



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

İKİÜÇLU BOZUKLUKTA TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN DÜZEYLERİ

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet YUMRU**

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

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

Gaziantep–2007

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

İKİÜÇLU BOZUKLUKTA TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN DÜZEYLERİ

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet YUMRU**

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

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

Gaziantep-2007

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

İKİÜÇLÜ BOZUKLUKTA TOTAL OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN DÜZEYLERİ

Dr. Mehmet Yumru

..../...../2007

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr.

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).....

Doç. Dr. Haluk A. Savaş

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1.
2.
3.
4.
5.

ÖNSÖZ

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

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

Dr. Mehmet Yumru

Gaziantep - 2007

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	vi
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
KISALTMALAR	xii
TABLO LİSTESİ	xiv
ŞEKİL LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İkiuçlu Bozukluk	3
2.2. İkiuçlu Bozukluk Klinik Şekilleri	3
2.3. İkiuçlu Bozukluk Epidemiyolojisi	5
2.4. İkiuçlu Bozukluğun Olumsuz Sonuçları	7
2.5. İkiuçlu bozuklukta DSM-IV Atak Ölçütleri	7
2.5.1. Majör Depresif Atak Ölçütleri	7
2.5.2. Manik Atak Ölçütleri	8
2.5.3. Hipomanik Atak ölçütleri	9
2.6. İkiuçlu bozukluklar için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri	10
2.6.1. İkiuçlu I Bozukluğu	10
2.6.2. İkiuçlu I Bozukluğu, Tek Manik Hecme Tanı Ölçütleri	11
2.6.3. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Hipomanik Tanı Ölçütleri	11
2.6.4. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Manik Tanı Ölçütleri	12
2.6.5. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Karışık Tanı Ölçütleri	12
2.6.6. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Depresif Tanı Ölçütleri	13
2.6.7. İkiuçlu I Bozukluğu, En Son Hecme Belirlenmemiş Tanı Ölçütleri	14
2.7. İkiuçlu Bozukluk Tedavisi	14
2.7.1. Lityum	15
2.7.2. Valproat ve Karbamazepin	16
2.7.3. Lamotrijin	16
2.7.4. Antipsikotikler	16
2.7.5. Antidepresanlar	17
2.7.6. Elektrokonvulsif tedavi	18
2.7.7. Psikoterapi	19
2.8. İkiuçlu Bozuklukta Sürdürüm Tedavisi	19

2.9. İkiüçlü Bozuklukta Tedaviye Uyum	19
2.10. İkiüçlü Bozukluk Gidiş ve Sonlanış	20
2.11. İkiüçlü Bozukluk ve Serbest Radikaller	21
2.12. Serbest Radikaller	22
2.12.1. Reaktif Oksijen Türleri	22
2.12.1.1. Süperoksit Radikalleri(O ₂)	23
2.12.1.2. Hidroksil Radikalleri (HO)	23
2.12.1.3. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	24
2.12.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)	25
2.12.1.5. Singlet O ₂ (O ₂)	25
2.12.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO ₂ , NO ⁺ , NO ⁻)	25
2.12.3. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları	26
2.12.3.1. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları	27
2.12.3.1.1. Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi	27
2.12.3.1.2. Endoplazmik Retikulum	27
2.12.3.1.3. Redoks Döngüsü	27
2.12.3.1.4. Araşidonik Asit Metabolizması	28
2.12.3.1.5. Fagositoz	28
2.12.3.1.6. Otoksidasyon	30
2.12.3.1.7. Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları	30
2.12.3.2. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları	31
2.12.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	31
2.12.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri	31
2.12.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	32
2.12.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri	32
2.12.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri	33
2.13. Antoksidan Savunma Sistemleri	34
2.13.1. Enzimatik Antioksidanlar	34
2.13.1.1. Süperoksit Dismutaz	34
2.13.1.2. Katalaz	35
2.13.1.3. Glutatyon Peroksidaz	35
2.13.1.4. Glutation-S-Transferazlar	36
2.13.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	36

2.13.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	37
2.13.2.1. Askorbik Asit	37
2.13.2.2. β -Karoten (Vitamin A ön maddesi)	37
2.13.2.3. Vitamin E (α -Tokoferol)	37
2.13.2.4. Polifenoller	38
2.13.2.5. Transferin ve Laktoferrin	38
2.13.2.6. Seruloplazmin	38
2.13.2.7. Albümin	38
2.13.2.8. Ürik Asit	39
2.13.2.9. Bilirubin	39
3. MATERYAL VE METOD	40
3.1. Araştırmanın Tipi	40
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer Ve Özellikleri	40
3.3. Araştırmanın Evreni	40
3.4. Araştırmanın Dâhil Etme ve Dışlama Ölçütleri	41
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi	41
3.6. Veri Toplama Araçları	42
3.6.1. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları İzlem Formu	42
3.6.2. Klinik Global İzlenim	42
3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	42
3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	42
3.7.2. Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü	43
3.7.3. Oksidatif Stres İndeks (OSİ) Hesaplaması	43
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	43
4. BULGULAR	45
4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler	45
4.2. Oksidatif Veriler	49
5. TARTIŞMA	54
5.1. Klinik Özellikler	54
5.2. Oksidatif Veriler	54
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	59

ÖZET

İKİUÇLU BOZUKLUKTA TOTAL OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN DÜZEYLERİ

Dr. Mehmet Yumru

Uzmanlık tezi, Psikiyatri Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Doç. Dr. Haluk A. Savaş

Kasım 2007, 72 Sayfa

Amaç: Biz bu çalışmada ikiüçlü bozuklukta oksidatif metabolizmanın durumunu incelemeyi amaçladık.

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

Sonuçlar: Hastaların TAS, TOS ve OSİ kontrollerden anlamlı olarak yüksekti. TAS ikiüçlü bozukluk I hastalarında geçmiş toplam atak sayısı ile ters yönde ilişkili idi.

Tartışma: İkiüçlü bozuklukta oksidatif denge bozulmuştur. Antioksidan düzeyi, oksidan artışına karşı dengeliyici olarak artmış olabilir.

Anahtar kelimeler: İkiüçlü bozukluk, Oksidatif stres, Toplam antioksidan seviye, Toplam oksidan seviye

ABSTRACT

TOTAL OXIDANT AND ANTIOXIDANT LEVELS IN BIPOLAR DISORDER

Dr. Mehmet Yumru

Residency thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Assoc. Prof. Haluk A. Savas

November 2007, 72 pages

Aim: In our study we aimed to evaluate the oxidative metabolism's status in bipolar disorder.

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

Results: The patients' TAS, TOS and OSI were significantly higher than controls. TAS is negatively correlated with the number of previous total attacks in bipolar I patients.

Discussion: In bipolar disorder, oxidative balance is impaired. High antioxidant levels may have a compensatory increase against oxidant increase.

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

KISALTMALAR

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

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

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler	29
Tablo 2. Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler	29
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri	46
Tablo 4. İB'da alt tanıya göre sosyodemografik ve klinik özellik dağılımı	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunda total antioksidan seviyeleri	50
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda total oksidan seviyeleri	51
Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda oksidatif stres indeks seviyeleri	52

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İkiüçlü bozukluk (İB) ("bipolar bozukluk" ya da daha önceki ismi ile "psikoz manik depresif"), etiyojisinde genetik yatkınlığın esas etken olduğu düşünölen, daha çok geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde başlayan tekrarlayan hecmelerle seyreden kronik gidişli bir bozukluktur (1). Hastalık, hecmeler sırasında kişinin biliş, düşünme, algılama, duygulanım, yargılama, çevre ile uyum sağlama ve davranışların düzenlenmesi gibi temel merkezi sinir sistemi işlevlerini bozabilmektedir. Çeşitli klinik görünömlerle ortaya çıkabilir. Kadın ve erkekte eşit olarak, toplumda yaklaşık yaşam boyu %0,5 ile %1,5 sıklıkta görülür (2).

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

Oksidatif stres, aşırı oksidana maruz kalma ve/veya antioksidan kapasitenin azalmasıdır. Biyolojik sistemlerde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron ihtiva eden atom veya moleküllere oksidan veya serbest radikal denmektedir. Oksidanlar hücre yapısını, hücre dışı matriksin yapısını, silia fonksiyonunu ve DNA hasarı yaparak genetik yapıyı bozmaktadırlar. Mitokondrial, endoplazmik ve nükleer elektron transport sistemlerinde (sitokrom P-450), peroksizomlarda, monosit ve nötrofillerin fagositozu gibi normal metabolik olaylar sırasında bol miktarda serbest radikal üretilir. Serbest radikaller DNA, protein ve hücre fosfolipidlerinin çoklu doymamış yağ asidleri olmak üzere birçok organik ve inorganik bileşiklerle reaksiyona girerler. Özellikle DNA'yı etkileyen serbest radikaller önemli zararlara neden olurlar. Bu zararlarda karsinojenik mutasyonlara neden olabilmektedir. Bu radikallerin oluşumunu ve meydana getireceği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Eğer bu radikaller savunma mekanizmalarının kapasitesini aşarlarsa hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi önemli bileşenlerinde hasara neden olurlar. Antioksidatif savunma

mekanizmaları; A, E, C vitaminleri, β -karoten, indirgenmiş glutatyon (GSH) gibi bazı vitamin ve kimyasal maddeler ile çeşitli antioksidan enzimlerden oluşur. Serbest radikaller, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar, kanser, alerji, diabet, katarakt gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan ve bu nedenle son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan konular arasında yer almaktadır (4).

İB'ta serbest radikallerin etkileri ile ilgili başta bizim kliniğimizde olmak üzere çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (5–9). Ancak İB alt tiplerinde (İkiüçlü bozukluk I, II, III) serbest radikallerin etkilerinin birlikte incelendiği bir araştırma bulunmamaktadır. Bu araştırmada İB'ta ve alt tiplerinde oksidatif metabolizmanın durumunun incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İkiuçlu Bozukluk

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

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

İki uçtaki hecmeleri oluşturan depresyon ve mani arasındaki ilişki 2000 yıldır bilinmektedir. Her iki dönemin ortak özelliği, kişinin duygu durumunda olağan gidişten farklı nitelikte ve süreklilik gösteren emosyonel bir yaşantı olmasıdır. Bu farklılık, depresif dönemde duygulanımda izlenen elem ve keder yönünde (disfori) ya da manik dönemde izlenen neşe tarzında (öfori) bir artıştır (12).

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

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

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

2.2. İkiuçlu Bozukluk Klinik Şekilleri

İkiuçlu I bozukluk: Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir ya da daha fazla manik ya da karışık hecmelerle seyreden dönemler izlenir (tanı için manik hecmenin görülmesi gereklidir). Geçmişte ya da şimdiki öyküde bir major depresif hecme izlenir (tanı için depresif hecmenin görülmesi şart değildir). Manik ya da depresif hecmeler, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi, ilaç kötüye kullanımı, ya da depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik

bozuklukla bağlantılı değildir. İkiüçlü I bozukluğa kadın ve erkeklerde benzer oranlarda rastlanır (14).

İkiüçlü II bozukluk: Geçmişte ya da şu anda bir ya da daha fazla major depresif hecme izlenmelidir ve en az bir hipomanik hecme bulunmalıdır. Duygudurum hecmeleri, genel tıbbi durum, ilaç tedavisi ya da ilaç kötüye kullanımı, depresyon tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkmamıştır ve belirtiler şizofreni ya da sanrısız bozukluk gibi bir psikotik bozuklukla bağlantılı değildir. Bu bozukluk, bazen "hipomanik hecmelerle giden tekrarlayıcı major depresif hecme" olarak da isimlendirilir. İkiüçlü II bozukluk, kadınlarda daha sık izlenir (15).

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

İB sıklığı: Amerika Birleşik Devletleri'nde İkiüçlü bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı % 1. 2- 2. 4 arasında bulunmuştur (15).

DSM IV sınıflandırmasında (1994) 4 tip İB yer almıştır; İkiüçlü I, İkiüçlü II, Siklotimi ve Başka Türü Adlandırılmayan (BTA) İB. DSM IV antidepresan tedavinin yol açtığı manik nöbetleri "maddenin neden olduğu manik hecme" tanımı altında ayrıca ele alarak, bunları İkiüçlü I bozukluğunun içine dâhil etmemiştir. Öte yandan karışık ve hipomanik hecmeler için de ayrı ölçütler getirmiştir (16).

DSM IV-TR sınıflandırması (2000) DSM IV'ten farklı olmayıp, burada yer alanlar;

I. İkiüçlü I ve İkiüçlü II bozukluk,

II. Siklotimik bozukluk,

III. BTA İB,

IV. ...'e bağlı duygudurum bozukluğu, (genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlıdır)

V. BTA duygudurum bozukluğu şeklindedir (17).

Akiskal'ın İB alt tipleri sınıflandırmasında ise (12);

İkiüçlü I bozukluk: En az bir manik hecmenin varlığı gereklidir. İkiüçlü I hastalarda aşırı psikotik belirtiler ya da şizoaffektif varyantlar da izlenebilir.

İkiuçlu II bozukluk: Tekrarlayıcı kendiliğinden (spontan) hipomanik ve depresif hecmeler vardır. İkiuçlu II'nin de tekrarlayıcı kısa hipomani siklotimi ve depresyon atakları gibi çeşitli varyantları vardır.

Silik İB (soft bipolarity/pseudounipolar): Hipertimik mizaç ve ailede ikiuçlu öyküsü vardır.

İkiuçlu III bozukluk: Antidepresan ilaçlarla hipomanik nöbet izlenen depresif hastalardır. Bu ilaçları kullanan hastaların yaklaşık %10'u böyle hecmelerle karşılaşmaktadır.

Disforik mani: Mani belirtilerine, en az iki depresif belirti eşlik etmektedir.

Spontan hipomani: 1–3 gün süren ve 4 günden kısa olan hipomanik ataklardır.

Tek uçlu depresyon: Hipomani, siklotimi, hipertimik bozukluk ya da ikiuçlu aile öyküsü olmayan depresif hastalardır.

2.3. İkiuçlu Bozukluk Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik araştırmalar, tüm duygudurum bozukluklarının 40 yaşın altında daha sık izlendiğini ortaya koymuştur. Major Depresif Bozukluk 20–40 yaş arasında başlarken, İB daha erken yaşta başlamakta olup, ortalama başlangıç yaşı 20 civarındadır. Kadın ve erkekte başlama yaşı önemli fark göstermemektedir (17–18).

İkiuçlu bozukluğun yaşam boyu riski %0,5 ile %1,5 arasındadır. Hastaların %10'unda ilk hecme 50 yaşından sonra başlamaktadır. %20-30'unda ise ilk hecme 21 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (18).

Cinsiyet ve kültürel etkenlerin İB üzerine etkisi saptanmamıştır. Kadın/erkek oranı 1 olmasına rağmen, hecmeler cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Örneğin; erkeklerde ilk başlangıç hecmeleri daha çok manik olup, daha sonrasında da manik hecmeler kadınlara oranla daha siktir. Erkeklerde manik hecmeler daha sık, kadınlarda ise depresif hecmeler daha siktir. Kadınlar daha fazla karışık hecme yaşamaktadır (19).

Ailesinde ikiuçlu bozukluk olan hastalarda risk artarken, ayrı yaşayan ve boşanmış kişilerde risk ayrıca artmaktadır (18–19).

Sosyoekonomik duruma ilişkin veriler kesin değildir. Kentlerin kenar mahallelerinde yaşayanlarda merkezi bölgelerde yaşayanlara göre risk daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların yanında, son yıllarda, daha çok

şehirlerde ve üst sosyoekonomik düzeyde izlendiğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (19).

Erkek ikiçülu hastalarda daha fazla madde kötüye kullanımı ve alkol kullanım bozukluğu bildirilmektedir (19).

İkiçülu hastaların %66'sında bir diğer eksen I bozukluğu bulunmaktadır (20).

Hastalar yaşam boyu ortalama 8 -10 hecme geçirirler. Ancak hızlı döngülü ikiçülu hastalarda olduğu gibi, bazı hastalar çok daha fazla sayıda atak geçirmektedir. Hastaların %28'inde hecmeler mevsimsel özellik göstermektedir (20–21).

Hastalığın kalıtsal yüklülüğü sonucunda bir sonraki nesilde tekrarladığı zaman başlama yaşı daha erken, prognoz daha kötü seyretmektedir (9, 22).

Erken başlayan olgular (18 yaşından önce), geç başlayanlara göre (40 yaşından sonra) daha fazla psikotik hecme, daha fazla karma hecme, daha fazla oranda panik bozukluğu birlikteliği gösterirler. Yine erken başlayanların birinci derece akrabalarında duygudurum bozukluğu öyküsü de daha fazladır. Bunlar genel olarak daha ağır seyrederek ve koruyucu lityum tedavisine daha düşük yanıt verirler.

Hastaların %40'ının tedavi görmediği ve %15-25'inin intihar ettiği ileri sürülmektedir. Tüm duygudurum bozukluklarının %10-20'sini ikiçülu bozukluklar oluşturmaktadır (23).

İkiçülu hastalardaki intihar girişimlerinin ölümcül sonuçlanma olasılığı, genel popülasyondaki oranlardan 15 kat fazladır (8, 20–21). İkiçülu depresyondaki hastalarda intihar davranışı ise ikiçülu manidekinden 35 kat daha fazladır (24).

Özetle; ikiçülu bozukluğun yaşam boyu riski: %0,5–1,5 olup, 20'li yaşlarda başlar, kadın erkek, oranı eşittir. Aile öyküsü olanda, ayrı yaşayanda, sıktır. %66 hastada bir başka eksen I bozukluğu olup, erkekte alkol madde kullanımı sıktır (17, 19, 23–24). İB olan hastaların %28'inde hecmeler mevsimsel özellik gösterir. Erkekte, genellikle ilk hecme ve sonraki hecmelerde mani sıktır. Kadında, genellikle ilk hecme ve sonrakilerde depresyon sıktır. Kadınlarda daha fazla karışık hecme izlenir. Erken başlangıçlı (18 yaş öncesi) olgularda; psikotik, özellik, aile öyküsü ve karışık hecmeler sıktır. Bunlar ağır seyrederek, lityuma yanıt düşüktür (23–24).

2.4. İkiüçlü Bozukluğun Olumsuz Sonuçları

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

İkiüçlü hastaları (kendi içinde ortak özellikleri taşıyanları) alt gruplara ayırma hem teorik hem de klinik pratikte önemlidir. Klinik olarak her bir alt grubun ilaçlara yanıtı değişkenlik gösterebilir. Kuramsal olarak bu ayrımların hastalığın etiyoloji ve patogenezinin anlaşılması açısından da ilerleme sağlayabileceği ileri sürülmektedir (25).

2.5. İkiüçlü Bozukluklar İçin DSM IV-TR Atak Ölçütleri

2.5.1. Majör Depresif Atak Ölçütleri

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

1. Ya hastanın kendi bildirmesi (örneğin üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örneğin ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum olması. Not: Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.

2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da bu etkinliklerden zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarınca gözleniyor olması ile belirlenir).

3. Perhizde değilken önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma (örneğin bir ayda beden ağırlığında %5'den fazla değişim) ya da hemen her gün iştahta artma ya da azalma olması. Not: Çocuklarda beklenen kilo artımının olmaması.

4. Hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma olması.

5. Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon olması (sadece huzursuz yada yavaşlama olduğu duygularının hasta tarafından belirtilmesi değil, bunların başkaları tarafından da gözleniyor olması gerekir).

6. Hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybı olması.

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

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

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

B. Bu belirtiler bir karışık atak belirtilerini karşılamamaktadır.

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

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

E. Bu belirtiler yaşla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin kaybından sonra bu belirtiler 2 aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler işlevsellikte belirgin bozulma, değersizlik düşünceleri ile hastalık düzeyinde uğraşma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir (17).

2.5.2. Manik Atak Ölçütleri

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

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

1. Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiyöze.

2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. Sadece 3 saat uyuduktan sonra kendini dinlenmiş hisseder).
 3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama.
 4. Fikir uçuşmaları ya da öznel olarak düşünceler yarışıyor gibi yaşantılama.
 5. Çelinebilirlik (yani dikkat çok kolaylıkla önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana çekilebilir).
 6. Amaca yönelik etkinlikte artış (toplumsal olarak, işte ya da okulda, ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon.
 7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (sınırsızca alış veriş yapma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma, aptalca iş yatırımları).
- C. Bu belirtiler bir karışık atak belirtilerini karşılamaz.
- D. Bu duygudurum bozukluğu mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek şiddetlidir veya psikotik özellikler içerir.
- E. Bu belirtiler bir maddenin (örneğin ilaç kötüye kullanımı, bir tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örneğin hipertroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (17).

2.5.3. Hipomanik Atak Ölçütleri

- A. Olağan depresif olmayan duygudurumdan açıkça farklı, en az dört gün boyunca süren sürekli yükselmiş, taşkın ya da irritabl ayrı bir duygudurum döneminin olması.
- B. Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha fazlası) (duygudurum sadece irritabl ise dördü) belirgin derecede bulunur.
1. Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve büyüklük.
 2. Uyku gereksiniminde azalma (örneğin sadece 3 saat uyuduktan sonra kendini dinlenmiş hisseder).

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama.
 4. Fikir uçuşmaları ya da öznel olarak düşünceler yarışmış gibi yaşantılama.
 5. Çelinebilirlik (yani dikkat çok kolaylıkla önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana çekilebilir).
 6. Amaca yönelik etkinlikte artış (toplumsal olarak, işte yada okulda, ya da cinsel olarak) ya da psikomotor ajitasyon.
 7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (sınırsızca alış veriş yapma, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma, aptalca iş yatırımları).
- C. Atak sırasında kişinin belirtili olmadığı dönemde görülmeyecek düzeyde işlevselliğinde belirgin değişiklik görülür.
- D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikteki değişiklik başkaları tarafından gözlenebilir düzeydedir.
- E. Bu atak toplumsal ve mesleki işlevsellikte belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da hastaneye yatırmayı gerektirecek derecede şiddetli değildir ve psikotik özellikler içermez.
- F. Bu belirtiler bir maddenin (örneğin ilaç kötüye kullanımı, bir tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örneğin hipertroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (17).

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

2.6.1. İkiüçlü I Bozukluğu

İkiüçlü I Bozukluğu için birbirinden ayrı altı tanı ölçütleri seti vardır:

Tek manik hecme, en son hecme hipomanik, en son hecme manik, en son hecme karışık, en son hecme depresif ve en son hecme belirlenmemiş.

İkiüçlü I Bozukluğu, tek manik hecme ilk mani hecmesini geçiren kişileri tanımlamak için kullanılır. Geriye kalan tanı ölçütleri setleri, tekrarlayıcı duygudurum hecmeleri olan kişilerde o sıradaki (ya da en son) hecmenin yapısını belirtmek için kullanılır (17).

2.6.2. İkiüçlü I Bozukluğu, Tek Manik Hecme Tanı Ölçütleri

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

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

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

Varsa belirtiniz:

Karışık: Semptomlar karışık hecme için tanı ölçütlerini karşılıyorsa

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

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

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

Kısmi Remisyonda, Tam Remisyonda, Katatonik Özellikler Gösteren Postpartum Başlangıçlı (17).

2.6.3. İkiüçlü I Bozukluğu, En Son Hecme Hipomanik Tanı Ölçütleri

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

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

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

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

Belirtiniz:

Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler arasında düzelme olan ve olmayan)

Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır)
Hızlı döngülü (17).

2.6.4. İkiüçlü I Bozukluğu, En Son Hecme Manik Tanı Ölçütleri

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

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

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

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

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

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

1. Kısmi remisyonda, tam remisyonda

2. Katatonik özellikler gösteren postpartum başlangıçlı

3. Belirtiniz:

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

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

4. Hızlı döngülü (17).

2.6.5. İkiüçlü I Bozukluğu, En Son Hecme Karışık Tanı Ölçütleri

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

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

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

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

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

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

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

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

Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır).
Hızlı döngülü (17).

2.6.6. İkiüçlü I Bozukluğu, En Son Hecme Depresif Tanı Ölçütleri

- A. O sırada (ya da son zamanlarda) bir major depresif hecmededir.
- B. Daha önceden, en az bir manik hecme ya da karışık hecme geçirilmiştir.
- C. A ve B tanı ölçütlerindeki duygudurum hecmeleri şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmiş değildir.

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

Hafif/Orta derecede/Psikotik özellikleri olmayan, Ağır/Psikotik özellikleri olan Kronik/Katatonik özellikler gösteren/Melankolik özellikler gösteren/Atipik özellikler gösteren/Postpartum başlangıçlı

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

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

4. Melankolik özellikler gösteren

5. Atipik özellikler gösteren postpartum başlangıçlı

Belirtiniz:

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

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

3. Hızlı döngülü (17).

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

A. O sırada (ya da en son hecmeye) bir manik, bir hipomanik, bir karışık ya da bir major depresif hecmenin tanı ölçütleri, süre dışında karşılanmaktadır.

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

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

D. A ve B tanı ölçütlerindeki duygudurum semptomları şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, hezeyanlı bozukluk ya da başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk üzerine binmemiştir.

E. A ve B tanı ölçütlerindeki duygudurum semptomları bir maddenin (örneğin kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler arasında düzelme olan ve olmayan)

Mevsimsel gidiş gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır)

Hızlı döngülü (17).

2.7. İkiuçlu Bozukluk Tedavisi

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

problemlerden biri de pek çok ilaç arasından hangisinin seçileceği konusudur (26).

2.7.1. Lityum

Lityumun, yineleyici duygulanım bozukluklarının uzun süreli morbiditesini büyük ölçüde azalttığı gösterilmiş bulunmaktadır. Lityum karbonat, iki uçlu bozukluğun akut dönemlerinde ve koruyucu sağaltımda altın standart olarak kabul edilen bir ilaçtır. Genel olarak 'klasik' ikiuçlu bozuklukta lityuma yanıt %80 olarak kabul edilirken daha yeni çalışmalarda lityuma yanıtızlığın %50 ve daha fazla olduğu iddia edilmektedir. Lityum ikiuçlu bozukluk profilaksisinde en yaygın kullanılan ilaçtır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda tek başına lityum kullanan hastaların %50–60 kadarının iyilik halini devam ettiremedikleri gösterilmiştir (27).

—Şu özellikleri olan hastaların lityuma cevabı iyi değildir;

1. Hızlı döngülü seyir ve önceki hecmelerinde daha fazla manik hecmesi olanlar
2. Disforik mani hecmeleri
3. Engellenemeyen döngü
4. Psikotik belirtilerin varlığı
5. Hecmelerin sırası (depresyonun maniden önce geldiği vakalar)
6. Lityuma başlangıçta iyi cevap alınamaması
7. Ailede iki uçlu bozukluk hikâyesinin olmaması
8. Alkol madde kullanımı hikâyesi
9. Organik menşeli mani (26).

Lityum tedavisinden önce; böbrek, tiroid, kan ve kalbin durumu incelenir. İnceleme için; serum kreatinin düzeyi, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, EKG ve uygunsa gebelik testleri yapılır (28).

Lityum toksisitesi öldürücü olabilir ve belirtileri, kusma şiddetli diyare, şiddetli tremor, ataksi, nöbetler, ruhsal karmaşayı içerir ve sonuçta koma gelişebilir. Toksikite belirtilerini iyi bilen ve hastasını yakından izleyen bir hekim için lityum sağaltımı hiç de zor değildir (29).

2.7.2. Valproat ve Karbamezapin

İkiuçlu bozukluğun uzun süreli tedavisinde duygudurum düzenleyicileri kullanımının hedefi kilo alımı, kognitif belirtilerde azalma, sedasyon, tremor ve poliüriden uzak bir şekilde mani ve depresyon profilaksisi sağlamaktır (26).

Lityuma dirençli hastalar için alternatif tedaviler olarak ortaya çıkan duygudurum düzenleyicileri valproat ve karbamezapinin gerek akut gerekse sürdürüm dönemlerinde lityuma alternatif oldukları ve profilaksisindeki etkinlikleri kontrollü çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu ilaçlar özellikle atipik klinik özellikleri olan hastalarda, hızlı döngüleri olan hastalarda, lityum tedavisine yanıt vermeyen ya da uyum göstermeyen hastalarda kullanılmaktadır (30).

2.7.3. Lamotrijin

Lamotrijin bir antiepileptik olduğu kadar Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda İdaresi'nce ikiuçlu bozukluk depresif dönemlerini geciktirmek amacıyla idame tedavisinde onaylanmış bir ilaçtır. Tedaviye dirençli ikiuçlu bozuklukta ilave tedavi olarak kullanılan, kilo artışı yapmayan antiepileptik bir ilaçtır. İkiuçlu bozukluklar arasında özellikle hızlı döngülü tipinde etkin olduğu bildirilmektedir. Lamotrijinin en fazla iki uçlu depresyonda etkinliği gözlenmiş olup antimanik ve antihipomanik olarak etki ettiği şu ana kadar net olarak ortaya konmuş değildir (31).

Lamotrijinin plasebo kontrollü klinik denemelerde İB depresif dönem ve hızlı döngülünün tedavisinde de etkili olduğu, depresif dönemlerin ortaya çıkışını geciktirdiği gösterilmiştir (32–34). Tedaviye dirençli İB depresif hastaların 68%'inin lamotrijinin tekli veya çoklu ilaç tedavisine cevap verdiği belirtilmiştir (35).

2.7.4. Antipsikotikler

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

Antipsikotikler içerisinde yeni geliştirilen ve atipik antipsikotik olarak adlandırılan ilaçlar başta şizofreni olmak üzere birçok psikiyatrik rahatsızlıkta giderek artan oranda kullanılmaya başlanılmıştır (36). Antipsikotik ilaçların ikiüçlü bozukluk sürdürüm tedavisinde tek başlarına kullanılabilmesine ilişkin yakın zamanda yayınlanmış kliniğimizce yapılmış çalışmalar vardır (37–38). Bununla birlikte ikiüçlü bozuklukta kullanılan atipik antipsikotik ilaçların metabolik sendrom başta olmak üzere çeşitli yan etkilere yol açtıkları da yine kliniğimizce gösterilmiştir (39–42).

2.7.5. Antidepresanlar

Altshuler tarafından yapılan bir çalışmada, ikiüçlü depresyonda antidepresanların düşük doz kullanımının özellikle hızlı döngülü olanlarda depresyonu düzelttiği ancak döngü sıklığını arttırdığını göstermiştir. Buna göre tedavide düşük doz antidepresan eklenen hastaların %35'i maniye kaymış %26'sının ise döngüleri hızlanmıştır. Döngü hızlanmasının en güçlü prediktörü daha önceden antidepresan kullanımı anamnezi alınmasıdır (43).

- Trisiklik antidepresanlar; 70'li yıllardaki çalışmaların çoğunda iki uçlu-tek uçlu ayrımının yapılmamış olması, iki uçlu depresyon tanılı hastaların sayısal azlığı ve yönetsel sorunlar epeyce kısıtlılık yaratmaktadır. İki tanı grubundaki etkinliğini farksız bulanların yanında, iki uçlu depresyonda daha zayıf bulanlarda olmuştur (44).
- Klasik MAO (Monoaminoksidaz) inhibitörleri; günümüze kadar ikiüçlü depresyonun sağaltımına ilişkin yapılan çalışmalarda en yüksek etkinlik oranı bildirilen ilaç tranilsipramindir. Çift-kör bir karşılaştırmada hem imipraminden üstün hemde %81 oranında olumlu yanıt bildirilmiştir. MAO'ya geri dönüşsüz bağlanan tranilsipramin ülkemizde bulunmamaktadır (45).
- RİMA'lar (Reversibl inhibitor monoaminooksidaz); çift-kör çalışmada maklobemidle imipramin eşdeğer bulunmuştur. Henüz yayınlanmamış, ancak kongrelerde duyurulmuş bir çalışmada ise bu iki ilaç hem yanıt oranları, hem de manik kayma oranları yönünden farksız bulunmuş, ancak imipraminle kaymaların daha ağır olduğu vurgulanmıştır (44–45).
- Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ); genel olarak depresyon sağaltımındaki yaygın kullanımları ve özellikle yan etki profillerindeki üstünlükleri ikiüçlü depresyonda kullanılmalarına yol açmıştır. Bununla

birlikte hemen tüm SSGİ'lerinin ikiüçlü bozukluk hastalarında manik kaymaya yol açtığına dair yayınlar mevcuttur. Son SSGİ'lerinden biri olan essitalopramın manik kaymaya yol açtığı tarafımızca gösterilmiştir (46).

- Bupropion; ülkemizde ruhsat aldığı halde piyasaya sunulmayan bu ilacın ABD'de neredeyse ilk tercih olduğu görülmektedir. Bunun nedeni psikomotor retardasyonu iyileştirici özel etkisi ile daha az manik kaymaya yol açtığı yönündeki yaygın kanıdır (44–45).

2.7.6. Elektrokonsülsif Tedavi

Elektrokonsülsif tedavi (EKT), birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (47–48). EKT ikiüçlü bozukluk tedavisinde de en etkili seçeneklerden birisidir. Genellikle ilaçların etkili olmadığı durumlarda, özkıyım riskinin yüksek olduğu olgularda, ağır/psikotik bulgulu olgularda ve gebelikte uygulanmaktadır (44).

Uygulanan tedavi seçeneklerinin başarısız olması durumunda tedaviye lityum veya valproat ilaveten karbamazepin, klozapin veya EKT eklenmesi önerilmektedir. Hastanın hem kendi hem de çevresi için tehlikeli olması, farmakolojik tedavinin kontrendike olduğu durumların bulunması, geçmişinde EKT'ye iyi cevap vermiş olması durumlarında EKT ilk adım olabilir. EKT yaygın olarak maninin akut ve sürdürüm tedavisinde kullanılmaktadır.

EKT'nin akut mani ve depresyondaki etkinliği iyi bilinen bir özelliğidir. Ancak gerek klinisyenler gerekse hastalar EKT'yi bir son seçenek gibi düşünmektedir. Oysa özkıyım riski yüksek ağır olgularda erken bir seçenek olabileceği unutulmamalıdır. Sürdürüm tedavisinde EKT'nin mani relapsını önlemede lityum kadar etkin olduğunu bildiren çalışma ve olgu bildirimleri bulunmaktadır. Daha eski bir çalışmada da 6 yıl kadar süreyle ayda 1 kez EKT uygulanan hastalarda maninin tekrarlama oranı %12 bulunurken, EKT uygulanmayan hastalarda bunun 7 katı oranında yineleme saptanmıştır (45). İkiüçlü bozukluğu olan hasta ve hasta yakınlarının EKT'ye ilişkin tutumlarının değerlendirildiği çalışmamızda hastalar ve hasta yakınlarının genel olarak EKT'den çok fayda gördüğünü ve bu tedavi yönteminin yararlı olduğunu belirttiği görülmüştür (49).

2.7.7. Psikoterapi

Her türlü ruhsal bozuklukta olduğu gibi bu hastalıkta da psikoterapötik yaklaşım önemlidir. İkiuçlu duygudurum bozukluğu olan hastaya terapötik yaklaşım esneklik gerektirir. Çünkü hastanın duygudurumu, bilişsel durumu, davranışsal durumu hastalığın evresine göre değişir. Bu arada yine hastalığın evresine göre, hastanın bağımlılık düzeyi de dalgalanır, azalır, çoğalır. Terapötik ilişkide dikkat edilmesi gereken nokta, uzun vadeli bir yaklaşım göstermektir. İki uçlu bozuklukta bilişsel terapi, psikoanalitik yönelimli psikoterapi, destekleyici psikoterapi, grup terapisi, aile terapisi uygulanan farmakolojik tedaviye ek olarak kullanılabilen terapilerdir (50).

2.8. İkiuçlu Bozuklukta Sürdürüm Tedavisi

Günlük uygulamalarında gösterdiği gibi koruma döneminde, hastaların hemen tamamı akut dönemde de etkili olan duygudurum düzenleyiciyi kullanmaktadır. Bununla birlikte, birçok hastada ikili hatta üçlü ilaç kombinasyonu gerekebilmektedir. Bu dönemde dikkat edilecek önemli noktalardan birisi, hastaların sağaltımı kesme eğilimleridir (51).

Sürdürüm tedavisine rağmen, iki uçlu bozukluğu olan hastalar belirti şiddetinde iniş-çıkışlar ve birden çok nüks yaşayacaklardır. Günümüzde iki uçlu bozukluğun uzun dönem tedavisinde kullanılan çok sayıda terapötik ajan bulunmaktadır. Sürdürüm tedavisinde uzun yıllardır kullanılan lityum, valproik asid gibi duygudurum düzenleyicilerin yerine atipik antipsikotiklerinde kullanılabileceğini gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır (38).

İkiuçlu bozuklukların sürdürüm sağaltımında psikoterapilerin yeri önemlidir. İki uçlu bozuklukların biyolojik ve genetik yüklülüğünün olduğu ve farmakolojik sağaltımın vazgeçilmez olduğu konusunda kuşku yoktur. Ancak psikoterapiler, hastanın tedavi işbirliğinin sağlanmasına, aile ve hastanın iki uçlu bozuklukların doğası ve ilaç yan etkileri konusunda eğitilmelerine, hastanın toplumsal ve işi ile ilgili işlevselliğinin ve yaşam zorlukları ile başa çıkma yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (52).

2.9. İkiuçlu Bozuklukta Tedaviye Uyum

Hastalığa ilişkin içgörü ile uzun süreli tedaviye uyum arasındaki ilişkide içgörünün rolü net olarak tanımlanmamıştır. Genel olarak hastaların 1/3'ünün

tedaviye tam uyum sağladığı, 1/3'ünün bazen uyum sağladığı, 1/3'ünün ise hiçbir zaman uyum sağlamadığı ifade edilmiştir (53).

Sağaltıma uymamanın başlıca nedenleri şöyle sıralanmaktadır:

- Ciddi ve yineleyici doğadaki bir hastalığı yâdsıma,
- Hipomanik epizodları gizleme,
- Kendisini iyi hissedip ilaca artık gereksinim duymama,
- Üretkenlik ve yaratıcılıkta azalma,
- Kendini çökkün hissetme,
- Duyguların bir ilaç tarafından kontrol edildiği düşüncesinden rahatsız olma,
- Lityumun geç etki eden bir ilaç oluşu,
- Kesilme durumunda olumsuz etkinin geç ortaya çıkışı,
- Koşullayıcıların olumsuz oluşu (psikoz, depresyon, hastaneye yatış, ilişki ve iş sorunlarıyla eş zamanlı olarak ilaca başlama),
- Kesildiğinde derhal olumlu yaşantıların ortaya çıkışıdır (örneğin, yan etkilerin ortadan kalkması ya da hipomani) (50).

Hasta deneyimle, öğrenmeyle, eğitimle, psikoterapiyle tedaviye uyum sağlayabilmektedir. Sağlam bir hasta-hekim ilişkisi tek başına yeterli olmasa da, tedaviye uyumun temelini oluşturur. Hekim, belki de her hasta için farklı nedenlerden kaynaklanan tedaviye uyum güçlüklerini, hastanın ifade edebilmesine, öğrenebilmesine, anlayabilmesine ve paylaşabilmesine yardımcı olmalıdır (53).

2.10. İkiuçlu Bozuklukta Gidiş ve Sonlanış

Depresif hecme, genellikle ortalama 2–4 ay sürer. Hastaların bir bölümü sağaltım görmese bile kendiliğinden düzelir. İkiuçlu bozuklukta kendiliğinden iyileşmelerin ardından ya da iyileşme dönemi olmaksızın manik hecme başlayabilir. Sağaltım görmeyenlerde ölüm ya da sakatlıkla sonuçlanan özkıyım oranı %15'dir. Yaşla beraber yineleme ve süregelenleşme olasılığı artar (29).

Manik hecme, genellikle ortalama 4–6 hafta sürer. Hastalar kendilerini ve çevrelerindeki tehlikeli ve zor duruma sokabilen bir hal aldıkları için depresif hecmeye oranla hekime başvuru daha fazladır. Genel olarak hastalığın başlangıcı, atakların yinelemesi, iyileşme dönemleri süre, sıklık ve klinik belirtiler bakımından çok değişkendir (29).

İki uçlu bozukluk olumlu gidiş göstergeleri

- Manik hecmelerin baskın olmaması
- Ağır psikotik belirtilerin bulunmaması
- Depresif hecmelerin çok uzun sürmemesi
- Hasta ve ailesinin sağaltıma uyum yapması
- İyilik dönemlerinin uzun olması
- Hastalığın tek uçlu türden çok iki uçlu türde olması
- Atakların çevresel koşullara bağlı olmaması
- Aile, iş ve uğraşı koşullarının olumluluğu
- Alkol ve ilaç/madde alışkanlıklarının bulunmaması
- Yaşın çok ilerlemiş olmaması
- Ağır kişilik bozukluğunun bulunmaması (29).

2.11. İkiuçlu bozukluk ve serbest radikaller

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin yeri ile ilgili Türkiye'deki merkezler de dâhil olmak üzere birçok merkezde çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaktadır. Bu araştırmalarda özgül oksidan ve antioksidan moleküllerin dışında ayrıca toplam oksidan ve antioksidan seviyeleri de değerlendirilmiştir. Psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili yapmış olduğumuz araştırmalarımız sonucunda; şizofreni, otistik bozukluk, ikiuçlu bozukluk, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu ve bazılarında ise tedavi ile düzeldiği görülmüştür (5, 8, 9, 54-57).

Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (58). Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin "istenmeyen" artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin, psikotik özelliklerden

hezeyanı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir (5).

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

2.12. Serbest Radikaller

Bilindiği gibi atomların çekirdekleri etrafında dönen elektronlar, belirli enerji düzeylerinde, birbirine zıt momentli çiftler şeklinde bulunmaya eğilimlidirler. En dış yörüngede bulunan elektron çiftinin dengesi, yörüngeye bir elektron girmesi ya da çıkmasıyla bozulursa, momentleri dengelenmemiş bu tek elektron; atoma (ya da moleküle) büyük bir aktiflik kazandırır. En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir (R, R) (59–64).

2.12.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Oksijen 8 atom numaralı doğada dioksijen (O₂) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Bu kararsız konumu, enerji düzeylerinde bulunan elektronlarının yapısıyla ilişkilidir (59–60).

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

Tablo 1. Oksijen türevi bileşikler

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (HO)	Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO)	Singlet Oksijen (O ₂)
Peroksil (ROO)	Ozon (O ₃)
Superoksit (O ₂ ⁻)	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit (NO)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO ₂)	Peroksinitrit (ONOO)

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdaki kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri radikaller ve radikal olmayanlar olmak üzere iki ana başlık altında incelenmektedir (59–60) (Tablo 1).

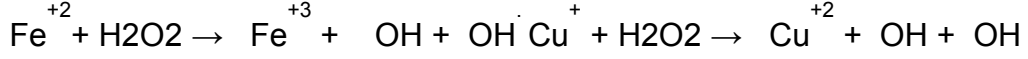
2.12.1.1. Süperoksit Radikalleri (O₂)

Süperoksit radikalleri (O₂), hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilmektedirler. Süperoksit oluşumu, elektron taşıyıcısının redoks durumuna ve ortamdaki oksijen değişimine bağlıdır. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir (65). Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O₂ ve H₂O₂ demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO radikallerini oluşturmaktadırlar. Üretilen bu OH radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir (66). O₂ radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlarda veya diğer serbest radikal aracılıklı hücre hasarında rol oynayabilir. Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile H₂O₂ ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile katalizlenmektedir.

2.12.1.2. Hidroksil Radikalleri (HO)

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

Hidrojen peroksitin (H₂O₂) Fe⁺² veya Cu⁺² ile reaksiyona girmesiyle de OH oluşmaktadır. H₂O₂ toksisitesinin büyük çoğunluğunun temelinde bu oluşan OH olduğu düşünülmektedir. Bu reaksiyon ilk defa 1894 yılında Fenton tarafından gözlenmiş ve günümüzde de Fenton reaksiyonu olarak bilinmektedir.



OH radikalleri başta lipid, protein ve nükleik asitler (DNA ve RNA) olmak üzere hemen hemen bütün hücrel moleküllerle reaksiyona girebilmektedirler. OH DNA da bulunan deoksiriboz molekülüne etki ederek çeşitli ürünler oluşturduğu ve bu oluşan ürünlerin bazılarının mutajenik oldukları görülmüştür. Yine OH aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Örneğin: Timine katılarak timin-radikalini oluşturur ve bu radikal oksijenle reaksiyona girerek son derece reaktif olan timin peroksil-radikaline dönüşmektedir. Bu gibi bir dizi reaksiyona katılabilen OH DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücrel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (65, 67).

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

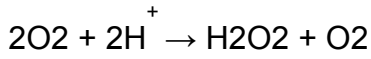
OH'ın sebep olduğu en iyi bilinen biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH membran fosfolipidlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder. Bu özellikle araşidonik asit gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden -C atomunun birinden H atomunun çıkartılması ve su oluşumu şeklinde gerçekleşir Bu reaksiyon sonunda membranda -C -radikali kalır. Bu -C -radikali oksijen ile kombine olarak peroksil radikalini oluşturur. Peroksil radikaller reaktiftir ve yakınındaki doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerine saldırır. Böylece OH radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipit

hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipit hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehytler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler (60, 68–69).

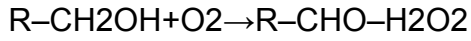
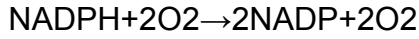
2.12.1.3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından aslında bir radikal değildir. Süperoksit anyonunun (O₂⁻) hidrojenle yaptığı reaksiyona dismutasyon reaksiyonu adı verilir ve dismutasyon hızı asidik pH değerlerinde hızlanır (60, 70).

Reaksiyon şu şekilde ifade edilir;



Bazı enzimler ya tekli (NADPH oksidaz) ya da çiftli (Glukoz oksidaz) elektron eklenmesini katalize ederek O₂ veya H₂O₂ oluşmasını sağlarlar.



2.12.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipoklorik asit de radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROS) içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürülmesinde önemli rol oynarlar. Aktive olan nötrofiller, monositler, makrofajlar ve eozinofiller süperoksit radikallerini (O₂⁻) üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem arz etmektedir. Özellikle nötrofiller miyeloperoksidaz enzimleri aracılığıyla önce O₂⁻'in oluştururlar ve daha sonra dismutasyonuyla oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonuyla birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'i meydana getirirler.

2.12.1.5. Singlet O₂

Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından serbest radikal değil ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlattıklarından serbest radikal sınıfına dâhil edilmiştir. Singlet O₂, oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi süperoksit radikalinin dismutasyonu

ve hidrojen peroksitin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir. Vücutta deri ve retina gibi gün ışığına maruz kalan bölgelerde sıkça oluştuğu tespit edilmiştir.

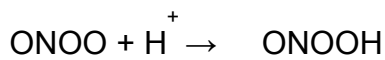
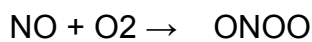
Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle peroksil radikalleri (ROO[•]), alkoksil radikalleri (RO[•]) karbon merkezli radikaller (R[•]) veya tiol radikalleri (RS[•]) oluşur. Bu radikaller oksijenle tekrar reaksiyona girerek yeni serbest radikaller üretirler (71).

2.12.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO, NO₂, NO⁺, NO⁻) (RNS)

Lipofilik özellikte olup, oksijensiz ortamda oldukça stabildir (72). Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen NO, bilinen en düşük molekül ağırlıklı, biyoaktif memeli hücre sekresyon ürünüdür (73–75). Diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevleri gerçekleştirir (72). NO bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu yüzden radikal tanımına uymaktadır (76). Bu lipofilik serbest radikal damar endotel hücrelerinde Nitrik Oksid Sintaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. NOS'ın birçok izoformu tanımlanmıştır. NO'nun yarı ömrü 10–20 saniyedir. Kolayca düz kasa geçerek Guanilat Siklaz (GC) enziminin “hem” demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. Sentezlenen NO, aynı zamanda tiyol gruplarını S nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptör fonksiyonlarını da değiştirir. NO, Fe-S kümelerine afinite gösterdiği için bu grupları içeren akonitaz enzimine de bağlanır. Bu enzim hücre içi demir trafiğini kontrol eder. NO, akonitaz enzimine mRNA bağlanmasını artırır ve enzimin aktivitesini düşürür.

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

NO'nun ROS'leri ile reaksiyon vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitriti (ONOOH) oluşturduğu ve bunun da ileri dekompozisyonla OH radikalinin oluşumuna yol açtığı ifade edilmektedir:



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

2.12.3. Başlıca Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanı sıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmırlar. Sitokrom P450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrenel serbest radikalleri oluştururlar (71, 77) . Serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

2.12.3.1. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

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

2.12.3.1.1. Mitokondriyal Elektron Transport Sistemi

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

radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (78).

2.12.3.1.2. Endoplazmik Retikulum

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

Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur. Son durumda bir elektron eksikliği vardır ve elektrofilik bileşik oluşur. Oluşan bu elektrofilik ürün bir nükleofil ile reaksiyona girer. Bu elektrofilik bileşiği çeken en önemli bileşik sistein kalıntıları üzerindeki tiyol (-SH) grubudur. Tiyol grubu ise pek çok endojen makromolekülde (DNA, RNA, enzimler gibi) bulunduğu için reaktif ara ürünler bu moleküllerle kovalent bağlanarak toksisite gösterebilirler (79).

2.12.3.1.3. Redoks Döngüsü

Ksenobiyotiklerden serbest radikal oluşumu sadece mikrozomal reaksiyonlarla olmamaktadır. Menadion, parakuat, dikuat, nitrofurantoin, gibi bileşikler alternatif bir redoks siklusuna girerler. Bu bileşikler, ilave bir çiftlenmemiş elektron kazanma eğilimindedirler. Bu ajanlardan oluşan radikaller, tekrar ana bileşiğe dönüşmek için kolayca oksijenle oksitlenir ve süperoksit radikalini oluştururlar (80)

Oluşan ksenobiyotik ve süperoksit radikalleri intra sellüler ferritin depolarından demiri serbest hale getirirler. Sitozole salınan demir, serbest radikaller arasında en reaktif olan ve dolayısıyla daha yıkıcı olan hidroksil radikali gibi ikincil radikallerin olduğu Fenton reaksiyonunda katalitik rol oynar (65).

2.12.3.1.4. Araşidonik Asit Metabolizması

Hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi prekürsörü arşidonik asittir. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonu, plazma membranlarında arşidonik asidin

salınımına yol açar. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu prostaglandinleri, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu ise lökotrienleri verir ve bu tepkimeler sırasında serbest radikaller oluşur (81).

Araşidonik asid oksidasyonu başlatılmış bir serbest radikal reaksiyonudur. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin her ikisi de aktiviteleri için peroksitlere ihtiyaç duyarlar. Siklooksijenaz aktivitesi daha sonra prostaglandinlerin sentezi içinde gerekli olan endoperoksitlerin oluşumuyla sonuçlanır. Öte yandan lipooksijenaz lipit peroksitleri üzerinden lökotrienlerin oluşumunu katalize eder (81). Aynı zamanda bazı ksenobiyotiklerden bu esnada reaktif ara ürünler oluşmaktadır. Bu ara ürünler hedef yapılarla etkileşerek toksisite gösterirler.

2.12.3.1.5. Fagositoz

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

Tablo 2. Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler

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

Kan monositleri, doku makrofajları (kupfer hücreleri, alveolar makrofajlar) gibi fagositik hücreler ve nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi granülositler immunojenik veya özel bir uyararla uyarıldıktan sonra lizozomlarını dışarı vermeye başlarlar. Reaktif oksijen oluşumunun yanı sıra, mitokondri dışındaki oksijen üretiminde bir patlama (respiratory burst) olur. Fagosite edilmiş, patojenler oksidan ajanlar tarafından öldürülür. Solunum yolu ile patlamanın (respiratory burst) amacı oksidan ajanlar sağlamaktır. Oluşan oksidan ajanlar patojenleri öldürmenin yanı sıra myeloperoksidaz sistemine de etki eder. Hidrojen peroksit ve hipoklorit kombinasyonu myeloperoksidaz sistemine etkiyerek de güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu radikaller memeli bakteri ve parazitlerine karşı sitotoksik etkiye sahip oksidan ajanlardır. Membran peroksidasyonu, membran proteinlerinin dekarboksilasyonu ve/veya oksidasyonuna yol açıp membran bütünlüğünü bozabilir ve DNA'yı okside ederek parçalayabilir. Fagositik kaynaklı oksidan ajanlar; ototoksik, immunosupresif ve mutojenik etki oluşturabilirler (81).

2.12.3.1.6. Otoksidasyon

Doku bileşenlerinin çoğu moleküler oksijenin varlığında kimyasal olarak stabil değildirler ve metabolik şartlar altında az yada çok otokside olurlar. Kolayca otokside olabilen bu bileşenler doku ve hücrelerin son derece önemli komponentleridirler (82–84). Bunlar arasında, hemoglobin gibi metalloproteinler, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipitleri sayılabilir. Bütün otoksidasyonlar sırasında serbest radikal intermediyerleri kadar aktive oksijen türleri de üretilir. Böylece otoksidasyonlar vücudun radikal kaynaklarına katkıda bulunurlar.

2.12.3.1.7. Oksidan Enzimlerin Reaksiyonları

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

Üzerinde en çok çalışılan enzim ksantin oksidaz (XOD) aslında ksantin dehidrogenaz (XDH) olarak sentezlenmekte ve bu şekilde dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu enzim elektronlarını moleküler oksijene değil

NAD'ye verir ve süperoksit anyon radikali oluşturmaz. Fakat XOD sülfidril oksidasyonu ya da sınırlı proteolizis ile dehidrogenaz formunda oksidaz formuna dönüşebilir. XOD moleküler oksijeni kullanarak H₂O₂ ve O₂ oluşturmaktadır (85).

2.12.3.2. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller, ekzojen nedenlerle de oluşabilir. Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazlaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (86).

2.12.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

2.12.4.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipitler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipit peroksidasyonu olarak adlandırılır (87–89). Lipit peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalin süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit anyon radikali hidroksil radikaline dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipit peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır (87).

Hidrojen atomunun koparılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Oluşan peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan bu yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve RH'dan yeniden bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu başlayan zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder (87–88).

Birçok olayda bu şekilde oluşan lipit peroksiti RO ve OH verecek şekilde parçalanır ve bu oluşan radikaller hemen substrat ile reaksiyona girerek yeni zincir reaksiyonlarını başlatacak olan R radikallerini oluştururlar. Böylece oluşan bir radikal sürekli olarak yeni radikallerin oluşmasına neden olur (88).

Lipit peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve Fe, Cu gibi

geçiş metallere varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını arttırmaları. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (81, 88, 90).

2.12.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

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

- 1) Aminoasitlerin modifikasyonu,
- 2) Proteinlerin fragmentasyonu,
- 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmaları (91).

Aromatik aminoasitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü aminoasitler olan sistein ve sistin de serbest radikal atağına hassas amino asitlerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (92).

Serbest radikaller etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin O₂ veya H₂O₂ ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (93).

2.12.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (92).

Enflamatuar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen PML'lerden extrasellüler sıvıya salınan H₂O₂ ve O₂ buradaki mukopolisakkarit olan hyalüranoik asidi parçalarlar (93). Gözün vitöz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bununda oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (93).

2.12.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri

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

ROS ve RNS ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir (94). DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksid veya nitrojen dioksit (NO₂), peroksinitrit (ONOO), dinitrojen trioksit (N₂O₃) ve nitrik asit (HNO₃) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler. Farklı ROS farklı yollardan DNA hasarlarına neden olurlar (95–96). Örneğin O₂ ve H₂O₂ hiçbir zaman bazlarla reaksiyona girmezken OH radikali DNA'daki dört bazdan herhangi birine bağlanarak farklı reaktif ürünlerin oluşmasına yol açmaktadır (97). Singlet oksijen ise guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur (98–99).

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

ölçülmektedir (100).

Hidroksil radikali fraksiyonunun DNA'daki şeker grubu ile etkileşmesi, beş karbon atomunun herhangi birinden bir H atomunun çıkarılmasıyla olmaktadır (86). Şeker radikalleri birçok farklı reaksiyonla meydana gelmektedir. Oksijensiz sistemlerde C4' merkezli radikaller parçalanmaya uğrarlar ve DNA zincirleri kırılarak sağlam baz ve değişikliğe uğramış şeker serbest kalır. Cl merkezli radikallerin oksidasyonu ile şeker laktonu oluşumu ve sağlam bazın salınımı gerçekleşir. Oksijen yokluğunda, baz radikalleri kendilerine komşu olan şeker grubundan H atomu alarak şeker radikallerini oluştururlar ve sonuçta zincir kırılmalarına neden olurlar. Oksijenli sistemlerde karbon merkezli şeker radikale moleküler oksijenin eklenmesi sonucu peroksil radikalleri oluşmaktadır. Şeker peroksil radikallerinin en karakteristik özelliği karbon-karbon bağı kırarak alkali bölge oluşturmalarıdır. C5' merkezli peroksil radikali oksil radikale dönüştürülerek parçalanma ile DNA zincirinin kırılmasına, sağlam bazın ve değişmiş şekerin serbest kalmasına yol açmaktadır (101). DNA'daki değişikliğe uğramış şeker grupları DNA zincirinden salınabilir ya da fosfat bağlarıyla DNA'ya bağlı kalabilir.

Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutagezise, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (102).

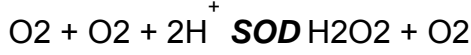
2.13. Antoksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta "antioksidan savunma sistemi" adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır (103).

2.13.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.13.1.1. Süperoksit Dismutaz

SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile O_2 'nin dismutasyonu ile H_2O_2 çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. Hücreden H_2O_2 çıkarılması için SOD; katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır (103–104).

2.13.1.2. Katalaz

Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir (105). Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır (106). H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle veya H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdaki uzaklaştırır (82).

2.13.1.3. Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon peroksidaz, hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik ve 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Birbirine kenetli enzim sistemi GSH-Px ve GSH-Rd glutatyon harcayarak H_2O_2 'nin redüksiyonunu katalizler (103).

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

Hidroperoksidlerin redükte olması ile meydana gelen GSSG, glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH'a dönüşür.

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

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

2.13.1.4. Glutation-S-Transferazlar (GST)

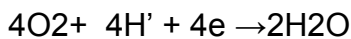
GST'lar antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Son zamanlara kadar GST'lar katalizledikleri reaksiyona göre sınıflandırılmaktaydılar (aril transferaz, alkil transferaz, epoksit transferaz, aralkil transferaz ve alken transferaz gibi). Daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin söz konusu reaksiyonların herhangi birine özgül olmadığını, iç içe geçmiş substrat özgüllüğüne sahip olduğunu ortaya koymuş ve bunlar 'glutatyon-S-transferaz' lar adı altında toplanmıştır. Günümüzde ise türe bağımsız bir sınıflama yapıldığında GST'lar geleneksel olarak üç sitozolik bir de mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar. Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.

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

Metabolize edilmeyen lipofilik-hidrofobik pek çok bileşiği bağlamaları ise bu enzimler için depo ve taşıma rolü üstlendiğini gösterir. Birçok pigment (bilirubin, hematin, bromsülfattalein, indosiyanın gren gibi), kolik asitler, steroid hormonlar, polisilik aromatik hidrokarbonlar bu proteinler tarafından bağlanıp taşınabilmektedirler (107).

2.13.1.5. 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. Ancak, süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksitin zararlı etkilerine engel olurlar.

2.13.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.13.2.1. Askorbik Asit

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

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

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

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

Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir; fakat bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki gösterir (108).

2.13.2.2. β -Karoten (Vitamin A ön maddesi)

β -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 önler (107–108).

2.13.2.3. Vitamin E (α -Tokoferol)

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin α -tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikale aktarırlar (80). Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılır. Oluşan serbest α -tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girer. Böylece α -tokoferol kolay reversibl oksidasyona uğramaz. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olur. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır (109).

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 (110–111).

2.13.2.4. Polifenoller

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

2.13.2.5. Transferin ve Laktoferrin

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

2.13.2.6. Seruloplazmin

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

2.13.2.7. Albümin

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

2.13.2.8. Ürik Asit

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

2.13.2.9. Bilirubin

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

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimine başvuran İB tanısı almış hastalarda total oksidan ve antioksidan düzeylerinin belirlenmesini amaçlayan kesitsel bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu bölgesinin en gelişmiş ili olup, 2000 yılı il merkezi nüfusu sıralamasına göre de Türkiye'nin 6. büyük şehridir. Toplam 1. 285. 249 kişilik nüfusun 853. 513'ü il merkezinde yaşamaktadır.

Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki tek araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimine müracaat eden İB tanısı almış hastalar alınmıştır. İlde psikiyatri hastalarının ayaktan başvurabileceği ve yatarak tedavi görebileceği Sağlık Bakanlığına bağlı iki kurum daha bulunmaktadır.

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

3.3. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Duygudurum Bozuklukları Birimine 15.11.2006–15.05.2007 tarihleri arasında müracaat eden araştırmanın işleme ve dışlama ölçütlerine uyan 94 hasta ve 41 kontrol grupları oluşturmuştur.

3.4. Araştırmanın Dâhil Etme ve Dışlama Ölçütleri

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

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

3.5. Araştırmanın Yürütülmesi

Duygudurum Bozuklukları Birimine kayıtlı 314 hasta içerisinde, 15.11.2006–15.05.2007 tarihleri arasında muayene için gelen ikiüçlü bozukluk tanısı almış ötimik dönemdeki 94 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların Duygudurum Bozuklukları Birimi İzlem Formu'ndaki kayıtları incelendi; yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenler, eş hastalıklar, kullandığı ilaçlar ile sigara içip içmedikleri not edildi. Bu olgulara hastalık şiddetini belirlemek amacıyla Klinik Global İzlenim (KGİ) Ölçeği uygulandı. KGİ şiddet skoru 2 ve altında olanlar ötimik dönemde kabul edilip serum örnekleri alındı.

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

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

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

3.6. Veri Toplama Araçları

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

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

3.6.2. Klinik Global İzlenim (KGİ)

KGİ, hastalığın şiddeti (severity), iyileşme (improvement), tedavinin etkinlik endeksini (efficacy index) değerlendiren 3 itemli bir ölçektir. Tedavi etkinlik endeksi ilacın etkisi (effect) ve yan etkisi (adverse effect) olarak iki alt bölümden oluşmaktadır (112). Hastalığın serum alındığı dönemdeki şiddetini değerlendirmek için KGİ uygulandı. KGİ-şiddet alt skoru 2 ve altında olanlar ötimik kabul edildi.

3.7. Değişkenlerin ölçümü ve hesaplanması

3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Reaktifler

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (113).

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ çözülerek hazırlanır.

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

İlke

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksihidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri

oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (114).

3.7.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (115).

Reaktifler

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total hacimde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

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

İlke

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (115).

3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (116).

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Cinsiyet gibi iki değerli değişkenler ve oranların karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Ölçülen değişkenlerin normal dağıldığı varsayılarak gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için student t-test, çoklu karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA ve post hoc analiz olarak LSD kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson'ın bağıntı analizi yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler

Araştırma grubu 94 kişilik hasta ve 41 kişilik kontrol gruplarından oluşmaktadır. Her iki grubun yaş ortalaması $31,28 \pm 8,5$ idi. 63 erkek (%46.7) ve 72 kadın (%53.3) araştırmada yer aldı. 135 kişilik araştırma grubunda 29 kişi (%21.5) sigara kullanıyordu.

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

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Hasta (N=94)		Kontrol (N=41)		p
	N	%	N	%	
Cinsiyet					
Erkek	41	43.6	22	53.7	
Kadın	53	56.4	19	46.3	$\chi^2=1.15, p=0.34$
Sigara kullanımı					
Var	20	21.3	9	22.0	
Yok	74	78.7	32	78.0	$\chi^2=0.00, p=1.00$
	Ortalama \pm SS		Ortalama \pm SS		
Yaş	31,4 \pm 7,1		31,0 \pm 11,1		t=0.25, p=0.80

SS: Standart sapma

Hasta grubunda 61 kişi (%64.9) evli 33 kişi (%35.1) bekârdı. 60 hasta (%63.8) alışmıyorken 34 hasta (%36.2) alışıyordu. Hasta grubunun %23.4'de (N=22) ailede ikiyelu bozukluk hikâyesi mevcuttu. Hasta grubunda ortalama toplam atak sayısı 3.8 ± 3.1 iken ortalama hastalık başlangıç yaşı 26.5 ± 7.6 idi.

Kontrol grubunda 31 kişi (%75.6) bekar iken 10 kişi (%24.4) evli idi.

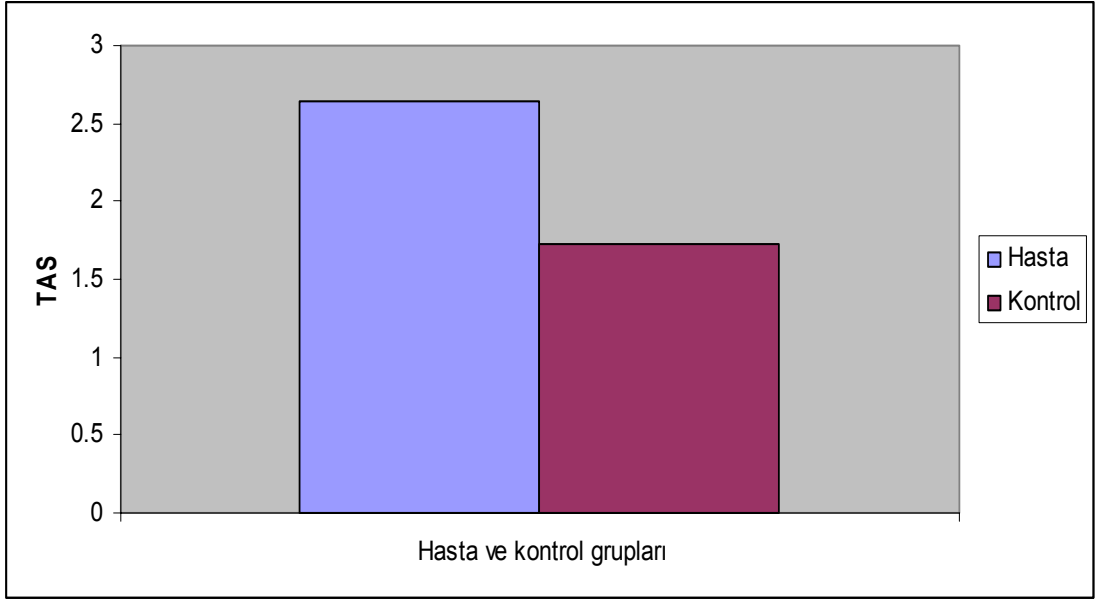
Hasta grubunun klinik özelliklerine bakıldığında ise tanıya göre sosyodemografik ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 4'de verilmiştir. 3 tanı grubu arasında ikiyelu II bozukluğunun kadın hasta grubunda daha fazla olduğu görülmekle birlikte tanı grupları ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=5.1$, $df=2$, $p>0.05$). Benzer şekilde tanı gruplarına göre meslek ve aile hikâyesi dağılımları arasında istatistiksel anlamda farklılık saptanmamıştır. Tanı grupları arasında yaş ortalaması açısından farklılık saptanmazken, toplam atak sayısı ve başlangıç yaşı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre İB III grubunda daha az atak sayısı ve daha yüksek başlangıç yaşı görülmüştür (Tablo 4).

4.2. Oksidatif Veriler

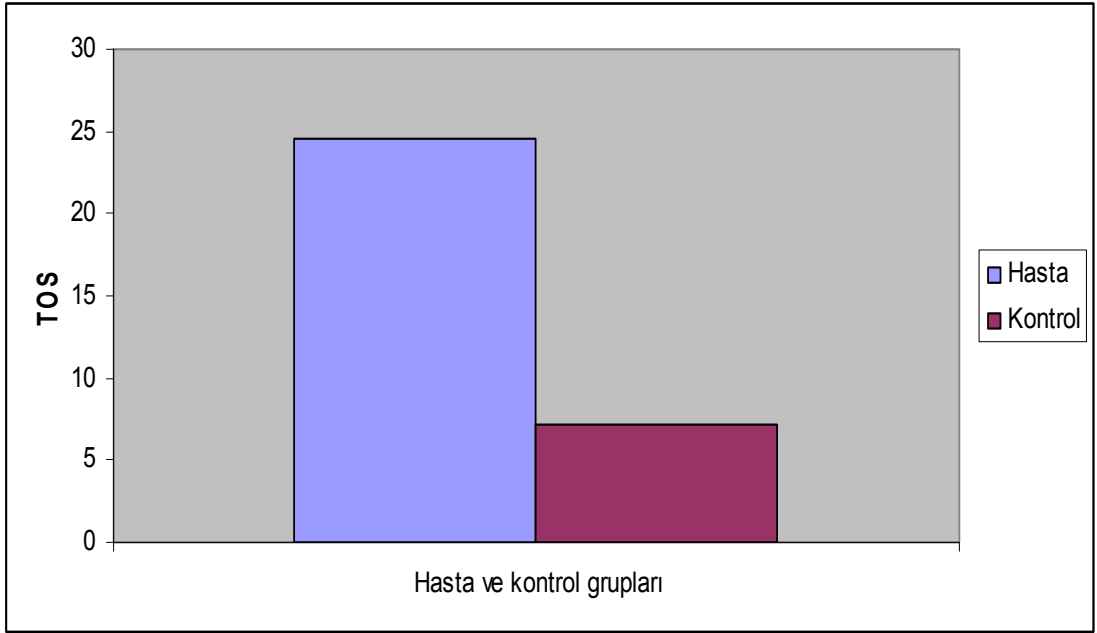
Hasta ve kontrol grupları arasındaki oksidatif ölçüm değerleri Şekil 1, 2 ve 3'de verilmiştir. Her iki grup arasındaki TAS'lerine bakıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek TAS'si olduğu görülmüştür ($t=35.7$, $p<0.01$)(Şekil 1).

Hasta grubunda total antioksidan seviyesinde olduğu gibi total oksidan seviyesinde de kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TOS'leri saptanmıştır ($t=4.3$, $p<0.01$)(Şekil 2).

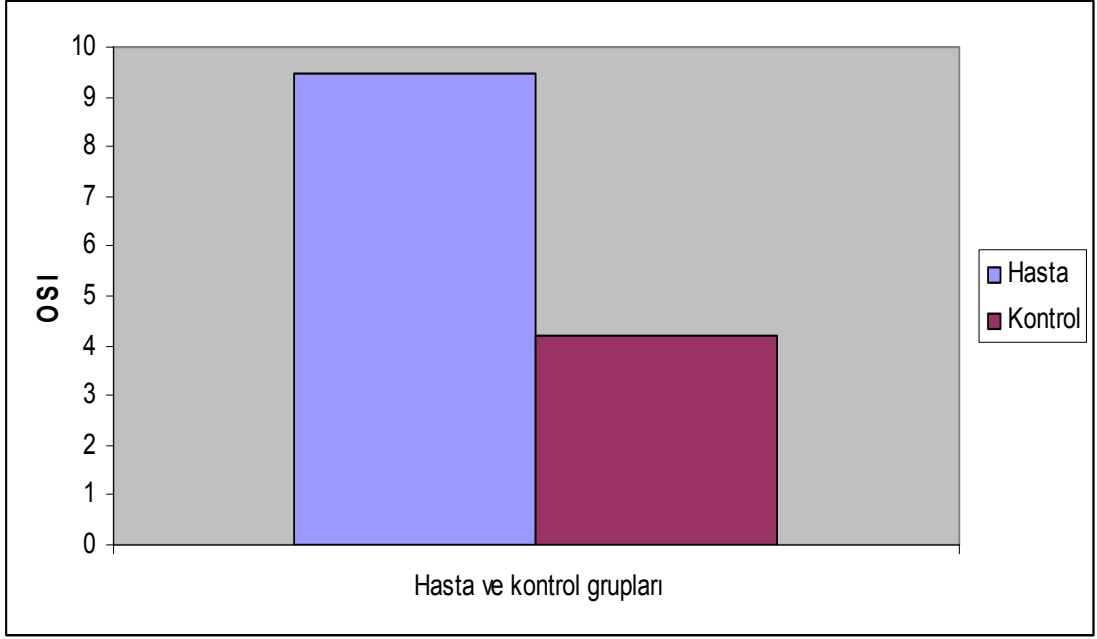
OSİ değerleride anlamlı düzeyde hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($t=3.2$, $p<0.01$)(Şekil 3).



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



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



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda oksidatif stres indeks seviyeleri

Hastalığın alt tipleri arasındaki serum oksidatif ölçüm değerleri ve OSI değerlerine bakıldığında, her üçtani grubu arasında TAS, TOS ve OSI değerleri açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır ($F=0.48$, $p>0.05$, $F=2.62$, $p>0.05$, $F=2.13$, $p>0.05$). Post hoc analiz yapıldığında ise İB I ve İB II arasında TOS'leri açısından anlamlı farklılık olduğu göze çarpmaktadır. İB II grubunda İB I'e göre daha yüksek TOS'leri olduğu görülmektedir ($p=0.03$). Hasta grubunda TAS, TOS ve OSI değerleri ile atak sayısı, hastalığın başlangıç yaşı ve yaş arasında ilişki saptanamamıştır.

Hastalık alt tipleri ile kontrol grubunun ayrı ayrı karşılaştırması yapıldığında; İB I-Kontrol: Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı açısından farklılık yoktu. İB I grubunda anlamlı olarak TAS, TOS ve OSI değerleri yüksek bulunmuştur ($t=-32.6$, $p<0.01$; $t=-4.7$, $p<0.01$; $t=-3.8$, $p<0.01$). Ayrıca İB I'de atak sayısı ile TAS arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır ($r=-0.37$, $p=0.01$). Yani İB I'de atak sayısı arttıkça TAS seviyesi azalmaktadır.

İB II-Kontrol: İB II grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla kadın cinsiyet görülmüştür ($\chi^2=5.5$, $df=1$, $p=0.03$). Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır ($t=0.2$, $p>0.05$). İB II grubunda anlamlı olarak TAS'leri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($t=25.9$, $p<0.01$). TOS ve OSI değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. İB II grubunda oksidatif ölçüm değerleri ile klinik özellikler arasında da herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

İB III-Kontrol: Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı açısından farklılık yoktu. İB III grubunda anlamlı olarak TAS, TOS ve OSI değerleri yüksek bulunmuştur ($t=26.0$, $p<0.01$; $t=5.3$, $p<0.01$; $t=4.2$, $p<0.01$). İB III grubunda oksidatif ölçüm değerleri ile klinik özellikler arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

5. TARTIŞMA

5.1.Klinik Özellikler

94 kişilik hasta grubunda alt tanılara göre cinsiyet dağılımına bakıldığında İB II grubunda daha fazla kadın cinsiyet görülmesine rağmen her üç tanı grubu ile cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılık olmasa da İB'da kadın cinsiyetin daha fazla bulunmuş olması literatür bilgisi ile uyumlu görünmektedir (18).

Hasta grubunda %23.4 oranında aile hikayesinin bulunmuş olması İB'un genetik yüklülüğüne işaret etmektedir (1). Aile hikâyesinin tanı alt gruplarından İB III grubunda daha yüksek olması ise DSM IV'ün aksine ilaca bağlı mani ya da hipomaninin İB olduğunu (İB III) olduğunu belirten Akiskal haklılığına işaret etmektedir (18).

Hasta grubu içerisinde İB III grubunda daha az atak sayısı ve daha yüksek başlangıç yaşı saptanmıştır. Bu durum İB III'ün tanı sorunları nedeniyle klinisyenlerin daha geç tanı koymasına ile ilişkili görünmektedir.

5.2. Oksidatif Veriler

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

Psikiyatrik hastalıklarda oksidanların arttığına dair pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğu Türkiye'de ve bunlarında büyük bir kısmı kliniğimizde yapılmış çalışmalardır. Otistik bozukluk hastaları üzerinde yapılmış iki farklı çalışmada bir oksidan olan nitrik oksit (NO) yüksek tespit edilmiştir (57, 117). Yakın zamanda kliniğimizde yapılmış araştırmalarda NO'nun ve malondialdehit (MDA)'nın erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda yüksek olduğu bulunmuştur (118–119). Bununla birlikte Taş ve arkadaşlarının (120) yıkıcı davranış bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde yaptıkları çalışmada NO'nun düşük olduğunu bulmuşlardır. Yakın zamanda kliniğimizde yapılmış başka bir çalışmada ise panik bozukluğu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da NO seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seviyede saptanmıştır. Bu çalışmada bulunan yüksek NO seviyesi antidepresan tedavi ile anlamlı olarak düşmüştür (55). Benzer bulguları depresyon hastaları üzerinde yapmış olduğumuz çalışmada da saptadık (54). Şizofreni hastaları üzerinde yapılmış diğer bir

çalışmamızda NO ve adrenomedülin düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (121). Bir başka çalışmada NO metaboliti olan nitrit yine şizofreni hastalarında daha yüksek bulunmuştur (56). Derin ve arkadaşları (122) şizofrenide bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA yüksek olduğunu bulmuşlardır.

İB'da da oksidanlarla ilgili yine çoğu Türkiye ve kliniğimizden olan çalışmalar dikkati çekmektedir. Kliniğimizin bu alandaki ilk çalışmasında manik hecmdeki İB I hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek NO seviyeleri saptanmıştır (123). Yine İB I manik hecme hastaları üzerinde yapılmış bir başka çalışmada da yüksek NO seviyeleri saptanmıştır. Bu çalışmada arginin NO yolağının İB patogenezinde rol alabileceğine işaret edilmektedir (124). İB hastalığının üç ayrı dönemi üzerinde yapmış olduğumuz yakın zaman çalışmalarda ise İB I'in ötimik, manik ve depresif dönemlerinde bir oksidan olan NO artmış bulunmuştur. (5, 8–9). İkiçülu depresyon hastaları üzerinde yaptığımız çalışmada NO'nun artışının tedavi ile de normaleştiği saptanmıştır (9). Bir başka çalışmada, major depresif bozuklukta NO'un anlamlı olmasa da yüksek olduğu ve tedavi ile anlamlı olarak düştüğü belirtilmiştir (125). İB ve oksidanlarla ilgili literatürdeki çalışmaların İB I hastaları üzerinde yapılmış olduğu görülmektedir. Bu çalışmada İB I, II ve III alt gruplarının tamamını içeren hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla TOS'leri yüksek bulunmuştur. İB alt tanılarının tek tek kontrol grubu ile karşılaştırmasında ise İB I ve İB III hastalarında yüksek TOS'leri saptanırken İB II'de ise herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bildiğimiz kadarı ile literatürde İB II ve İB III'de oksidan düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma yoktur. Çalışmamızın diğer önemli bulgusu üç alt tanı grubunun oksidatif ölçüm değerlerinin kıyaslanmasında İB I grubunda İB II grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek düzeyde TOS'lerin saptanmış olmasıdır. Bu bulgu İB I deki literatür bilgileri ile uyumlu olup, İB I'in daha ağır seyirli bir hastalık olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda İB alt tiplerinin geçmiş atak sayıları ile TOS arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bununla birlikte İB I ötimik dönem hastalarında yapmış olduğumuz önceki çalışmamızda NO seviyeleri ile önceki atak sayısı arasında pozitif yönde ilişki olduğu görülmüştür (8).

Psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz net değildir. Artmış oksidanların mı psikiyatrik bozukluklara yol açtığı veya psikiyatrik bozukluğun mu oksidan artışına neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, İB ötimik döneminde bile oksidatif stresle ilgili bulguların tespit edilmesi ve bazı hastalıklarda tedavi ile oksidanların düşmesi gibi veriler oksidanların psikiyatrik bozukluklara yol açabileceği düşündürmektedir (8, 54–55).

Çalışmanın ikinci bulgusu İB'daki artmış antioksidan düzeyleridir. Oksidanlarla yapılan çalışmalarda olduğu gibi psikiyatrik bozukluklar ile ilgili çalışmalarda da özgül antioksidanlarla ilgili değişik çalışmalar yapılmıştır. Şizofrenide bir antioksidan olan süperoksit dismutaz (SOD)'un ilaçsız dönemde arttığı, tedaviyle düştüğü saptanmıştır (126–127). Kliniğimizde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada SOD'un azaldığı görülmüştür (118). Panik bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk hastaları üzerinde yapılmış iki çalışmada SOD kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (128–129). Kuloğlu ve arkadaşlarının (130) İB ve şizofreni hastaları üzerinde yapmış olduğu çalışmada SOD'un her iki hasta grubunda yüksek olduğu görülmüştür.

İB I hastaları üzerinde kliniğimizde yapılan çalışmalarda, depresif hecmde SOD'un azalmış olduğu tedaviyle artsa bile normalleşmediği, ötimik ve manik dönemde ise SOD'un artmış olduğu bildirilmiştir (5, 8, 9). Ötimik ve manik dönemdeki SOD artışını yazarlar, reaktif bir artış olarak yorumlamışlardır (8, 9). Nitekim oksidatif stresin gösterildiği diğer psikiyatrik bozukluklarda da gözlenen özgül antioksidan etkinliği artışları, oksidatif stresi kompanse etme yönünde reaktif artışlar olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızda ki İB'da kontrollere göre TAS artışı olasılıkla oksidan artışını baskılamak için metabolizmanın verdiği bir tepki olarak yorumlanabilir. İB alt tanılarının tek tek kontrol grubu ile karşılaştırmasında ise tüm alt gruplarda yüksek TAS saptanmıştır. Bildiğimiz kadarı ile literatürde İB II ve İB III'de antioksidan düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma yoktur. İB I deki bulgularımız ise literatür ile uyumlu görünmektedir. Ayrıca İB I'de toplam atak sayısı ile TAS'leri arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır. Yani İB I'de atak sayısı TAS azalmaktadır. Benzer şekilde yakın zamanda yayınlanan başka bir çalışmamızda da İB I hastalarında önceki manik atak sayısı ile bir

antioksidan olan SOD arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır (5). Bu bulgular oksidatif dengenin uzun dönemde oksidanlar lehine kaydığına işaret edebilir.

Çalışmamızın üçüncü bulgusu İB'lu olgularda artmış OSI'dir. OSI, TOS'un TAS'a bölünmesiyle elde edilen bir indekstir ve oksidatif stresle ilgili genel bir değerlendirme ölçütü olarak kullanılmaktadır (131). OSI ile oksidatif metabolizmanın antioksidan-oksidan her iki yönünü de değerlendirebilir, antioksidanların oksidanları karşılama durumlarını görebiliriz. Kontrollere göre artmış OSI değerleri, dengeleyici antioksidan artışına rağmen, sistemin oksidanlar yönünde bozulduğunu göstermektedir. Karşılıklı TAS artışı metabolizma dengesini sağlayamamaktadır. İB'da açık bir oksidatif stres söz konusudur ve iç düzenleyici mekanizmalar oksidatif stresi düzenlemede yetersiz kalmaktadır. Nitekim Yanık ve arkadaşları (132) major depresyonda benzer biyokimyasal desenli bir çalışmada antioksidan ve oksidanları azalmış bulurken, OSI'nin hastalarda arttığını göstermişlerdir. Yakın zamanda yayınlanmış iki çalışmada da İB'da oksidatif stresin arttığı görülmüştür (133–134). Bu çalışmada OSI ile ilgili elde ettiğimiz sonuç, İB'da gözlenen önceki oksidatif stres çalışmalarıyla örtüşmektedir.

Hasta grubunda ilaçların oksidatif denge üzerine etkilerinin göz ardı edilmiş olması çalışmamızın kısıtlayıcı özelliğidir. Ancak İB'un alt tiplerinin ayrı ayrı ve bir bütün olarak kontrol grubu ile kıyaslandığı ilk çalışma olması çalışmamızın en önemli özelliğidir.

Sonuç olarak İB'da başlangıçta oksidanlarda giderek bir artış olmakla birlikte karşı dengeleyici antioksidan artışları oksidatif düzeni sağlayamamaktadır. Meydana gelen oksidatif strese bağlı olarak değişik hücresel yapıtaşları ve işlevsel bileşikler bozulmakta ve bu durumun hastalığın oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Kliniğimizde yapılan bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. İB'da toplam oksidan seviyesi artmıştır.
2. İB'da toplam antioksidan seviyesi de reaktif olarak artmıştır.
3. İB'da oksidatif stres artmıştır ve bu hastalıkta oksidatif dengenin bozulduğunun bir göstergesidir.
4. İB I'de toplam atak sayısı ile TAS arasında ters yönde bir ilişki saptanmıştır.
5. İB I grubunda İB II grubuna göre daha yüksek oranda TOS saptanmıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Savaş HA, Yumru M. Bipolar (İkiuçlu) bozuklukta genetik çalışmaları. Türkiye Klinikleri. 2006; 29: 10–17.
2. Meiser B, Mitchell PB, McGirr H, Van Herten M, Schofield PR. Implications of genetic risk information in families with a high density of bipolar disorder: an exploratory study. Soc Sci Med. 2005; 60: 109–8.
3. Mitchell PB, Malhi GS, Ball JR. Major advances in bipolar disorder. Med J Aust. 2004; 181: 207–10.
4. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. Clin Chem. 1991; 37: 1932–1937.
5. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007; 31: 697–702.
6. Hoekstra R, Fekkes D, Peppinkhuizen L, Loonen AJ, Tuinier S, Verhoeven WM. Nitric oxide and neopterin in bipolar affective disorder. Neuropsychobiology. 2006; 54: 75–81.
7. Sadeghipour H, Ghasemi M, Nobakht M, Ebrahimi F, Dehpour AR. Effect of chronic lithium administration on endothelium-dependent relaxation of rat corpus cavernosum: the role of nitric oxide and cyclooxygenase pathways. BJU Int. 2007; 99: 177–82.
8. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, Selek S, Tutkun H, Zoroglu SS, Akyol O. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. World J Biol Psychiatry. 2006; 7: 51–5.
9. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. Probable Oxidative Imbalance in Bipolar Depression: The Course Of Nitric Oxide And Superoxide Dismutase During The Treatment Of Depressive Episode. J Affect Disord. Baskıda.

10. Angst J, Ernst C. Current concepts of the classification of affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993; 8: 211–215.
11. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000; 15: 445–457.
12. Akiskal HS. The milder spectrum of bipolar disorders: diagnostic, characterologic and pharmacologic aspects. *Psychiatric Ann*. 1987; 17: 33–37.
13. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2000; 1; 5–30.
14. Coryell W, Keller M, Lavori P, Endicott J. Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. II. Mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 658–62.
15. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C. The epidemiology of DSM-III-R Bipolar I Disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997; 27: 1079–89.
16. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Washington DC, American Psychiatric Association. 1994; 151–189.
17. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed. IV-TR. Washington DC, American Psychiatric Association. 2000; 151–189.
18. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22: 517–34.
19. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord*. 1998; 50: 143–151.
20. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar disorder. *Sos*

Psychiatry Epidemiology. 1995; 30: 279–92.

21. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA. 1996; 276: 293–9.
22. Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. Psychiatry Res. 1995; 55: 27–32.
23. Berk M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. Drugs. 2001; 10: 1407–1414.
24. Akiskal HS. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. J Clin Psychiatry. 1994; 55: 46–52.
25. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML. Gender, temperament, and the clinical Picture in dysphoric mixed mania: findings from french national study. J Affect Disord. 1998; 50: 175–186.
26. Konuk N, Kocabaşoğlu N. Bipolar affektif bozuklukta g¼ncel tedaviler. Yeni Symposium. 2000; 38: 56–62.
27. Saka CM, ¼zer S, Uluşahin A. Bipolar Bozuklukta Bir Yıllık İzlem Çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 2001; 12: 283–292.
28. Kaplan IH, Sadock JB. Klinik Psikiyatri El Kitabı Çev. Abay E, 2.Baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri.1999: 235–237
29. ¼zt¼rk OM. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 9.Basım, Ankara, Nobel Tıp Kitapevleri. 2002: 86–92
30. ¼zcan Y, ¼zcan EM, Boztepe VA, Karlıdağ R. Akut Manide Lityum, Karbamazepin ve Valproatın Klinik Etkinliğinin Karşılaştırılması: Bir ¼n Çalışma. Klinik Psikofarmakoloji B¼lteni. 1999; 9: 203–207.
31. B¼lb¼l F, Savaş E, Savaş HA, Selek S, Kaya C. İkiuçlu ve Tekuçlu

Bozuklukta Lamotrijin Kullanımı: Geriye Yönelik Bir Çalışma. Türkiye’de Psikiyatri. 2005; 7: 88–90.

32. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G. A randomized, placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 64: 1013–24.
33. Moreno RA, Moreno DH, Soares MB, Ratzke R. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of Bipolar Disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004; 26: 37–43.
34. Baldassano CF, Ballas CA, O’Reardon JP. Rethinking the treatment paradigm for bipolar depression: the importance of long-term management. *CNS Spectr*. 2004; 9: 11–8.
35. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Past R, Whybrow PC, Gyulai L, Tay LK, Younkin SR, Bynum D, Lavors P. Multisite data reanalysis of the validity rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM–IV. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 506–515.
36. Yumru M, Savas HA, Kokaçya H, Vırit O. Şizofreni tedavisinde uzun etkili risperidon: Geriye dönük bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2007; 17: 119–123.
37. Savas HA, Yumru M, Ozen ME. Use of long acting risperidone in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 530–1.
38. Savas HA, Yumru M, Selek S, Kaya MC. Atypical antipsychotics as “mood stabilizers”: a retrospective chart review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31: 1064–1067.
39. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savaş E, Oral ET, Atagün I. Atypical Antipsychotics Related Metabolic Syndrome In Bipolar Patients. *J Affect Disord*. 2007; 98: 247–252.
40. Gergerlioglu S, Savas HA, Celik A, Savas E, Yumru M, Tarakcioglu M, Atmaca M. Atypical Antipsychotic Usage Related Higher Serum Leptin Levels and Disabled Lipid Profiles in Euthymic Bipolar Patients. *Neuropsychobiology*. 2006; 53: 108–112.

41. Yumru M, Savas HA, Selek S, Savas E. Acute Dystonia After An Initial Dose Of Ziprasidone: A Case Report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30: 745–7.
42. Ozen ME, Yumru M, Savas HA, Cansel N, Herken H. Neuroleptic Malignant Syndrome Induced By Ziprasidone On The Second Day Of Treatment: A Case Report. *World J Biol Psychiatry*. 2007; 8: 42–44.
43. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 1130–8.
44. Vahip S. İkiuçlu Duygudurum Bozukluğunda Depresif Epizod Sağaltımı. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2000; 8: 13–19.
45. Vahip S. Araştırmalardan Klinik Uygulamaya Bipolar Depresyon Tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999; 9: 213–221.
46. Kul Müslüm, Kılıncaşlan A, Yumru M, Kandemir H, Adaletli H, Ceylan M. Escitalopram induced mania in children. *J Child and Adolescent Psychopharmacology*. Baskıda.
47. Yumru M, Savaş HA, Savaş E. Tek Doz Klorpromazin Uygulaması Sonrası Gelişen ve Elektrokonvulsif Tedaviye Olumlu Yanıt Veren Nöroleptik Malign Sendrom: Olgu sunumu. *Türkiye'de Psikiyatri*. 2005; 7: 126–128.
48. Yumru M, Savaş HA, Cansel N, Özen ME, Kandemir H. Nöroleptik malign sendrom ve nöropsikiyatrik sekelleri: geriye dönük bir araştırma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2006; 16: 31–34.
49. Vırit O, Ayar D, Savaş HA, Yumru M, Selek S. Patients' and their relatives' attitudes towards electroconvulsive therapy in bipolar disorder. *J ECT*. Baskıda.
50. Vahip I, Kocadere M. İkiuçlu bozuklukta sağaltıma uyum sorunları ve psikososyal girişimler. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2000; 8: 36–43.

51. Oral ET. İkiuçlu Bozuklukta Koruma: Neyle yapılmalı? Nasıl yapılmalı? *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2003; 11: 15–20.
52. Tunca Z, Özerdem A, Kaya N. İkiuçlu bozuklukta koruyucu sağaltıma alınan hastaların izlenmesinde uygulamalar. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2000; 8: 9–18.
53. Oral T, Şahin Ş, Akman B, Verimli A. İki uçlu duygudurum bozukluğu olan hastalarda tedaviye uyum: 'Farz edelim ki, şeker hastasıdır.' demek yeterli mi? *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2002; 3: 212–222.
54. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, Kap O, Yumru M, Savas HA, Akyol O. 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.
55. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME, Kalenderoglu A, Gulec M. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol*. 2006; 21: 53–9.
56. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, Savas HA, Koylu A, Akyol O. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology*. 2003; 47: 61–5.
57. Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurlu F, Sivasli E, Yetkin O, Yanik M, Tutkun H, Savas HA, Tarakcioglu M, Akyol O. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta*. 2003; 331: 111–7.
58. 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.
59. Meister A. Glutathione Ascorbate and cellcycle regulation *FEBBS letters*. 1994: 1–4.

60. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc.* 1988; 63: 381 – 8.
61. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *Lancet.* 1984; 23: 1396–7.
62. Hochstein P, Atallah AS. The nature of oxidant and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *J Mut. Res.* 1988; 202: 363–75.
63. Tappel AI. Lipid Peroxidation damage to cell components. *J Fed Proc.* 1973; 32: 1870 – 4.
64. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxygen radicals and human disease. *J Annals int med.* 1987; 107: 526 – 45.
65. Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury. *Free Radical Chemistry. J Clinical Toxicology.* 1993; 49: 481– 93.
66. Dizdaroğlu M. Mechanisms of Oxidative DNA Damage; Lesion and Their Measurement. Kluwer Academic/Plenum Publishers. 1999; 302: 67–87.
67. Dizdaroğlu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *J Free Radical Biology & Medicine.* 1993; 61: 225–242.
68. Wetberg AB, Weitzman SA, Clarck EP. Effects on antioxidants on antioxidant induce: sister chromatid exchange formation. *J Clin Invest.* 1985; 75: 35 – 7.
69. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. *J Biochem.* 1984; 222: 1–15.
70. Tappel AL, Dillard JC. In vivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. *J Federation proceedings* 1981; 40: 174– 8.

71. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J Clin Chem*. 1995; 42: 18–19.
72. Moncada S, Palmer RMJ, Higs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *J Pharmacol Review*. 1991; 43: 109–37.
73. Lancaster J. Nitric oxide, principles and actions. Copyright by Academic Press. Inc. California/USA. 1990.
74. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthase in mammals. *J Biochem*. 1994; 298: 249–58.
75. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem*. 1993; 268: 123–5.
76. Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW. Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. *J Hypertension*. 1996; 28: 488–93.
77. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *J Med Lab Sci*. 1984; 41: 157–62.
78. Canbaş A. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No: 78, Ç. Ü. Adana.1983.
79. Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. *J Toxicology*. 1992; 64: 547–51.
80. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. *The American Journal of Medicine*. 1991; 91: 14–22.
81. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in molecular biology. *J Aging and disease*. 1984; 65: 53–66.
82. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vasler endothelium. *J*

Clin Med. 1994; 125: 26–37.

83. Logani MK, Davies RE. Lipid Oxidation: Biologic effects and antioxidants. *J Lipids*. 1985; 15: 6–12.
84. Reubset FAG, Veerkamp JH, Tirjbels JMF, Monnens LA. Total and peroxisomal oxidation of various saturated and unsaturated fatty acids in rat liver, heart. *J M Quadriceps Lipids*. 1992; 24: 11–16.
85. Arıcioğlu A. Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. *Türk ORL Arşivi*. 1994; 2: 139–242.
86. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. *J Cancer Res*. 1994; 54: 12–15.
87. Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. *J Free radicals, Aging and Dejenervative Diseases*. 1986; 1: 427–456.
88. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr*. 1989; 119: 109–111.
89. Niki E. Antioxidants in retation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids*. 1987; 44: 227–53.
90. Braughler M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferraus iron during peroxidation of lipid substrates. *J Biochemica and Biohysica Acta*. 1987; 921: 457–64.
91. Ripine JE, Bast A, Lankharst I. Lipids and Oxidative Strees Study Group: Oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease. *J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 341–347.
92. 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.
93. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*. 1993; 26: 351–7.

94. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J Free Radical Res.* 1992; 16: 75–87.
95. Dizdaroglu M. *DNA and Free Radicals.* Ellis Horwood, Chichester 1993: 19–39.
96. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett.* 1991; 281: 9–19.
97. Horwood E, Epe B. *DNA and Free Radicals.* Chichester 1993: 41–65.
98. Van den Akker E, Lutgerink JT, Laqueur MVM, Joenje H, Retel J. The formation of one-G deletions as a consequence of single-oxygen-induced DNA damage. *Mutat Res.* 1994; 309: 45–52.
99. Steenken S. Purine bases, nucleosides, and nucleotides: aqueous solution redox chemistry and transformation reactions of their radical cations and e and OH adducts. *J Chem Rev.* 1989; 89: 503–520.
100. Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *J Mutat Res.* 1992; 275: 331–342.
101. Aruoma OI, Halliwell B. *DNA and Free Radicals: Techniques Mechanisms and Applications.* OICA International 1998: 3–26.
102. Totter JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980; 77: 1763–7.
103. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. *Türk ORL Arşivi.* 1998; 36: 33–6.
104. 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.

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

oxidant status. Clin Biochem. 2005; 38: 1103–11.

116. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. Int J Cardiol. 2005; 100: 61–4.
117. Zoroglu SS, Yurekli M, Meram I, Sogut S, Tutkun H, Yetkin O, Sivasli E, Savas HA, Yanik M, Herken H, Akyol O. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. Cell Biochem Funct. 2003; 21: 55–60.
118. 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. G. Magosa, Kıbrıs.
119. Bulut M, Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Yilmaz HR, Yuçe M, Ekici G Malondialdehyde levels in adult attention deficit /hyperactivity disorder. Journal of Psychiatry and Neuroscience. 2007 baskıda.
120. Varol Tas F, Guvenir T, Tas G, Cakaloz B, Ormen M. Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. Neuropsychobiology. 2006; 53: 176–80.
121. Zoroglu SS, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Savas HA, Bağcı C, Ozen ME, Cengiz B, Cakmak EA, Dogru MI, Akyol O. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. J Psych Research. 2002; 36: 309–315.
122. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2001; 11: 174–182.
123. Savas HA, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroglu SS, Ozen ME, Cengiz B, Akyol O. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. Neuropsychobiology. 2002; 45: 57–61.
124. Yanik M, Vural H, Tutkun H, Zoroglu SS, Savas HA, Herken H, Kocyigit A, Keles H, Akyol O. The role of the arginine nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2004; 254: 43–47.

125. Y.W. Yu, T.J. Chen, Y.C. Wang, Y.J. Liou, C.J. Hong and S.J. Tsai, Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response, *Neuropsychobiology*. 2003; 47: 137–140.
126. 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.
127. 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.
128. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B, Bulut S. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 46: 186–189.
129. 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.
130. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patient with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct*. 2002; 20: 171–175.
131. 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.
132. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004; 16: 200–3.
133. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, Goncalves CA, Kapczinski F. Increased oxidative stress and DNA

damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31: 283–5.

134. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V Jr, da Silva Vargas R, Kapczinski F, Portela LV, Souza DO, Salvador M, Gentil V. 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.