz önünde bulundurulmalıdır. SSGİ'ler ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Çünkü kardiyak yan etkileri daha azdır ve doz aşımı konusunda daha güvenilir ilaçlardır. Tüm depresyon hastalarında olduğu gibi EKT kullanımı da gerektiği zaman akılda bulundurulmalıdır (26).

### 2.1.9.3. Antipsikotikler

Antipsikotik ilaçlar şizoaffektif bozukluğun tedavisinde önemli bir yere sahiptir. 1950'li yıllarda klorpromazinin klinik kullanıma girmesi, dopaminin etkisini bloke eden ilaçların psikoz tedavisinde etkili olduklarını göstermiştir. Bu nedenle bu ilaçların şizoaffektif bozukluğu olan hastalardaki psikotik belirtilerin tedavisinde etkili olmasına şaşırılmamak gerekir. Tam olarak belli olmayan nokta ise bu ilaçların tek başlarına psikotik ve affektif belirtileri kontrol etmekte yeterli olup olmadıklarıdır. Hastalığın yapısında bulunan karmaşıklık nedeni ile araştırmalarda şizoaffektif bozukluğu bulunan hastalarda tek başına antipsikotik tedavi yaklaşımından kaçınılmıştır. Şizofrenide etkinliği kanıtlanan ilaçların hemen hemen hepsi şizoaffektif bozuklukta da denenmiştir. Kombine serotonin-dopamin bloke eden yeni kuşak antipsikotiklerin sentezlenmesi ile daha çok şizoaffektif hastada etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmaktadır (27). Serotonin-dopamin antagonistlerinin kullanıma girmesi ile birlikte şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastaları için bir çığır açılmıştır. Her ne kadar klozapinin şizofreni hastalarındaki etkinliğine ilişkin birçok bilgi mevcut olsa da, çok az sayıda çalışma şizoaffektif bozukluğu bulunan hastalarda şizofreni ile karşılaştırılabilir derecede veya daha fazla etkinlik tarif edilmiştir. Şizoaffektif bozukluğu bulunan hastaların klozapine neden daha iyi cevap verdiğiğine ilişkin çeşitli nedenler bulunabilir. Klozapinin şizofreni hastalarındaki pozitif belirtilerin tedavisinde daha etkili olduğu, dolayısı ile şizoaffektif bozukluğun pozitif belirtileri üzerine de daha etkili olduğu gösterilmiştir (28,29).

### 2.1.9.4. Antikonvülzanlar

Bu alanda yapılmış çalışmalar oldukça azdır. Bir çalışmada antipsikotik tedaviye eklenen karbamazepinin ek bir yarar sağlamadığı ifade edilirken bir başka çalışmada ise olumlu sonuç bildirilmiştir (1,30). Sodyum valproatla yapılmış çalışmalar az sayıda hasta üzerinde yürütülmüş açık çalışmalardır. Bu çalışmalardan elde edilen ortak sonuç valproat tedavisinin şizoaffektif bozukluk ikiüçlü alt tipinde etkili ve güvenilir olduğu yönündedir (30,31).

### 2.1.9.5. Psikososyal Tedavi

DSM IV TR'de belirtilen şizoaffektif bozukluk tanımının şizofreniye olan yakınlığı düşünüldüğünde, şizoaffektif bozuklukta uygulanacak olan psikososyal tedavinin şizofrenide uygulanana benzer olması gerektiği düşünülebilir. Bu nedenle hastalar, aile terapisi, sosyal yeti kazandırma terapisi, bilişsel rehabilitasyon ve bunların karışımından fayda görebilirler. Eskiden hastalara ve hasta yakınlarına şizoaffektif bozukluğun şizofreniden daha iyi bir prognoza sahip olduğu söylenirdi, ama artık günümüzde bunun geçerliliği kalmamıştır. Uzun izlemde şizoaffektif bozukluğu olan hastaların da 2/3'ü çalışamaz hale gelmektedir (3-5). Tedavi rejimleri çok karmaşık ve sıkı olabileceği için, hasta yakınlarına psikofarmakolojik eğitim de verilmelidir (3).

### 2.2. OKSİDATİF METABOLİZMA

Oksijen bütün canlılar için vazgeçilmez bir element olup, organik moleküllerin temel yapısal atomlarından birisidir. Bunun yanında, aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle oksijen, hayati bir öneme sahiptir. Yaşamları için mutlak oksijene ihtiyaç duyan canlılarda oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde bazı toksik ürünler de ortaya çıkmaktadır (32-35). Bu oksijen artığı toksik maddelere serbest radikaller denir. Serbest radikaller radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar. Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir. Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir. Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri bulunsan bile genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için "oksidatif stres" tanımı kullanılmaktadır (9,36). Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stres genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı savunulmuştur. Örneğin oksidanlar hücre zarıyla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya

nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde hücre zarı patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler. Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin “istenmeyen” artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin, psikotik özelliklerden sanrısı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir (13).

### **2.2.1. Serbest Radikal Türleri**

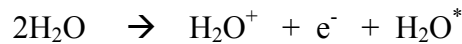
#### **2.2.1.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)**

Oksijen 8 atom numaralı, doğada kararsız olarak bulunan bir elementtir (37,38). Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Orbitalerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” oluşur (9,10). ROT, çeşitli serbest radikallerin oluştuğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller ( $R^\circ$ ), peroksit radikalleri ( $ROO^\circ$ ), alkoksi radikalleri ( $RO^\circ$ ), tiyil radikalleri ( $RS^\circ$ ), sulfenil radikalleri ( $RSO^\circ$ ), tiyil peroksit radikalleri ( $RSO_2^\circ$ ) gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar (39).

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 radikal olmayan yapıyı radikal tipe dönüştürebilirler (10,37,38).

#### **2.2.1.1.1. Hidroksil Radikalleri (OH)**

Biyolojik ve kimyasal sistemlerde üretilen hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ) canlılarda iki mekanizma ile oluşabilir. Birinci mekanizma iyonlaştırıcı radyasyonun etkisi ile sulu ortamda su moleküllerinin iyonlaşması gerçekleşir.



Uyarılmış su molekülü ( $H_2O^*$ ) homolitik yıkım ile ve  $H_2O^+$  ise bir su molekülü ile tepkimeye girerek hidroksil radikali oluştururlar. Bu tepkimeler çok kısa sürede gerçekleşir ve üretilen  $\cdot OH$  radyasyonun canlılardaki toksik etkisinden sorumlu başlıca kimyasal türdür. İkinci mekanizma hidrojen peroksitin eksik indirgenmesi ile  $\cdot OH$  yapımıdır. Bu vücutta bu radikalin en önemli kaynağıdır.  $H_2O_2$ 'nin iki elektron ile

indirgenmesi ile su oluşurken, tek elektron ile indirgenmesi  $\cdot\text{OH}$  yapımına neden olur. Bu tür indirgenme demir (Fe), bakır (Cu) gibi metal iyonları tarafından katalizlenir. Askorbik asit ve süperoksit gibi indirgeyici bileşiklerin de bulunduğu ortamda oksitlenen metal iyonu tekrar indirgendiğinden  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'den  $\cdot\text{OH}$  yapımı sürekli bir duruma gelir.



Haber-Weiss tepkimesi ya da fenton tepkimesi olarak adlandırılan bu tepkime ile  $\cdot\text{OH}$  oluşması vücutta üretilen  $\text{H}_2\text{O}_2$  derişimi ve serbest metal iyonunun varlığına bağlıdır. Süperoksit hem  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin öncülü hem de metalleri indirgeyici bir tür olduğundan ve süperoksit proteinlere bağlı metallerin indirgenip serbest kalmasına da neden olabildiğinden, biyolojik koşullarda süperoksit oluşumunun arttığı ortamda  $\cdot\text{OH}$  üretimi kaçınılmazdır. Fenton tepkimesini katalizleyen en aktif metal iyonları demir ve bakırdır. Biyolojik sistemlerin tanıdığı en reaktif tür olan  $\cdot\text{OH}$ , su dahil ortamda rastladığı her biyomolekülle tepkimeye girer. Hidroksil radikalinin tepkimeleri başlıca:

- a) Elektron transfer tepkimeleri
- b) Hidrojen çıkarma tepkimeleri
- c) Katılma tepkimeleri

Bütün bu tepkimeler,  $\cdot\text{OH}$ 'ın paylaşılmamış elektron içeren dış orbitaline elektron alma ilgisinden kaynaklanır. Katılma tepkimeleri, özellikle elektronca zengin moleküllerle (pürin ve primidin bazları, aromatik amino asitler gibi) gerçekleşir. Hidroksil radikalinin organik moleküllerden hidrojen atomu alarak suya indirgendiği tepkime, hidrojen çıkarma tepkimesi olarak bilinir. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur. Her tür biyolojik molekül  $\cdot\text{OH}$ 'ın bir hedefi ise de özellikle elektronca zengin bileşikler tercihli hedeflerdir. Nükleik asitler, proteinler ve lipidlerde başlatılan radikalik tepkimelerde binlerce farklı ara ürünler oluşabilir.

- DNA ile tepkimesi sonucu baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilir. İleri derecedeki DNA hasarları tamir edilemediğinden hücre ölümüne neden olur.

- Proteinler üzerinde oluşan oksidasyonlar yapı değişimine neden olacağından proteinleri proteolitik yıkıma götürür.
- Hücre zarı su içermediğinden 'OH'ın hücre zarındaki başlıca hedefi yağ asididir. Zar lipidlerinin peroksidasyonu zarın yapısını bozar ve geçirgenliğini artırıp yine hücre ölümüne neden olabilir.

Metal iyonları 'OH yapımını katalizler. Bu etkileri nedeniyle, canlılardaki metal iyonları radikal hasarlarından birinci derecede sorumludurlar ve bu etkiye sahip olamadıkları yapıda (proteine bağlı) tutulmalıdır (34,40-43). Dokular  $\gamma$  radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilmekte ve radyasyon oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır.  $H_2O_2$ 'nin UV ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir (42,44,45). Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle saldırarak hasar meydana getirebilmektedir. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (34,42).

#### **2.2.1.1.2. Süperoksit Radikalleri ( $O_2$ )**

Canlılarda olduğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit zedeleyici özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup  $H_2O_2$ 'nin önemli bir kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Bazı biyolojik moleküller aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olmaktadırlar. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilerek, fagozom içine ve buldukları ortama verilmektedir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır. Zar fosfolipidleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri sitoplazmaya göre daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidrojen peroksid radikalini oluşturabilmektedir. Bu radikal çok reaktif bir tür olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilmekte ve antioksidanları oksitleyebilmektedir (33). Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalinin tek başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün gibi görünmemektedir. Süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir (10,46).

### 2.2.1.1.3. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipoklorik asit radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROT) arasında yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde önemli rol oynar (10).

### 2.2.1.1.4. Singlet O<sub>2</sub>

Oksijenin enerjetik olarak uyarılan bu formunda reaktivite çok yüksektir. Aldığı enerjiyi çevreye dalga enerjisi şeklinde verip yeniden oksijene dönebilir. Başlıca şu mekanizmalarla vücutta oluşabilir.

-Pigmentlerin (örneğin flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı emmesiyle

-Hidroperoksitlerin metaller varlığındaki yıkım tepkimelerinde

-Kendiliğinden dismutasyon tepkimeleri sırasında

-Prostaglandin endoperoksit sentaz, sitokrom p450 tepkimeleri, myelo/kloro/laktoperoksidaz enzimlerinin etkileri sırasında

Oksijenin bu enerjetik reaksiyonu sonucunda iki tip singlet oksijen üretilir.

1) Sigma singlet oksijen: Enerjisi daha fazladır ve çok kısa ömürlüdür.

2) Delta singlet oksijen: Daha uzun ömürlüdür ve gözlenen kimyasal reaksiyonlardan esas sorumlu form olduğu kabul edilmektedir.

Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya içerdiği enerjiyi transfer eder, ya da kovalent tepkimelere girer. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Doymamış yağ asitleri ile de doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini oluşturur ve 'OH kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir (40). Oksijenin uyarılmış şekline 'singlet oksijen' denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir (33). Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından serbest radikal değil ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlattıklarından serbest radikal sınıfına dahil edilmiştir. Bu radikaller oksijenle tekrar reaksiyona girerek yeni serbest radikaller üretirler (47).

### 2.2.1.1.5. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksitlerin enzimatik ve non-enzimatik dismutasyonu tepkimeleri sonucu oluşur. Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz, reaktif bir

tür değildir. Hidrojen peroksidin oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin nedeni, demir, bakır gibi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikalının öncülü olarak davranmasıdır. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturur. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilir. Oksitleyici özelliği nedeniyle, biyolojik sistemlerde oluşan  $H_2O_2$ 'nin derhal ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Bu görevi hücrelerdeki önemli antioksidan enzimler olan katalaz ve peroksidaz enzimleri yerine getirir. Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından aslında bir radikal değildir. Süperoksit anyonunun ( $O_2^-$ ) hidrojenle yaptığı reaksiyona dismutasyon reaksiyonu adı verilir ve dismutasyon hızı pH 4.8'de en hızlıdır (38,40,48). Süperoksit radikalının lipid çözünürlüğü sınırlı olduğu halde hidrojen peroksit lipid çözüncüdür. Bu nedenle hidrojen peroksit kendisinin olduğu yerden uzakta olan fakat  $Fe^{2+}$  içeren membranlarda hasar oluşturabilir (42).

#### **2.2.1.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO<sub>2</sub>, NO<sup>+</sup>) (RNT)**

Nitrik oksit, çok önemli biyolojik fonksiyonları yerine getirmek üzere üretilen nitrojen merkezli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektron aslında nitrojen atomuna ait ise de, bu elektronun hem nitrojen hem de oksijen atomu üzerinde delokalize olması nedeniyle tam radikal özelliği taşımaz. Bunun sonucu, bilinen diğer radikallere göre reaktivitesi baskılandığından oldukça uzun ömürlüdür. Oksijen radikalleri çok sayıdaki enzimatik ve enzimatik olmayan yollar ile fiziksel/kimyasal mekanizmalarla oluşturulurlar. Oysa vücudumuzda NO sentezini sağlayan mekanizmalar son derece kısıtlıdır. Vücuda giren nitro bileşiklerinin metabolize edilmesi sırasında oluşan NO bir tarafa bırakılacak olursa, endojen NO oluşturan tek kaynak nitrik oksit sentaz (NOS) enzimidir. Bu enzimin nöronal, endotelial ve indüklenabilir olmak üzere 3 formu vardır. Radikal olarak reaktivitesi düşük olan NO, metal içeren merkezler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girer. Özellikle lipid radikaller ile tepkimeye girmesi NO'ye antioksidan bir etki de kazandırır. Fizyolojik değişimde üretilen NO esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata ( $NO_3^-$ ) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, NO'yi ortamdan temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. Aerobik ortamda NO stabil değildir. Derişiminin artması ile oksidasyonu hızlanır. Bu nedenle ortamdaki derişimi ile kendi ömrü arasında ters bir orantı vardır.



Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen NO, bilinen en düşük molekül ağırlıklı, biyoaktif memeli hücre sekresyon ürünüdür (40,49). Diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevleri gerçekleştirir (50). NO bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu yüzden radikal tanımına uymaktadır (51). Bu lipofilik serbest radikal damar endotel hücrelerinde nitrik oksid sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. Kolayca düz kasa geçerek guanilat siklaz (GC) enziminin “hem” demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. 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 aktivitesini düşürür. OH radikali biyolojik olarak yıkıcı bir moleküldür. Sonuç olarak NO, endotel hücre disfonksiyonu ve buna bağlı ateroskleroz, şizofreni, hipertansiyon, ikiüçlü bozukluk ve DM gibi bazı önemli hastalıklarda rol oynayabileceği düşünülmektedir.

### **2.2.1.3. Serbest Radikal Üretim Kaynakları**

Serbest radikaller organizmada normal olarak oluştuğu gibi dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna neden olurlar. Bunların yanı sıra stres, radyasyon ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini artırırlar. Sitokrom P450, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, sitokrom b5, hemoglobin, lipooksijenaz, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, prostoglandin sentetaz, oksidatif stres yapan iskemi, intoksikasyon ve travma gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrel serbest radikalleri oluştururlar (10,47,52).

Serbest radikal oluşturan kaynaklar ekzojen ve endojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

#### **2.2.1.3.1 Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları**

Serbest radikaller, ekzojen nedenlerle oluşabilir. Zehirli gazlar, radyasyon, sigara dumanı, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynaklarıdır (53).

### **2.2.1.3.2. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları**

1. Endoplazmik retikulum (54).
2. Redoks döngüsü (55).
3. Mitokondriyal elektron transport sistemi (54).
4. Araşidonik asit metabolizması (54).
5. Fagositoz (10,56).
6. Otooksidasyon (57,58).
7. Oksidan enzimlerin reaksiyonları (10,59).

### **2.2.1.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri**

#### **2.2.1.4.1. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri**

Proteinler serbest radikallere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur. Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G (IgG) ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozulur, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Prolin ve lizin reaktif oksijen türleri (ROT) üreten reaksiyonlara maruz kaldıklarında nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hemoglobin gibi 'hem proteinleri' de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) veya hidrojen peroksitle ( $H_2O_2$ ) reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur (60). Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olurlar (61,62).

#### **2.2.1.4.2. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri**

Serbest radikallerin lipitlere etkisine lipid peroksidasyonu denir (10,63,64). Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu

kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri ( $L\cdot$ ) ve lipid peroksit radikallerinin ( $LOO\cdot$ ) oluşması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna "nonenzimatik lipid peroksidasyonu" denir. Lipid radikali ( $L\cdot$ ) dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikallerinin ( $L\cdot$ ) moleküler oksijenle ( $O_2$ ) etkileşmesi sonucu lipid peroksit radikalleri ( $LOO\cdot$ ) oluşur. Lipid peroksit radikalleri ( $LOO\cdot$ ), membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipidperoksitlerine ( $LOOH$ ) dönüşürler ve böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid peroksitlerinin ( $LOOH$ ) yıkılımı geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Plazma membranı ve subsellüler organel lipid peroksidasyonu serbest radikal kaynaklarının hepsiyle uyarılabilir ve geçiş metallerinin varlığında artar. Lokal olarak hidrojen peroksitten ( $H_2O_2$ ) fenton reaksiyonu sonucu hidroksil radikali ( $OH\cdot$ ) oluşması zincir reaksiyonunu başlatabilir. Lipid peroksitleri ( $LOOH$ ) yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir. Malondialdehit (MDA) kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun özgül ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde malondialdehit (MDA) ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin belirleyicisi olarak kullanılır. Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar (56,63,65-67).

### **2.2.1.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (61).

### **2.2.1.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri**

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Hidroksil radikali ( $\text{OH}^\bullet$ ) deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir (32,33,67,68).

Oksijen radikalleri DNA hasarına yol açabilmektedir. DNA hatatlarının kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir. Nükleik asitler, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlıdır. Hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir (68). DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır (69,70).

## **2.2.2. Antoksidan Savunma Sistemleri**

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta "antioksidan savunma sistemi" adı verilen birçok savunma mekanizmaları mevcuttur. Hücreler savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı koymaktadır. Savunma sistemleri serbest radikal tutucuları ve bazı enzimlerden oluşmaktadır. Savunma sistemlerinde öncelikle enzim sistemleri etkili olmaktadır (71).

### **2.2.2.1. Enzimatik Antioksidanlar**

#### **2.2.2.1.1. Glutatyon Peroksidaz (GSHPx)**

Glutatyon peroksidaz, hidrojenperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Enzim sistemi GSH-Px ve GSH-Rd glutatyon harcayarak  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin redüksiyonunu katalizler. Fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGSH-Px) adı verilen bir enzim monomerik yapıdadır ve esas olarak membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger (72). GSHPx

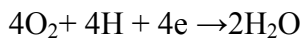
aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (10). GSHPx eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Eritrosit GSHPx aktivitesi yaşlılarda ve Down sendromlu hastalarda yüksek, prematürlerde düşük bulunmuştur (73).

#### **2.2.2.1.2. Süperoksit Dismutaz (SOD)**

Süperoksit dismutaz (EC 1.15.1.1, EC-SOD) süperoksit serbest radikalının ( $O_2^-$ ) hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene ( $O_2$ ) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. Mc Cord ve Fridovich tarafından 1968’de keşfedilmiştir. 3 tür SOD vardır. Birincisi mitokondride lokalize Mn-SOD, ikincisi sitozolde lokalize Cu-Zn SOD ve üçüncüsü de Cu içeren ve plazmadaki süperoksit radikallerini metabolize eden vasküler endotele bağlı Cu-SOD’dır (74-77). Metalloprotein olan SOD bir süperoksit molekülünü  $O_2$  molekülüne yükseltgeyip, diğer süperoksit molekülünü  $H_2O_2$ ’e indirger. Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır (44,78). Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD’nin ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (33).

#### **2.2.2.1.3. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz**

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

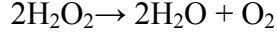


Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar (10).

#### **2.2.2.1.4. Katalaz**

Katalaz peroksisomlarda bulunan bir enzimdir. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek oranlarda bulunmaktadır (44,78). Özellikle  $H_2O_2$

miktarının aşırı arttığı durumlarda devreye girerek büyük bir özgülükle bu molekülü suya çevirir.



#### **2.2.2.1.5. Glutation-S-Transferazlar (GST)**

Glutasyon S-transferazlar (GST), EC 2.5.1.18 kodlu ve her biri iki alt birimden oluşmuş bir enzim ailesidir. GST başta araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı selenyum-bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek bir antioksidan savunma mekanizması oluştururlar. Glutasyon S-transferazlar (GST) katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Bunlar hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. GST'lar, karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından reaktif ara ürünlere dönüştürülen yabancı maddelerin daha az reaktif konjugatlara dönüşümünü katalizlerler. Serum GST konsantrasyon tayininin aminotransferazlardan (AST ve ALT) daha duyarlı bir hepatosellüler hasar indeksi sağladığı gösterilmiştir (67,79).

#### **2.2.2.1.6. Glutasyon Redüktaz**

Glutasyon peroksidazın reaksiyonu esnasında oluşan okside glutasyonu (GSSG) redükte glutatyona (GSH) dönüştürerek direkt değil de dolaylı olarak antioksidan etki gösteren bir enzimdir (80). Yükseltgenmiş glutasyonu indirgenmiş hale çeviren 2 subünitten oluşmuştur. Her bir subünit 3 tane yapısal alan içerir: NADPH bağlayan alan, FAD bağlayan alan ve ara yüz alan olmak üzere. Okside glutasyon bir subünitin FAD alanı ve diğer subünitin arayüz alanından oluşan bir bağlanma bölgesi vardır. Glutasyonun indirgenme reaksiyonu sırasında sıklıkla elektronlar NADPH'dan FAD'ye transfer edilir. Daha sonra subünitlerdeki iki sistein arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek suretiyle okside glutatyona aktarılmış olur (74).

#### **2.2.2.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

##### **2.2.2.2.1. Vitamin C (Askorbik Asit)**

Yıllardan beri yapılan pek çok araştırma, C vitamininin etkili bir anti-kanser ajanı olduğunu bulmuştur. Çalışmalar C vitamininin antioksidant özelliğinin kanseri yenmede birkaç yolla olduğunu savunmaktadır. Lipitlerin peroksidasyonunu önleyerek dejenerasyon ve yaşlanma olaylarında etkilidir. Yetişkin insanlarla yapılan bir çalışma bir yıl süreyle günlük 400 mg C vitamininin serumdaki lipit peroksitleri azalttığını

göstermiştir. Vitamin C aynı zamanda DNA'ya verilebilecek serbest radikal hasarlarını da engellemektedir. Gaby ve Singh'in birkaç çalışması vitamin C'nin genetik değişiklikleri ve kromozom bozulmalarını engellediğini göstermektedir. Son olarak C vitamini işlemden geçmiş yiyeceklerde sıkça bulunan nitratlardan nitrozamin oluşumunu engeller. Oluşan bir nitrozamin karsinojen bir maddeye dönüşebilir. Ama yapılan çalışmalar idrardaki nitrozaminin C vitamini tarafından anlamlı bir biçimde engellendiğini ortaya koymuştur (81). Vitamin C (askorbik asit) organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak görev yapar. Kollajen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir (73).

Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller Kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin antibakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir. C vitamini antioksidan etkileri yanında 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 (65).

#### **2.2.2.2.2. Karoten (Vitamin A ön maddesi)**

$\beta$ -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önlerler (65,79).

#### **2.2.2.2.3. Vitamin E ( $\alpha$ -Tokoferol)**

Çoğunlukla hücre membranında bulunur ve eğer görevini yapmazsa serbest radikaller membrana, DNA'ya ve diğer hücre komponentlerini etkiler. E vitamini (alfa tokoferol) normal reproduksiyon, kas işlevleri ve pek çok diğer vücut fonksiyonu için gereklidir. Alfa tokoferol ve askorbik asitin (vitamin C) sinerjistik olarak çalışıp lipozomal membranlar ve LDL'nin oksidasyonunu önlediği bulunmuştur. Askorbik asit sulu radikalleri yakalayıp sinerjistik olarak tokoferolden, radikalle reaksiyona girdiğinde oluşan tokoferoksil radikalini tokoferole rejenere eder. Tokoferol ve askorbik asit arasındaki sinerjistik etki LDL oksidasyonunda gösterilmiştir. Ayrıca aşırı demir alımı

E vitamini eksikliğine neden olur. Vitamin E faydalı bir antioksidan olduğu halde yan etkisi ve toksik özellikleri de vardır (81). Vitamin E (a-tokoferol) çok güçlü bir antioksidandır, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur (42). Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin  $\alpha$ -tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır (55). Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipit yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (82,83).

#### 2.2.2.2.4. Melatonin

Melatonin en zararlı serbest radikal olan hidroksil serbest radikalini ( $\text{OH}^\bullet$ ) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır, günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir. Melatonin hidroksil serbest radikali ( $\text{OH}^\bullet$ ) ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüşür ki bunun da ortamdaki süperoksit radikalini ( $\text{O}_2^-$ ) tutarak antioksidan aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Melatoninin antioksidan olarak diğer bir özelliği lipofilik olmasıdır, hücrenin hemen bütün organellerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir ve böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir. Serbest oksijen radikalleri oluşturmak suretiyle kansere sebep olan safrolün DNA üzerine hasar oluşturucu etkisinin, melatonin tarafından çok etkili şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir. Melatonin kanserin ilerleme ve gelişme safhalarını geciktirir. Yaşlanma ile birlikte melatonin üretimi de azalır ki bunun da yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogeneğinde önemli rolü olabileceği kaydedilmiştir (42,67).

#### 2.2.2.2.5. Diğerleri

Seruloplazmin, albumin, ürik asit, bilirubin, sistein, transferin ve laktoferrin (42).

### 2.3. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin yeri ile ilgili içinde Türkiye'deki merkezlerin de bulunduğu birçok yerde çalışmalar yapılmıştır ve halen yapılmaktadır. Kliniğimizin bu güne kadar psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde



oksidatif stresin rolü ile ilgili birçok araştırması mevcuttur. Bu araştırmalarda, ikiye bölü bozukluk, depresyon, panik bozukluk, şizofreni, otistik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluklarında oksidatif dengenin bozulduğu, bazı hastalıklarda iyileşme zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu, bazılarında ise tedavi ile düzeldiğine dair sonuçlar tespit edilmiştir (12,13,84-87). Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik teoriler bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar hücre zarı ile ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zarar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (88). Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin “istenmeyen” artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin, psikotik özelliklerden sanrısı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir (13).

Sonuç olarak 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. Adı geçen psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresle ilgili veriler giderek artarken şizoaffektif bozukluk ile ilgili çalışmalar yaptığımız araştırmalarda bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı şizoaffektif bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmanın özellikleri ve hastalık üzerine etkilerini incelemek, oksidatif parametrelerin olası tanısal yordayıcılıklarını test etmektir. Bu amaçla örneklem grubunda total oksidan seviyesi, total antioksidan seviyesi ve oksidatif stres indeks parametrelerinin ölçölüp incelenmesi hedeflenmiştir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Tipi**

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'ne başvuran şizoaffektif bozukluk tanısı almış hastalarda TOS, TAS ve OSİ'nin belirlenmesini ve bunların klinik seyir ile ilişkisini amaçlayan kesitsel bir araştırmadır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 30.06.2008 tarihinde 06-2008/107 numarası ile araştırma için onay alınmıştır.

#### **3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri**

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en gelişmiş ili olup, 2006 yılı verilerine göre en fazla nüfusa sahip Türkiye'nin 7. büyük şehridir. Toplam 1. 560. 023 kişilik nüfusun 1. 342. 518'ü il merkezinde yaşamaktadır. Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki tek araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'ne başvuran şizoaffektif bozukluk tanısı almış hastalar alınmıştır.

#### **3.3. Araştırmanın Evreni**

Araştırmanın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'ne 15.06.2008–15.08.2008 tarihleri arasında başvuran, araştırmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan 30 şizoaffektif bozukluklu hasta ve 30 sağlıklı kontrol grupları oluşturmuştur.

#### **3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri**

Araştırmanın dahil etme kriterleri; DSM IV-TR'ye göre 18 yaşın üstündeki şizoaffektif bozukluk tanısı almış hastalar ve herhangi bir psikiyatrik hastalığı veya psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan kontrol grubundan oluşmakta idi.

Araştırmanın dışlama kriterleri; alkol ve madde bağımlılığı olan ya da öyküsü olan hastalar, ağır derecede tıbbi bozukluk (Wilson hastalığı vb.), gebelik, antioksidan ajan kullanımı ( vitamin E, vitamin C), ksantin oksidaz inhibitorü kullanımı (allopurinol, folik asit), ağır

derecede nörolojik hastalıkları olanlar ( epilepsi, serebrovasküler olay, Parkinson hastalığı vb.), ağır derecede zeka geriliği olanlar, ağır kafa travması öyküsü olanlar ve ileri derecede şişman olanlardı.

### **3.5. Araştırmanın Yürütülmesi**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'ne 15.06.2008–15.08.2008 tarihleri arasında başvuran, araştırmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan 30 şizoaffektif bozukluklu hasta ve 30 kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Hastalar için şizoaffektif bozukluk, TAS, TOS ve OSİ çalışma formu dolduruldu. Uygun şartlarda serum örnekleri alındı. Kontrol grubu sağlıklı ve gönüllü 30 hastane personelinden oluşturuldu ve gönüllülerin de yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri kaydedildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılan kişilerin kendisi veya yakınlarından yazılı bilgilendirilmiş onay alındı. Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri antekubital venden alındı. Alınan 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 serumlar TAS ve TOS çalışılmak üzere  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarlarında serumlarda TAS ile TOS ölçülüp OSİ hesaplandı.

### **3.6. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması**

#### **3.6.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü**

Total antioksidan kapasite Erel yöntemi ile ölçüldü (89). Bu ölçüm yönteminde 2,2'-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm yönteminin prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS+ molekülüne okside olmasına dayanmaktadır. 30 mmol/L asetat tamponu ve pH: 3.6'da koyu yeşil renkte olan radikalin, asetat tamponu 0.4 mol/L, pH: 5.8 olduğunda rengi açılmaktadır. Renk değişimi ile örnek içindeki antioksidan miktarı arasında ters ilişki bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmektedir. Birimi Trolox equivalent/L (89).

### 3.6.1.1. Reaktiflerin Hazırlanması:

#### Reaktif 1

32.8 gr CH<sub>3</sub>COONa'nın 1000 ml distile su içinde eritilmesi ile 0.4 mol/L asetat tampon solüsyonu (pH: 5.8 olacak şekilde) oluşturuldu. 22.8 ml asetik asit, 1000 ml su ile seyreltilerek, 0.4 mol/L konsantrasyona getirildi. 940 ml sodyum asetat solüsyonu ile 60 ml asetik asit solüsyonu karıştırıldı.

#### Reaktif 2

2.46 gr CH<sub>3</sub>COONa, 1000 ml distile suda eritilerek 30 mmol/L asetat tampon solüsyonu (pH: 3.6) hazırlandı. 1.705 ml Asetik asit 1000 ml distile su ile seyreltilerek, 30 mmol/L konsantrasyonda karışım elde edildi. 75 ml sodyum asetat solüsyonu, 925 ml asetik asit solüsyonu ile karıştırıldı. pH:3.6 olacak şekilde ayarlandı. Sonra 278 µl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solüsyonu, 1000 ml tampon solüsyonu ile seyreltilerek 2 mmol/L konsantrasyona getirildi. Daha sonra 0.549 gr ABTS radikali, 100 ml hazırlanan solüsyonda eritilerek 10 mmol/L konsantrasyona getirildi. Bir saat oda ısısında bekletildi ve karakteristik ABTS renginin oluşması sağlandı. Spektrofotometrik ayarlardan sonra Aeroset otomatik analizatöre (Abott Aeroset® C8000™ cihazına) uygulandı.

### 3.6.2 Total Oksidan Seviye (TOS)'nin Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemle ölçüm yapıldı.

#### 3.6.2.1. Reaktiflerin Hazırlanması

##### Reaktif 1

140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

##### Reaktif 2

Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlandı. Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Birim (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eqv./L).

### **3.6.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin Hesaplanması**

TOS/TAS şeklinde bölünerek OSİ hesaplandı. Birim AU.

### **3.7. İstatistiksel Değerlendirme**

“Windows için SPSS 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. Ölçülen değişkenlerin normal dağıldığı varsayılarak gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için student t-test kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson'ın bağıntı analizi yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Bilgilerin Dağılımı

Hastaların hepsi şizoaffektif bozukluk ikiüçlü tip idi. 30 hastanın 21'i erkek, 9'ü kadındı. Kontrol grubunda da 21 erkek, 9 kadın mevcuttu. Hasta grubunun yaş ortalaması  $34.83 \pm 12.26$  (en düşük 22, en yüksek 66), kontrol grubunun ise  $33.27 \pm 11.51$  idi (Tablo 3). Hastaların %50'si (n:15) evli, %50'si bekar (n:15), (boşanmış olan bir hastada bekar olarak kabul edildi). Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü 13 hastada (%43) mevcut iken, 17 hastada (%57) saptanmamıştır. Geçmiş psikiyatrik öyküde 19 hasta (%63) EKT almış iken 11 hastanın (%37) EKT almadığı saptanmıştır.

**Tablo 3:** Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş dağılımları

	Hasta	Kontrol
Cinsiyet (K/E)	9/21	9/21
Yaş (yıl) (Ortalama $\pm$ SS)	$34.83 \pm 12.26$	$32.27 \pm 11.51$
p	0.61	0.61

SS: Standart Sapma

Hastaların 13'ü ilkokul mezunu (%43.3), 2'si ortaokul mezunu (%6.7), 8'i lise mezunu (%26.7), 7'si üniversite mezunu (%23.3) idi (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hastaların eğitim durumları

Eğitim	N	%
İlkokul	13	43.3
Ortaokul	2	6.7
Lise	8	26.7
Üniversite	7	23.3
Toplam	30	100.0

Hastalar şizoaffektif bozukluk tanısı almadan önce ilk tanı olarak 13'ü (%43.3), ikiüçlü bozukluk 13'ü (%43.3) şizofreni tanısı, 4'ü (%13.3) major depresyon tanısı almıştı (Tablo 5).

**Tablo 5:** Hastaların şizoaffektif bozukluk tanısı almadan önce aldıkları tanılar

	<b>İlk Tanı</b>		<b>İkinci Tanı</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Yok	0	0	12	40
İkiüçlü Bozukluk	13	43.3	9	30
Şizofreni	13	43.3	7	23.3
M. Depresyon	4	13.3	2	6.7
<b>Toplam</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Hastaların hepsinde sanrı hikayesi mevcut iken, varsanı hastaların 20'sinde (%66.7) mevcuttu (Tablo 6).

**Tablo 6:** Hastalarda sanrı ve varsanı varlığı

	<b>Sanrı</b>		<b>Varsanı</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Var	30	100	20	66.7
Yok	0	0	10	33.3
<b>Toplam</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Sanrılar içinde en çok kötülük görme sanrıları (10 hasta, %33.3) mevcut iken, varsanılarda en çok işitsel varsanı ( 10 hasta, %33.3) saptanmıştır.

Hastalık süresi, yatış sayısı, TAS, TOS, OSİ, ilk hastalık yaşı, manik hecme sayısı, depresif hecme sayısı ve karışık hecme sayısı ortalaması, en çok, en az ve standart sapması Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7:** Hastaların klinik özellikleri

	<b>En az</b>	<b>En çok</b>	<b>Ortalama ±Standart Sapma</b>
Hastalık süresi (yıl)	1	41	10.27±8.57
Yatış sayısı	0	11	2.90±2.89
TAS	1.25	2.17	1.70±0.24
TOS	1.64	28.86	15.50±9.36
OSİ	0.83	20.67	9.61±6.33
Hastalık başlangıç yaşı	15	46	23.60±7.37
Manik hecme sayısı	1	24	4.20±4.47
Depresif hecme sayısı	0	14	2.67±2.59
Karışık hecme sayısı	0	2	0.20±0.48

#### 4.2. Psikiyatrik ve Ek Tıbbi Eştanılar

Sadece 1 hasta da ek psikiyatrik eştanı (yaygın anksiyete bozukluğu) ve 3 hasta da ise eş tıbbi hastalık (Diabetes insipidus, epilepsi, hipertansiyon) vardı (Tablo 8).

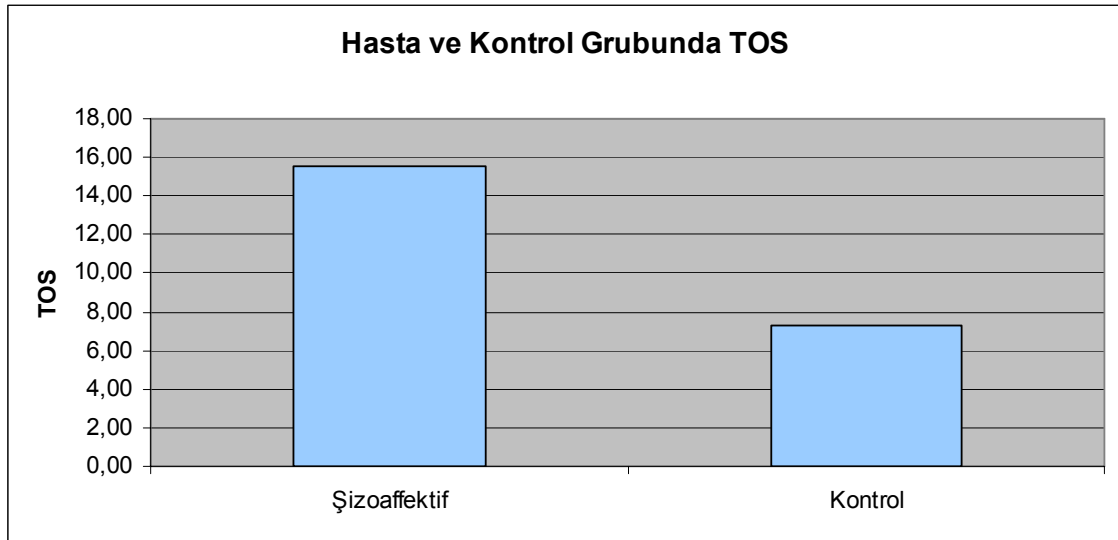
**Tablo 8:** Hastalarda ek psikiyatrik ve ek tıbbi bozukluklar

	<b>Ek Psikiyatrik Bozukluk</b>		<b>Ek Tıbbi Bozukluk</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Yok	29	96.7	27	90
Var	1	3.3	3	10
Toplam	30	100	30	100



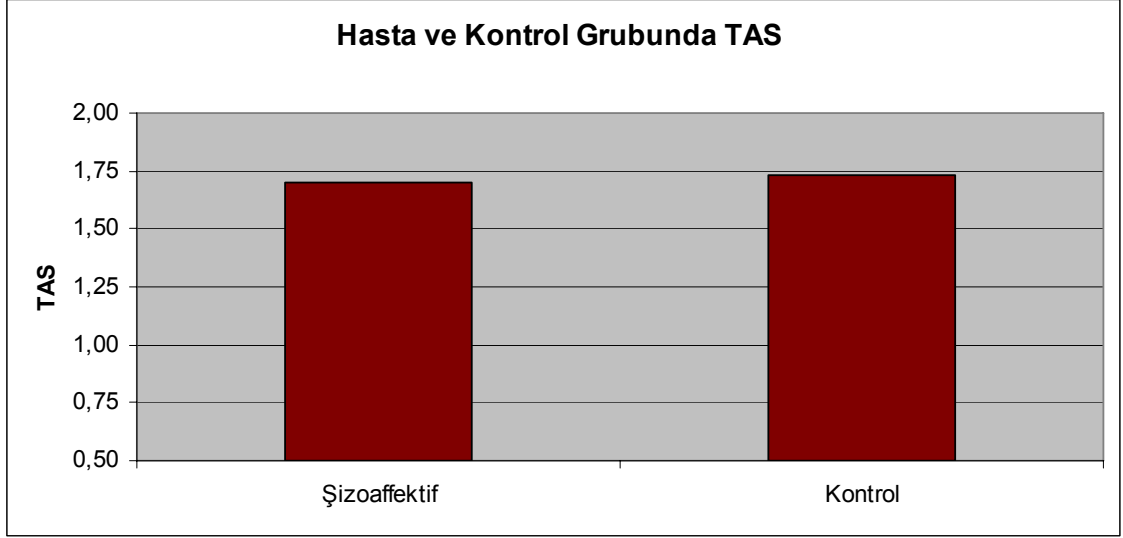
### 4.3. Oksidatif Veriler

Sürekli değişkenlerin dağılımı incelendiğinde hasta ve kontrol grubunda TAS, TOS ve OSİ değerleri normal dağılmaktadır. Şizoaffektif bozukluklu hastaların TOS değerleri kontrol grubu TOS değerlerinden anlamlı olarak yüksekti (t:4.8, p=0.00) (Şekil 1).



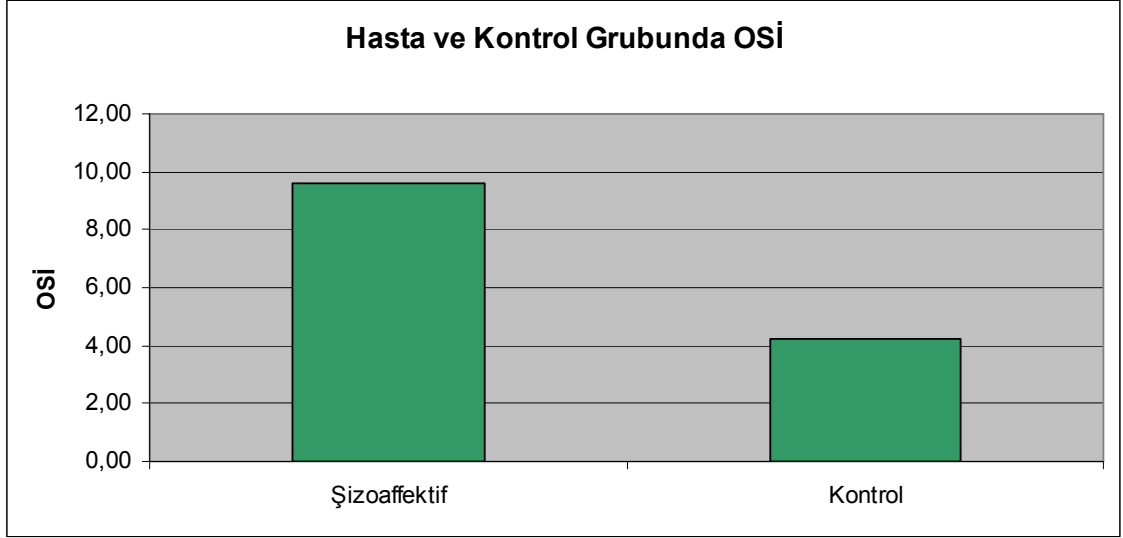
**Şekil 1:** Hasta ve kontrol grubunun total oksidan seviyeleri (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eqv./L)

Şizoaffektif bozukluklu hastalar ve kontroller arasında TAS açısından da anlamlı fark saptanmamıştır (t:0.5, p=0.54) (Şekil 2).



**Şekil 2:** Hasta ve kontrol grubunun total antioksidan seviyeleri (µmol Trolox Eqv./L)

Hasta grubunda OSİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (t:6.6, p=0.00) (Şekil 3).



**Şekil 3:** Hasta ve kontrol grubunun oksidatif stres indeksleri (AU)

Cinsiyet açısından eşleştirme yapıldığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ( $p=1.00$ ). Hasta ve kontroller arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ( $t:0.5$ ,  $p=0.61$ ). Hastalarda TOS ile manik hecme sayısı ( $p=0.01$ ), depresif hecme sayısı ( $p=0.004$ ) ve toplam hecme sayısı ( $p=0.005$ ) arasında negatif bir ilişki vardı. Yani hecme sayısı arttıkça TOS değeri düşmekteydi. Yine hastalarda OSİ ile manik ( $p=0.02$ ), depresif ( $p=0.007$ ) ve toplam hecme ( $p=0.008$ ) sayısı arasında negatif bir ilişki olduğu saptandı.

Hastalar arasında evli ya da bekar olma ile TAS ( $p=0.5$ ), TOS ( $p=0.9$ ), OSİ ( $p=0.9$ ) arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Hastalar arasında ailede psikiyatrik hastalık olup olmaması ile TAS ( $p=0.5$ ), TOS ( $p=0.8$ ), ve OSİ ( $p=0.6$ ) değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Daha önce EKT yapılmış olan ve olmayan hastalarda TAS ( $p=0.6$ ), TOS ( $p=0.2$ ), OSİ ( $p=0.1$ ) farklı değildi. Varsanı varlığı veya yokluğuna göre TAS ( $p=0.1$ ), TOS ( $p=0.5$ ) ve OSİ ( $p=0.4$ ) arasında fark yoktu. Hastalık başlangıç yaşı TAS ( $p=0.5$ ), TOS ( $p=0.5$ ) ve OSİ ( $p=0.6$ ) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastalık süresi ile TAS ( $p=0.09$ ), TOS ( $p=0.27$ ) ve OSİ ( $p=0.17$ ) ilişki saptanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Şizofreni hastalığı için günümüze kadar birbirinden farklı birçok patofizyolojik teori ortaya atılmıştır. Genetik etkenler, merkezi nörotransmitter ve nöropeptid sistemlerinde değişiklikler, viral enfeksiyonlar, otoimmün fonksiyon bozuklukları, anormal prostaglandin sentezi ve daha diğer birçok teori bunlar arasında sayılabilir. Genel olarak vücutta, özel olarak da merkezi sinir sisteminde reaktif oksijen türlerinin (ROT) miktarının direkt veya dolaylı olarak artması ve/veya antioksidan sistemin zayıflaması, ROT'un etkilemesi muhtemel olan bütün hücrel ve hücreler arası sıvıdaki yapıları etkilemesi anlamını taşır. Merkezi sinir sistemi fizyolojik, biyokimyasal, anatomik ve diğer birçok sebeple ROT hasarına vücudun diğer dokularından daha yatkındır. Bu yüzden şizofrenide oksidatif stres hipotezi, son yıllarda üzerinde çalışılan önemli bir konu haline gelmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda serbest radikalleri metabolize edici enzimlerin plazma, eritrosit, beyin-omurilik sıvısı, beyin dokusu gibi biyolojik örneklerde aktiviteleri ölçülerek şizofrenideki antioksidan durum hakkında fikir sahibi olunmaya çalışılmıştır. Bunlara ek olarak şizofreni hastalarının eritrositlerinde ve postmortem beyin homojenatlarında hücre membranlarına ait fosfolipidler ve çoklu doymamış yağ asit miktarının azaldığı tespit edilerek lipid peroksidasyonu artışı ile bu azalma arasında bire-bir ilişki kurulmuştur. Böylece şizofrenide oksidatif strese ikincil olarak "hücre membran anormallikleri" hipotezi ortaya atılmıştır (80).

Şizoaffektif bozukluk etyolojisinin de şizofreni etyolojisine benzer olduğunu iddia eden çalışmalar da göz önüne alınarak şizoaffektif bozuklukta oksidatif metabolizmanın etkili olabileceğini düşündük. Bu nedenle şizoaffektif bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmayı ilk defa olarak bu çalışmada inceledik.

Çalışmamızın ilk bulgusu hastalarda kontrol grubuna göre TOS düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olmasıdır. Psikiyatrik hastalıklarda oksidanların arttığına gösteren pek çok veri bulunmaktadır. Yapılan iki ayrı çalışmada şizofrenide bir lipid

peroksidasyon ürünü olan MDA, ksantin oksidaz ve nitrik oksit seviyelerinde artma, süperoksit dizmutaz aktivitesinde ve GSH düzeyinde azalma saptanmıştır (90-92). Buckman ve ark. (93) kronik şizofreni hastalarının kanında glutatyon peroksidaz aktivitesi açısından kontrol grubuna göre fark bulamamışlardır. Ancak şizofreni grubunda, GPx aktivitesi ile negatif şizofreni belirtileri arasında negatif bir korelasyon olduğunu ileri sürmüşlerdir (93). Atipik antipsikotik ile tedavi edilen şizofreni hastalarında serum MDA ve SOD düzeylerinde artma saptanırken askorbik asit düzeyinde azalma saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile uyumlu olarak TOS düzeyinde artma saptanırken TAS düzeyinde farklılık bulunmamıştır (94). Şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve duygudurum bozukluğu hastalarında yapılan bir çalışmada, şizofreni ve şizofrenik belirtilerin baskın olduğu şizoaffektif olgularda MDA düzeyi diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada E vitamini, şizofren hastalarında düşük, diğerlerinde normal bulunurken, C vitamininin şizofrenlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (95). Şizofreni hastalarının bazı beyin bölgelerinde dopamin artışının hastalığın pozitif belirtilerinden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (96). Dopamin metabolizması sonucu açığa çıkan nörotoksik serbest radikallerin bu bölgelerde hücre ölümüne yol açtığı ve bazı hastalarda hastalığın ilerleyen süreçlerinde pozitif belirtilerin gerileyip yerini negatif belirtilere bırakmasının bu bölgelerde oluşan hücre hasarlarına bağlı olduğu iddia edilmektedir (97). Hastalıkları negatif belirtilerle başlayıp devam eden hastaların, katekolamin düzeylerinin hücre hasarına neden olabilecek kadar fazla olduğu fakat bazı sebeplerle pozitif belirtiler göstermedikleri düşünülmektedir. Bu hastaların serbest radikal temizleyici sistemlerinin yetersiz ve MSS'lerinin göreceli olarak savunmasız olduğu, bu yüzden de eksiklik belirtileri gösterdikleri iddia edilmektedir. Şizoaffektif bozukluktaki kötü seyirin nedeni bu total oksidan düzeyin yüksekliği olabilir (96-98). Atipik ve tipik antipsikotik kullanan hastaları karşılaştıran bir çalışmada şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre GSHPx ve SOD düzeyinde azalma saptanırken, MDA düzeyinde artma saptanmış olup hastalarda atipik ve tipik antipsikotik kullanma açısından fark bulunmamıştır (99). Şizofreni hastalarında yapılmış başka çalışmalarda da NO, NO metaboliti olan nitrit ve adrenomedüllin, MDA düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (86,90,100,101).

İkiüçlü bozukluklarda yapılan çalışmalarda remisyonunda ve duygudurum belirtilerinin olduğu dönemlerde bir oksidan olan NO yüksek olarak tesbit edilmiştir (12,102,103). Başka bir çalışmada ikiüçlü bozukluğun depresif hecmesinde NO'nun arttığı tedavi ile de normaleştiği saptanmış olup ayrıca yapılan başka bir çalışmada major depresif bozuklukta NO'un anlamlı olmasa da yüksek olduğu ve tedavi ile belirgin olarak düştüğü bildirilmiştir (104). Yakın zamanda yayınlanmış üç çalışmada da ikiüçlü bozuklukta oksidatif stresin arttığı görülmüştür (103,105,106). Etyolojide genetik ve biyolojik nedenlerin büyük bir rol aldığı düşünülen otistik bozuklukta da bozulmuş oksidan ve antioksidan düzeyleri, yıkıcı davranış bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde NO düzeyinin düşük olduğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda NO ve MDA'nın yüksek olduğu bulunmuştur (87,107-110).

Kliniğimizde yapılmış 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 (85). Major depresyonlu hastalarda yapılan çalışmalardan birinde oksidan seviyenin göstergesi olan toplam peroksit düzeyi düşük bulunmuşken diğer bir çalışmada ise NO ve MDA düzeyi yüksek bulunmuştur (111,112). Major depresif bozukluklu bir hasta grubunda yapılan diğer bir çalışmada plazmada SOD, MDA ve askorbik asit düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Sitalopram ve fluoksetinle tedavi edilen aynı hasta grubunda, tedaviden sonra SOD, MDA, askorbik asit düzeyinde azalma saptanmış olup, sitalopramla olan düzelme fluoksetine oranla daha fazla bulunmuştur (113).

Oksidan seviyelerinde artma hücre içi yapıtaşları ve işlevsel moleküllerin hasarına neden olabilmektedir (11). Bunların üzerinde en fazla vurgu yapılan DNA hasarıdır. Oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklarda DNA hasarıyla ilişkili bulunduğu dair bazı çalışmalar vardır (114). Şizoaffektif bozuklukta artmış oksidanlar DNA hasarına yol açarak bozukluğa zemin hazırlayabilir ancak şizoaffektif bozuklukta DNA hasarı ile oksidatif stres arasındaki ilişki henüz gösterilememiştir.

Psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi halen tam olarak açıklanamamıştır. Artmış oksidanların mı psikiyatrik hastalıklara yol açtığı veya psikiyatrik hastalıkların mı oksidan artışına neden olduğu net olarak bilinmemektedir. Ancak, eldeki veriler oksidanların psikiyatrik hastalıklara yol açabileceği yönündedir.

Örneğin, ikiüçlü bozuklukta remisyon döneminde bile oksidatif stresle ilgili bulguların tespit edilmesi, bazı hastalıklarda tedavi ile oksidanların düşmesi bu görüşü desteklemektedir. Bizim çalışmamız kesitsel nitelikte olduğundan şizoaffektif bozukluk süreciyle ilişkili yargıya varmak zordur (12,104). Ayrıca çalışmamızda manik hecme sayısı, depresif hecme sayısı veya toplam hecme sayısı artıkça total oksidan seviyede düşme olmuştur.

Oksidatif stresin gösterildiği diğer psikiyatrik bozukluklarda gözlenen özgül antioksidan etkinliği artışları, oksidatif stresi kompanse etme yönünde reaktif artışlar olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızda oksidanların artması ve buna karşın antioksidanlarda değişme olmaması bu hastaların oksidatif stresi altında olduklarını göstermektedir.

Çalışmamızda ikinci önemli bulgu; TAS açısından kontrol grubu ve şizoaffektif bozukluklu hastalar arasında fark olmamasıdır. Bu da şizoaffektif bozuklukta hastalığın başlangıcında oksidatif ürünlerin arttığını ama buna karşı koruyucu mekanizma olan antioksidan ürünlerin artmadığını göstermektedir. Diğer psikiyatrik bozukluklar ile ilgili çalışmalarda özgül antioksidanlarla ilgili farklı veriler saptanmıştır. Örneğin, şizofrenide SOD'un ilaçsız dönemde arttığı, tedaviyle SOD'un düştüğü; ikiüçlü bozukluk depresif hecmede SOD'un azalmış olduğu tedaviyle artsa bile normalleşmediği, ikiüçlü bozukluk remisyon döneminde SOD'un artmış olduğu bildirilmiştir (12,16,115,116).

Çalışmamızın üçüncü bulgusu şizoaffektif bozukluklu hastalarda artmış OSİ'dir. OSİ, TOS'un TAS'a bölünmesiyle elde edilen bir indekstir ve oksidatif stresle ilgili genel bir değerlendirme ölçütü olarak kullanılmaktadır (117). OSİ ile oksidatif metabolizmanın antioksidan-oksidan her iki yönünü de değerlendirebilir, antioksidanların oksidanları karşılama durumlarını görebiliriz. Kontrollere göre artmış OSİ değerleri, sistemin oksidanlar yönünde bozulduğunu ve dengeleyici antioksidanların yeterli düzeyde ya da hiç artmadığını göstermektedir.

Bu çalışmada şizoaffektif bozuklukta açık bir oksidatif stres söz konusudur ve iç düzenleyici mekanizmalar oksidatif stresi düzenlemede yetersiz kalmaktadır. Sonuç olarak elde edilen verilere göre şizoaffektif bozuklukta oksidatif stres aşağıdaki şekilde modellenebilir: Başlangıçta oksidanlarda giderek bir artış olmakta, buna karşı dengeleyici sistem olan antioksidan kapasitede artış olmamakta, sonuçta oksidatif



strese bağlı olarak değişik hücrenel yapıtaşları ve işlevsel bileşikler (dopamin otooksidasyonu) bozulabilmektedir (9,118). Beyin'in oksidatif strese duyarlı bir organ olduğu göz önüne bulundurulsa, ortaya çıkan oksidatif dengesizlik hastalığa zemin hazırlamış olabilir (119). Nitekim beyinin oksidatif strese duyarlılığı ve diğer psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmalar mevcuttur (120).

Çalışmamızın diğer önemli bulguları ise, hastalarda TOS ve OSİ değerleri, manik hecme sayısı, depresif hecme sayısı ve toplam hecme sayısı artıkça düşmektedir. Hastalarda varsanı varlığı, EKT tedavisi alıp almaması ile TAS, TOS arasında fark bulunmamıştır.

Psikiyatrik bozuklukların tanısı genelde öykü, ruhsal durumun muayenesi, hasta yakınlarından/çevresinden alınan bilgiler ve tanı koydurucu psikometrik değerlendirmelerle konulmaktadır. Görüntülüme yöntemleri ve diğer biyokimyasal tetkikler ancak yardımcı tanı yöntemleri olarak kabul edilmiştir. Psikiyatrik tanı yöntemleri yeterli bir tutarlılıkta olsa bile laboratuvar tetkikiyle veya görüntülüme yöntemleriyle bir psikiyatrik bozukluğın tanısını koymak için araştırmalar devam etmektedir. Şizoaffektif bozukluk, diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi, öykü ve hekimin değerlendirmeleri sonucu teşhis edilebilmektedir. Çalışmanın sınırlıkları TOS, TAS ve OSİ ile birlikte hastalığın şiddetini ölçmede kullanılan testlerle karşılaştırılmamasıdır.

Sonuç olarak, şizoaffektif bozuklukta oksidatif denge TOS yönünde bozulmuştur. TOS ve OSİ'nin şizoaffektif bozuklukla ilişkisini destekleyecek ek çalışmalar ışığında TOS ve OSİ ileriki yıllarda şizoaffektif bozuklukta tanısasal amaçlı olarak kullanılabilir.

## 6. SONUÇ

Yapılan bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. şizoaffektif bozuklukta toplam oksidan seviyesi artmıştır.
2. şizoaffektif bozuklukta toplam antioksidan seviye değişmemiştir.
3. şizoaffektif bozuklukta oksidatif stres artmıştır ve bu da şizoaffektif bozuklukta oksidatif dengenin bozulduğunun bir göstergesidir.
4. Hastalarda TOS ve OSİ değerleri, manik hecme sayısı, depresif hecme sayısı ve toplam hecme sayısı artıkça düşmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Danacı ES. Şizoaffektif Bozukluk. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu E.C, Herken H (Editörler). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Kitabı'nda (1. Baskı). Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2007:287-301.
2. Mameros A. The schizoaffective phenomenon: The state of the art. Acta Psychiatrica Scandnavica. 2003;108:29-33.
3. Semiz ÜB. Şizoaffektif bozukluk. Ceylan E, Çetin M (Editörler). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-II Kitabı'nda (3. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri, 2005:1299-311.
4. Danacı AE. Şizoaffektif bozukluk. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri Temel Kitabı'nda (2. baskı). Ankara, HYB Basım Yayını, 2007:205-10.
5. Sönmez MB: Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk akut alevlenmesi olan hastalarda risperidon ile ziprasidonun kardiyak ekstrapiramidal ve metabolik yan etkilerinin karşılaştırması. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı. Edirne 2007 (yayınlanmamış), s.8-10.
6. Herken H. Diğer psikotik bozukluklar. Aydın H, Bozkurt A (Editörler). Klinik Psikiyatri kitabı'nda (2.Baskı). Ankara, Öncü Basımevi, 2005:155-57.
7. Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. J Clin Psychiatry.1995;56:411-17.
8. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG, Cole JO, Keck PE, Frankenberg FR, et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J Clin Psychiatry. 1991;52:411-14.
9. Selek S: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep 2007 (yayınlanmamış), s.20-51.

10. Yumru M: İkiuçlu Bozuklukta total oksidan ve antioksidan düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep 2007 (yayınlanmamış), s. 22-57.
11. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo*. 2004;18:377-90.
12. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolarpatients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7:51-5.
13. 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.
14. Hoekstra R, Fekkes D, Peplinkhuizen L, Loonen AJ, Tuinier S, Verhoeven WM. Nitric oxide and neopterin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2006;54:75–81.
15. 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.
16. 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.
17. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D. Examining the validity of DSM-III-R schizoaffective disorder and putative subtypes in the Roscommon family study. *Am J Psychiatry*. 1995;152:755-64.
18. Fennig S, Fochtmann LJ, Carlson GA. Schizoaffective disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (8<sup>th</sup> ed). Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 2005:1533-36.

19. Schwartz JE, Fennig S, Tanenberg-Karant M, Carlson G, Craig T, Galambos N et al. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:593.
20. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR) (Çev.E Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007:456.
21. Dünya Sağlık Örgütü: ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. Birinci Baskı (Çeviri Edit. Öztürk MO, Uluğ B.) Ankara, Türkiye Sinir ve Ruh Sağliğı Derneği Yayını, 1993:96-99.
22. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR) (Çev.E Köroğlu). Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007:419-87.
23. Benabarre A, Vieta E, Colom F, Martínez-Aran A, Reinares M, Gasto C. Bipolar disorder, shizoaffektive disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences. *Eur Psychiatry*. 2001;6:167-72.
24. Stip E, Sepelhy AA, Prouteau A, Briand C, Nicole L, Lalonde P, et al. Cognitive discernible factors between schizophrenia and shizoaffektive disorder. *Brain Cogn*. 2005;59:292-95.
25. Uğur M, Özcanlı T, Alıcı Y. Bir Şizoaffektif Vak'a Dolayısıyla Lithium Tedavisinin Gözden Geçirilmesi. *Yeni Symposium*. 2000;38:92-98.
26. Peroutka SJ, Snyder SU. Regulation of serotonin (5-HT<sub>2</sub>) receptors labeled with [3H] haloperidol by chronic treatment with the antidepressant amitriptyline. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980;215:582-87.
27. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM. Schizoaffektive disorder: role of atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 1999;35:5-12.
28. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:789-96.

29. Flynn J, Grieger TA, Benedek DM. Pharmacologic treatment of hospitalized patients with schizoaffective disorder. *Psychiatr Serv.* 2002;53:94-6.
30. Levinson DF, Umapathy C, Musthaq M. Treatment of schizoaffective disorder and schizophrenia with mood symptoms. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1138-48.
31. Boğan AM, Brown ES, Suppes T. Efficacy of divalproex therapy for schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:520-22.
32. Kremer TM, Rinne ML, Xu Y, Chen XM, Kelley MR. Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory Research.* 2004;5:16.
33. Ercan S: Doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda total oksidan (tos) ve antioksidan seviye (tas) ile oksidatif stres indeks (osi) düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa 2008 (yayınlanmamış), s.25-33.
34. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi,* 2002;33:110-18.
35. Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. *J Mol Struct.* 2003;666-7.
36. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006;160:1-40.
37. Meister A. Glutathione, ascorbate, and cellular protection. *Cancer Res.* 1994;54:1969-75.
38. Southorn P, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc.* 1988;63:381-88.
39. Dawn BM, Allan DM, Colleen MS. *Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach.* Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. Maryland. 1996:745-80.
40. <http://www.biyokimya.8m.net/oksijen.html/> Oksijen ve Canlılar. Erişim Tarihi: 09.09.2008.

41. Yiğit S, Yurdakök M, Kilin K. Yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 1997;39:749-65.
42. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya, Mimoza Yayınları, 1995:42-45.
43. Aver'yanov AA, Lapikova VP, Pasechnik TD. Active oxygen: A possible role for rice resistance to blast. *Cahiers Options Mediterraneennes*. 2000;15:103-06.
44. Scandalios JG. The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences*. 2002;27:483-86.
45. Demple B. Radical Ideas: genetic responses to oxidative stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26:64-68.
46. Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury. *Free Radical Chemistry. J Clin Toxi*. 1993;49:481-93.
47. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J Clin Chem*. 1995;42:18-19.
48. Tappel AL, Dillard JC. Invivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. *J Federation Proceedings*. 1981;40:174-78.
49. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem*. 1993;268:123-5.
50. Moncada S, Palmer RMJ, Higs EA. Nitric oxide: Physiology, patophysiology and pharmacology. *J Pharmacol Review*. 1991;43:109-37.
51. Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW. Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. *J Hypertension*. 1996;28:488-93.
52. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *J Med Lab Sci*. 1984;41:157-62.

53. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. X-irradiation, phorbol esters, and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> stimulate mitogen-activated protein kinase activity in NIH-3T3 cells through the formation of reactive oxygen intermediates. *J Cancer Res.* 1994;54:12–15.
54. Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. *J Toxicology.* 1992;64:547–51.
55. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. *Am J Med.* 1991;91:14–22.
56. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. *J Aging disease.* 1984;65:53–66.
57. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vasler endothelium. *J Clin Med.* 1994;125:26–37.
58. Reubset FAG, Veerkamp JH, Tirjibels 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.
59. Arıcıoğlu A. Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. *Türk ORL Arşivi.* 1994;2:139–242.
60. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01> / Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. Erişim Tarihi: 09.09.2008.
61. 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.
62. 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;156:341–7.
63. Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. *Rad Agi Dejene Dis.* 1986;1:427–56.



64. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids*. 1987;44:227–53.
65. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr*. 1989;119:109–11.
66. Braughler M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *Biochemica et Biophysica Acta*. 1987;921:457–64.
67. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01> / Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. Erişim Tarihi: 09.09.2008.
68. Asad SF, Singh S, Ahmad A, Khan NU, Hadi SM. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact*, 2001;137:59-74.
69. Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Chichester, Ellis Horwood, 1993:19–39.
70. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett*. 1991;281:9–19.
71. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *J Clin Chem*. 1992;36:66–70.
72. 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;36:33–36.
73. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 2006:1077-79.
74. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med*. 2005;39:841-52.

75. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001;54:176-86,
76. Taysi S, Polat F, Gul M, Sari RA, Bakan E. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2002;21:200–04.
77. Taysi S, Gul M, Sari RA, Akcay F, Bakan N. Oxidant/antioxidant status in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:684–88.
78. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS,* 2000;25:502-07.
79. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. *J Anal Biochem.* 1989;183:16–20.
80. Akyol Ö. Şizofrenide Oksidatif Stres. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2004;5:15-25.
81. [http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest\\_radikaller.htm/](http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest_radikaller.htm/) Serbest Radikaller. Erişim Tarihi: 09.09.2008.
82. Burton G, Traber M. Vitamin E: Antioxidant activity biokinetics and bioavailability. *J Annu Rev Nutr.* 1990;10:357–82.
83. Pabo'n A, Carmona J, Burgos LC, Blair S. Oxidative stress in patients with non-complicated malaria. *Clin Biochem.* 2003;36:71–78.
84. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, ve ark. 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.
85. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME, ve ark. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol.* 2006;21:53-9.
86. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, ve ark. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology.* 2003;47:61-5.

87. Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurlu F, Sivasli E ve ark. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta*. 2003;331:111-17.
88. 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.
89. 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.
90. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2001;11:174-82.
91. Akyol Ö, Herken H, Uz E, Fadıllıoğlu E, Ünal S, Söğüt S, ve ark. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:995–1005.
92. Altuntaş İ, Çoşkun İ, Akçay F, Çayköylü A, Anaç S: Şizofrenik Hastalarda Lipid peroksidasyonu. II. Biyolojik Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, İstanbul, 1998:46-7.
93. Buckman TD, Kling AS, Eiduson S. Glutathion peroxidase and CT Scan abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1987;28:1349-56.
94. Dakhale G, Khanzode S, Khanzode S, Saoji A, Khobragade L, Turankar A. Oxidative damage and schizophrenia: the potential benefit by atypical antipsychotics. *Neuropsychobiology*. 2004;49:205-9.
95. Pavlova O. Comparative studies of lipid peroxidations and antioxidant status in patients with schizophrenic, affective and schizoaffective psychosis. X. Dünya Psikiyatri Kongresi Tebliğ Özeti, 22-28 Ağustos, 1996; Madrid, İspanya. 1996:104.
96. Lohr BJ. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. Some speculations. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:1097-104.

97. Delibaş N, Özçankaya R, Özgüner F, Boz F. Bilişsel durum değişimleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7:46-51.
98. Güzelhan Y, Sayar K, Öztürk M, Kara İ, Şizofrenide Serbest Radikaller. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000;10:90-6.
99. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res.* 2006;81;291– 300.
100. 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;36:309–15.
101. Kırtaş Ö: Şizofreni Altıpllerinde Serum Nitrik Oksid Düzeyleri ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı. Elazığ 2006 (yayınlanmamış), s.40-41.
102. Altındag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2007;27:339-44.
103. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V, 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.
104. Yu YW, Chen TJ, Wang YC, Liou YJ, Hong CJ, Tsai SJ. Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response. *Neuropsychobiology.* 2003;47:137–40.
105. 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;31:283–85.

106. Özcan ME, Güleç M, Özerol E, Polat R, Akyol Ö. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004; 19:89–95.
107. Zoroglu SS, Yürekli M, Meram I, Söğüt S, Tutkun H, Yetkin O ve ark. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. *Cell Biochem Funct.* 2003;21:55–60.
108. Varol Tas F, Guvenir T, Tas G, Cakaloz B, Ormen M. Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. *Neuropsychobiology.* 2006;53:176–80.
109. Bulut M, Gergerlioglu HS, Savas HA, Selek S, Yilmaz HR. Erişkin Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu'nda oksidatif Stresin Rolü. 10. Gazi Psikiyatri Günleri, 9-12 Nisan, 2006. Gazimagosa, Kıbrıs.
110. Bulut M, Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Yilmaz HR, Yuce M ve ark. Malondialdehyde levels in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2007;32:435-38.
111. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica.* 2004;16:200-3.
112. Bilici M, Efe H, Köroğlu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affec Disord.* 2001;64:43–51.
113. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin reuptake inhibitors. *Redox Rep.* 2003;8:365-70.
114. Andreazza AC, Noronha Frey B, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2007;153:27-32.
115. 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.
116. 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.

117. 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.

118. Obata T. Dopamine efflux by MPTP and hydroxyl radical generation, *J Neural Transm.* 2002;109:1159–80.

119. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.* 2006;6:1634–58.

120. Savas HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroğlu SS et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology.* 2002;45:57-61.

## 8. EKLER

### Ek 1: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onay formu

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ ETİK KURULU  
MEDICAL ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, UNIVERSITY OF GAZİANTEP  
GAZİANTEP-TÜRKİYE

#### ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU					
	ARAŞTIRMA ADI	Sizoaffektif Bozukluklu Hastalarda Oksidatif Metabolizmanın Özellikleri				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ADI	Yardı.Doç.Dr.Osman VIRİT				
	KOORDİNATÖR MERKEZ					
DESTEKLEYİCİ FIRMA						
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Değişiklik No/ Tarihi	Dili			
	PROTOKOL	-	Türkçe			
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ	-	Türkçe			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	-	Türkçe			
OLGU RAPOR FORMU	-					
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KLAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:06-2008/ 107	Tarih: 30/06/2008				
	Fakültemizde yapılması planlanan ve yukarıda adı geçen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 30.06.2008 tarihli Etik Kurul toplantısında incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın yapılmasının uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı /Adı/ Soyadı Etik Kurul Üyesiği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki (* )	Katılım (** )	
Prof. Dr.Münife NEYAL Başkan	Nöroloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Nöroloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Cemil SAVAŞ Başkan Yardımcısı	Gastroenteroloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. İç Hst.A.D.(Gstr.B.D.)	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> E	
Prof.Dr.Levent ELBEYLİ	Göğüs Cerrahi	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Fak. Göğüs Cerrahi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Katılmadı
Prof. Dr. Metin KILINÇ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Haluk A.SAVAŞ Üye	Psikiyatri	Gaziantep Üniv.Tıp Fak. Psikiyatri A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr.Suna ERKILIÇ/ Üye	Patoloji	Gaziantep Üniv.Tıp Fak. Patoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ Üye	Farmakoloji	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. İcaal GEYİKLİ ÇİMENCI Üye	Biyokimya	Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Biyokimya ve Klinik Biyokimya A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz.Yeşim SÜRMEHLİHİNDİ Üye	Eczacılık	Gaziantep Üniv. Araştırma ve Uyg.Hast.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Katılmadı

\* Araştırma ile İlişki  
\*\* Toplantıda Bulunma

Ek 2: Hastalar için bilgilendirilmiş onam formu

**T.C.**  
**GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**TIBBİ ETİK KURULU**  
**Gönüllülerin bilgilendirilmiş olur (rıza) formu**

Araştırmanın konusu	: Şizoaffektif Bozukluklu Hastalarda Oksidatif Metabolizmanın Özellikleri
Araştırmanın amacı	: Şizoaffektif Bozukluklu hastalarda oksidatif metabolitleri ile hastalık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Araştırmaya katılma süresi	: 2 ay
Araştırmaya katılacak yaklaşık gönüllü sayısı	: 30 kişi

Bu çalışmada sizin hastalığınızın nedenini anlamak için kanınızda iki madde (total oksidan seviye ve total antioksidan seviye) bakılacak. Bu tetkik için sizin kan örneğinize ihtiyacımız var. Rutin kontrolleriniz esnasında kan verirken, fazladan 2-3 cc kan alınıp alınan kandan hastalığın nedeni olabilecek bu maddelerin düzeylerine bakılacak. Bu işlemin size veya tedavinize herhangi bir zararı dokunmayacaktır.

**Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda, aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi, kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.**

<b>GÖNÜLLÜ</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
Bilgi verebilecek kişi:	<i>İmza</i>
<b>VELİ , VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
Yakınlığı:	<i>İmza</i>
<b>ARAŞTIRMACI</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
	<i>İmza</i>
<b>GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BİLGİ İÇİN BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
<b>TANIK</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Görevi:	Faks : (0 )
Adresi:	
	<i>İmza</i>

**Not.** Bu belge dört örnek halinde hazırlanacak birer örnek araştırmacı, gönüllü, tanık ve kurum tarafından saklanacaktır.



Ek 3: Gönüllüler için bilgilendirilmiş onam formu

**T.C.**

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ETİK KURULU**  
**Gönüllülerin bilgilendirilmiş olur (rıza) formu**

Araştırmanın konusu	: Şizoaffektif Bozukluklu Hastalarda Oksidatif Metabolizmanın Özellikleri
Araştırmanın amacı	: Şizoaffektif Bozukluklu hastalarda oksidatif metabolitleri ile hastalık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Araştırmaya katılma süresi	: 2 ay
Araştırmaya katılacak yaklaşık gönüllü sayısı	: 30 kişi

Bu çalışmada şizoaffektif bozukluklu hastaların hastalığının nedeni olabilecek kanlarında iki maddeye( total oksidan seviye ve total antioksidan seviye ) bakılacak. Bu çalışma için sizin gibi hiçbir hastalığı olmayan sağlıklı kişilerin kan örneklerinede (hastaların kan örnekleri ile karşılaştırmak için) ihtiyacımız var. Kolunuzdaki damardan 2-3 cc kan alınıp alınan kandan bu maddelerin düzeylerine bakılacak. Bu işlemin size herhangi bir zararı dokunmayacaktır.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda, aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi, kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

<b>GÖNÜLLÜ</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
Bilgi verebilecek kişi:	<i>İmza</i>
<b>VELİ , VASİ VEYA VEKİL(18 yaşından küçük olanlar için)</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
Yakınlığı:	<i>İmza</i>
<b>ARAŞTIRMACI</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
	<i>İmza</i>
<b>GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BİLGİ İÇİN BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
<b>TANIK</b>	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Görevi:	Faks : (0 )
Adresi:	
	<i>İmza</i>

**Not.** Bu belge dört örnek halinde hazırlanacak birer örnek araştırmacı, gönüllü, tanık ve kurum tarafından saklanacaktır.