

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BİPOLAR DUYGUDURUM BOZUKLUĞUNDA
OKSİDATİF DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülben SARAÇOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mahmut KATI
Doç. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ

ŞANLIURFA
2010

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BİPOLAR DUYGUDURUM BOZUKLUĞUNDA
OKSİDATİF DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülben SARAÇOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mahmut KATI
Doç. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ

ŞANLIURFA
2010

ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUKTA OKSİDATİF DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gülben Saraçoğlu

Uzmanlık Tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Biz bu çalışmada bipolar bozuklukta oksidatif stresin durumunu incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya dahil edilen olgulardan ve sağlıklı kontrollerden usulüne uygun olarak alınan serum örneklerinde total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ), Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Sonuçlar: Hastaların TOS ve OSİ seviyeleri kontrollerden anlamlı olarak yüksekti. Hastaların TAK seviyeleri ise anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Manik grupta YMDS skoru arttıkça total oksidan seviye artmıştır. Depresif grupta HDDÖ skoru arttıkça total oksidan seviye artmıştır. Manik grupta depresif ve ötimik gruba göre, depresif grupta da ötimik gruba göre total oksidan seviye yüksek bulunmuştur.

Tartışma: Bipolar bozuklukta oksidatif denge bozulmuştur. Antioksidan düzeyi azalırken oksidan seviyeleri artmıştır.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, Oksidatif stres, Total antioksidan seviye, Total oksidan seviye

ABSTRACT
THE ASSESMENT OF OXIDATIVE STRESS IN BIPOLAR AFFECTIVE
DISORDER

Dr. Gülben Saraçoğlu.

Residency thesis, Department of Psychiatry

Aim: In our study we aimed to evaluate the oxidative stress status in bipolar affective disorder.

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

Results: The patient's TAC and OSI levels were significantly higher than controls. The patient's TAC levels were lower than controls. In manic group, TOS levels were positive correlated with YMDS scores. In depressive group, TOS levels were positive correlated with HDDO scores. TOS levels were higher in manic group than depressive and eutimic groups. TOS levels were higher in depressive group than eutimic group.

Discussion: In bipolar disorder, oxidative balance is impaired. Antioxidant level were reduced while oxidative stress were increasing.

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

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime ve tez hazırlamama sonsuz katkıda bulunan değerli hocalarım Doç. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ ve Yrd. Doç. Dr. Mahmut KATI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; eski A.D Başkanım Prof. Dr. Medaim YANIK ve Yrd. Doç. Dr. Salih SELEK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarım boyunca engin bilgilerinden yararlandığım Prof. Dr. Yaşar ÖZKUL, Prof. Dr. Tevfik SABUNCU ve Doç. Dr. Fevziye TOROS'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimde emeği bulunan Doç. Dr. Nurten AKSOY, Öğretim Görevlisi Hakim ÇELİK, Biy. Abdullah TAŞKIN ve Biyokimya Anabilim Dalı personeline gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarımnda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen Dr. Mehmet ASOĞLU, Dr. Zeliha DEVECİ, Dr. Mehmet GÜNEŐ ve Psikiyatri Kliniği'nin diğer asistanlarına, başta İlknur ÇAKMAK olmak üzere hemşirelerine, personeline ve Poliklinik sekreterimiz Derya KAYA'ya ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen, sevgili eşim Fatih'e, canım kızım İpek'e ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülben SARAÇOĞLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-IV
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
SİMGE VE KISALTMALAR	VI-VII
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Bipolar Bozukluk	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyoloji	4
2.2. Bipolar Bozukluk Klinik Şekilleri	6
2.3. Bipolar Bozukluklar İçin DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri	8
2.3.1. Major Depresif Atak Tanı Ölçütleri	8
2.3.2. Manik Atak Tanı Ölçütleri	9
2.3.3. Hipomanik Atak Tanı Ölçütleri	10
2.3.4. Bipolar Bozukluklar İçin DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri	11
2.3.4.1. Bipolar I Bozukluğu	11
2.3.4.1.1. Bipolar I Bozukluğu, Tek Manik Hecme Tanı	11
2.3.4.1.2. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Hipomanik Tanı Ölçütleri	12
2.3.4.1.3. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Manik Tanı Ölçütleri	13
2.3.4.1.4. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Karışık Tanı Ölçütleri	13

Ölçütleri	
2.3.4.1.5. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Depresif Tanı	14
Ölçütleri	
2.3.4.1.6. Bipolar I Bozukluğu, En Son Hecme Belirlenmemiş Tanı Ölçütleri	15
2.4. Bipolar Bozukluk Tedavisi	16
2.4.1. Duygudurum Düzenleyici İlaçlar	16
2.4.1.1. Lityum	16
2.4.1.2. Valproat	17
2.4.1.3. Karbamazepin	17
2.4.1.4. Lamotrijin	18
2.4.2. Antipsikotikler	18
2.4.2.1. Klozapin	19
2.4.2.2. Olanzapin	19
2.4.2.3. Risperidon	19
2.4.2.4. Amisülpirid	20
2.4.2.5. Ketiypin	20
2.4.3. Antidepresanlar	20
2.4.4. Elektrokonvülsif Tedavi	22
2.4.5. Psikoterapi	22
2.4.6. Bipolar Bozuklukta Sürdürüm Tedavisi	23
2.5. Bipolar Bozuklukta Gidiş ve Sonlanış	24
2.6. Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite	25
2.6.1. Serbest Oksijen Radikalleri	25
2.6.1.1. Süperoksit Radikali	26
2.6.1.2. Hidrojen Peroksit	27
2.6.1.3. Hidroksil Radikali	27□
2.6.1.4. Singlet Oksijen	28
2.6.2. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri	28
2.6.2.1. Membranların Lipid Peroksidasyonu	29
2.6.2.2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu	30
2.6.2.3. Karbonhidratlara Etkileri	30

2.6.2.4. Oksidatif Stres ve DNA Lezyonları	30
2.6.3. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma	32
Mekanizmaları	
2.6.3.1. Antioksidan Sistemler	32
2.6.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar	34
2.6.3.1.2. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	36
2.6.4. Total Antioksidan Kapasite (TAK)	38
2.7. Bipolar Bozukluk ve Serbest Radikaller	39
3. MATERYAL VE METOD	40
3.1. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)	41
3.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	41
3.3. Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümler	42
3.3.1. Total Antioksidan Kapasite (TAK)	42
3.3.2. Total Oksidan Seviye (TOS)	43
3.3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	43
3.4. Yapılan İstatistiksel Analizler	44
4. BULGULAR	44
4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler	44
5. TARTIŞMA	49
5.1. Klinik Veriler	49
5.2. Oksidatif Veriler	50
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	64
8.1. Ek 1: Young Mani Derecelendirme Ölçeği	64
8.2. Ek 2: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	67

TABLULAR LİSTESİ	Sayfa No
Tablo 1. Bipolar bozukluk hastaları ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve BMI değerleri dağılımı	45
Tablo 2. Bipolar bozukluk hastalarının klinik özellikleri	46
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının oksidatif verilerinin karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER LİSTESİ	Sayfa No
Şekil 1. YMDS skoru ile oksidatif stres arasında korelasyon grafiği	48
Şekil 2. HDDÖ skoru ile oksidatif stres arasında korelasyon grafiği	49

SİMGE VE KISALTMALAR

- ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
ADH: Anti Diüretik Hormon
ADHD: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
Ark: Arkadaşları
BB: Bipolar Bozukluk
BMI: Body Mass Index
Ca: Kalsiyum
CAT: Katalaz
Cu: Bakır
DNA: Deoksiribonükleik Asit
DSM: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT: Elektrokonvülsif Tedavi
EPS: Ekstra Piramidal Sistem
FDA: Food and Drug Administration
Fe: Demir
GABA: Gama Amino Bütirik Asit
GPx: Glutasyon Peroksidaz
GR: Glutasyon Redüktaz
GSH: Glutasyon
GST: Glutasyon Transferaz
H₂O₂ : Hidrojen Peroksit
HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği
HO₂ : Perhidroksil Radikali
HOCl: Hipoklorid
HT: Hidroksi Triptamin
LH: Lüteinizan Hormon
MAO: Monoaminooksidaz
MDA: Malonildialdehit
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
Na: Sodyum

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO: Nitrik Oksit
 O_2^- : Süperoksit Radikali
 OH^- : Hidroksil Radikali
OSİ: Oksidatif Stres İndeksi
RCOO: Organik Peroksit Radikali
RİMA: Reversibl İnhibitör Monoaminooksidaz
RO: Alfoksil Radikali
ROO: Peroksit Radikali
ROS: Reaktif Oxygen Species
SOD: Süperoksit Dismutaz
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
SSGİ: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
T4: Tiroksin
TAK: Total Antioksidan Kapasite
TOS: Total Oksidan Seviye
TRH: Tiroid Realising Hormon
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
YMDÖ: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bipolar bozukluk (BB) tekrarlayan hecmelerle seyreden, hecmeler sırasında kişinin bilişsel, düşünme, algılama, duygulanım, çevre ile uyum sağlama gibi temel merkezi sinir sistemi (MSS) işlevlerinin bozulabildiği ve bu hecmeler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği, kronik gidişli bir bozukluktur. Çeşitli klinik görünümle ortaya çıkabilir. Kadın ve erkekte eşit olarak, toplumda yaşam boyu %0.5 ile %1.5 sıklıkta görülür (1,2).

Oksidatif stres, pro-oksidanların yapımı ve nötralizasyonu arasındaki dengesizlik sonucu oluşur. Pro-oksidan / antioksidan dengede bozulma hücre yapısında oksidatif strese ve DNA hasarına neden olabilir. 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 asitleri olmak üzere birçok organik ve inorganik bileşiklerle reaksiyona girerler. Özellikle DNA'yı etkileyen serbest radikaller önemli zararlara neden olurlar. 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. Oksidatif stres; kardiyovasküler hastalık, kanser ve nörolojik hastalıklarda olduğu gibi BB gibi psikiyatrik hastalıklarda da son dönemde araştırılmaktadır. BB'da serbest radikallerin etkileri ve oksidatif stresle ilgili çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (3-7). Biz bu çalışmada manik, depresif ve ötimik duygudurum bozukluğu olan hastalarda oksidatif stresi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk

2.1.1. Tanım

BB, belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma ataklarla giden ve ataklar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurumu haline (ötimi) dönebildiği kronik seyirli duygulanım bozukluğunu tanımlar (8).

2.1.2. Tarihçe

Duygudurum bozukluklarına ilişkin gözlemler, insanlık tarihi boyunca, değişik çağlarda, değişik toplumlarda, çeşitli mitolojilerde, eski ve semavi dinlerde yer almıştır. Hipokrat (M.Ö. 460-377) insanın duygudurumu ile beden sıvıları arasında bağlantı kurmuş, hafif kanlı mizaç, ağır kanlı mizaç, kara sevdalı mizaç ve sinirli mizaç olarak birbirinden farklı dört mizaç (duygudurum) tanımlamıştır. Daha sonraları Galenos da etkisini on sekizinci yüzyıla dek sürdürmüş olan “beden sıvıları kuramı”nı ortaya atmıştır. Kurama göre insan bedeni kan, balgam, sarı ve kara safra olmak üzere dört beden sıvısından oluşmuştur. Sıvıların herhangi birinin miktarındaki artma sıvı dengesizliğine yol açarak hastalığa yol açacaktır. Örneğin, depresyon ve melankoli kara safranın aşırılığına bağlıdır. 1840 yılında Esquirol, depresyon ve maninin kronik akıl hastalıklarından farklı olduğunu ortaya koymuştur. Baillarger ve Falret, 1851 yılında, Fransa’da birbirlerinden ayrı olarak, mani ve melankoli klinik tablolarını gösteren birdenbire başlayan hastalıkları, aynı hastalığın iki değişik görünümü olarak kabul etmişlerdir. 1895 yılında Kraepelin, manik-depresif hastalığı tanımlayarak, bu hastalık

için üç önemli tanı ölçütü olarak; depresyon ya da öfori tarzında yoğun emosyonel tonus, daha önceki sağlıklı işlevselliğe geri dönebilme özelliği, hastanın yaşamı boyunca tekrarlayan birçok atak yaşaması özelliklerini öne sürmüştür. 1960'lı yıllarda manik ve depresif ataklarla giden bipolar bozukluk ve sadece depresif yada sadece manik ataklarla giden monopolar bozukluk olmak üzere iki alt gruba bölünmüştür. Daha sonraları sadece depresif epizotlarla giden hastalar unipolar olarak adlandırılmıştır. 1980 yılında DSM III sınıflama sisteminin kullanıma girmesiyle “affektif bozukluklar” tanımı kabul edilmiş ve temel ayırım majör depresyon ve BB arasında yapılmıştır. DSM III-R (1987) sınıflandırmasında “duygu durumu bozuklukları” terimi tercih edilmiştir. 1994'te DSM-IV sınıflandırmasında dört tip bipolar bozukluk; bipolar I, bipolar II, siklotimi ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk yer almıştır. 2000 yılında kullanıma giren DSM-IV-TR sınıflandırmasında ek olarak genel tıbbi duruma ya da madde kullanımına bağlı duygu durumu bozukluğu vardır (8-10).

2.1.3. Epidemiyoloji

BB morbidite ve mortalitesi yüksek olan ciddi bir hastalıktır. Bipolar I bozukluk, erişkin popülasyonun ortalama %0.8'ini, Bipolar II bozukluk %0.5'ini, siklotimi ise %0.4-1'ini etkiler (11-14).

BB'nun başlama yaşı 15-19 yaşları arasında pik yapar. İlk başlangıç yaşıyla ilk hastaneye yatma yaşı arasında 5 ile 10 yıllık bir süre vardır (15,16). 15 yaş öncesi dönemde bipolar bozukluğun atipik özellikleri ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (ADHD) ile birlikteliği yüzünden tanı konması zordur (10,11).

Bipolar II bozukluk, kadınlarda daha fazla görülürken bipolar I bozukluk her iki cinsten eşit oranda görülür. (13). Kadının erkeğe oranla depresif semptomlar geliştirme riskinin daha yüksek olduğu ve bu farkın, hastalığın etiyolojisindeki biyolojik faktörlerle ilişkisi üzerinde durulmuştur (13). Hızlı döngülülük, iki uçlu bozuklukların %5-15'ini kapsamakta ve %70-90'ı kadınlarda ortaya çıkmaktadır. İlk epizodun erkeklerde mani, kadınlarda depresyon olarak ortaya çıkmasının daha sık olduğu bildirilmiştir (14).

BB olan hastaların birinci derece akrabalarında hem iki uçlu bozukluk, hem de diğer duygudurum bozuklukları görülme sıklığı artmış olarak bulunmuştur (15). Bir çalışmada, iki uçlu bozukluk hastalarının çocuklarında iki uçlu bozukluk riski %13, tek uçlu depresyon riski %15 ve şizoaffektif bozukluk riski %1 olarak bulunmuştur (16).

BB'un kişinin evliliğini, mesleki yaşantısını ve yaşamının istisnasız her yönünü etkilediği, şiddetli ve oldukça kalıcı bozukluklara yol açtığı ileri sürülmüştür (17). Coryell ve ark. (17) 6 sene boyunca izledikleri 148 bipolar hastayı normal kontrollerle karşılaştırdıklarında anlamlı olarak farklı bir şekilde eğitimlerini ve mesleki durumlarını ilerletemediklerini ve izlemin son senesinde anlamlı oranda daha fazla işsiz kaldıklarını görmüşlerdir. Yaş olarak normal kontrollerle eşleşmiş olmalarına rağmen, evlenme oranları yarı yarıya düşük, evli olanlarda boşanma ve ayrılma oranları iki kat yüksek bulunmuştur. Kişiler arası ilişkiler, cinsel işlevler, eğlenme – dinlenme uğraşları ve hayattan genel tatmin açılarından da kontrollere göre daha kötü durumda oldukları bildirilmiştir. Düşük sosyoekonomik sınıflarda daha sık görülen unipolar depresyonun aksine, bipolar epizotlar, sosyal sınıfla daha az ilgili bulunmuştur (8). Fakat bazı çalışmalarda BB'un yüksek sosyal sınıflarda daha sık görüldüğü de bildirilmiştir (12).

2.1.4. Etyoloji

BB'un etyolojisi bugüne kadar kesin olarak gösterilememiştir (17). Hastalığın ortaya çıkmasında etkin olduğu ileri sürülen etkenler şöyledir:

a. Genetik Etkenler:

BB olan hastalarla yapılan aile çalışmaları, hastalığın genetik temelleri olduğunu düşündürmektedir (8). Bipolar I bozukluğu oranı 1. derece akrabalarda kontrollere oranla 8-10 kat artmıştır (17). Moleküler biyoloji çalışmalarında 5,11 ve X kromozomları ile bipolar I bozukluğu arasında bazı ilişkiler bildirilmişse de, belli bir gen ile duygudurum bozuklukları arasında ilişki ortaya konamamıştır (18). X kromozomu üzerinde yerleşmiş olan faktör IX (koagülasyon faktörü) ile BB arasında olası bir bağlantıdan söz edilmiştir (19). Kimi kromozomlardaki (son yıllarda özellikle 18. kromozom) gen konumları (lokus) üzerindeki çalışmaların umut verici olduğu ve

önümüzdeki birkaç yıl içinde BB'nun genetiğinin çözülebileceği bildirilmektedir (20). Araştırmalar BB'nun klasik Mendel genetik yasalarıyla kalıtsal geçiş göstermediğini, polimorfik ve multifaktöriyel bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiğini ortaya koymaktadır (17).

b. Nörotransmitter Çalışmaları:

Son zamanlarda duygudurum bozukluklarında nörotransmitter etkinliğinin niceliğinden çok reseptörlerin yoğunluğu ve duyarlılığı (sensitivitesi) üzerinde durulmaktadır.

Noradrenerjik sistem: Mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyondan ve "Noradrenerjik kolinerjik" sistemler arasındaki denge bozukluğundan, kolinerjik yetersizlikten söz edilmektedir (21). Manik epizod sırasında noradrenalin metaboliti 3-metoksi 4 hidrokisifenilglükolün plazmada arttığı bilinmektedir. Sinaptik aralıkta katekolamin miktarını artıran stümlanlar, ya da trisiklik antidepressanlar manik nöbetlere neden olabilmektedir (8).

Serotonerjik sistem : Serotonin öncüsü olan L-triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır (22). Serotoninin uyku-uyanıklık, yeme isteği, libido, beden ısısı, gibi işlevlerde önemli düzenleyici görevi vardır. Serotonin, adrenalin ve dopamin ile birlikte amaçlı devinim işlevlerinde, saldırgan davranışların bastırılmasında etkin yer alır (20).

Diğer nörotransmitterler: Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma vardır (3). Dopamin aktivitesinin genel olarak depresyonda düştüğü manide yükseldiği düşünülmektedir (17). Asetilkolinin sinaptik salınımının artmasının depresyon, azalmasının ise mani ile ilgili olduğu düşünülmektedir (8). Gama amino bütirik asit (GABA) gibi aminoasit nörotransmitterlerin ve özellikle vasopressin ve endojen opiyatlar gibi nöroaktif peptidlerin duygudurum bozukluklarının fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (17).

c. İyon Sistemleri

Sodyum: Manik epizod sırasında hücre içi sodyum düzeyinin arttığı, iyileşme döneminde ise normale döndüğü gözlenmiştir. Antimanik etkili antikonvülzanlar hızlı sodyum kanallarında inhibisyon yaparak etki gösterirler (8).

Kalsiyum: Kalsiyumun nöral iletide çok önemli bir rolü vardır. Kalsiyum kanal blokörlerinin antimanik etkinliğinin olması da, kalsiyumun etyolojideki rolünü desteklemektedir (8).

d. Nöroendokrin Düzenleme

Hipotalamus nöroendokrin düzenlemenin merkezinde yer alır ve bir çok nörotransmitterden gelen nöronal uyarıyı alır. Mizaç bozukluğuna sebep olarak nöroendokrin eksenin kısmî bozukluğundan bahsetmek mümkünse de (örneğin tiroid eksen, adrenal eksen), bu düzensizliklerin de temelde beyin bozukluğunu yansıtır olması ihtimali üzerinde daha çok durulmaktadır. Duygudurum bozuklukları ile ilgili majör nöroendokrin eksenler adrenal, tiroid ve büyüme hormonu eksenleridir (17). Depresyonda büyüme hormonu yanıtının azalması, LH salgısında azalma, vazopressin ve kalsitonin salgısında bozukluklar izlenmektedir. BB olgularında tirotropin releasing hormona tiroid stimulan hormon cevabı artmaktadır. Depresyonda TRH'ye TSH yanıtı azalır ve serum T4 düzeyi yükselir, hipertiroidide duygulanım kamçılanırken, hipotiroidide çökkünlük sık görülür. Nöroendokrin dizgenin bozukluklarında en iyi belirlenmiş olan, hipofizden ACTH salgılanmasının artmasıyla birlikte ACTH'ye karşı sürrenal duyarlılığın da artması ve buna bağlı olarak plazma kortizol düzeylerinde yükselme görülmesidir (20).

e. İmmünolojik Etkenlerin Rolü

İmmün sistem tarafından üretilen bazı sitokinler (örneğin; interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktör, interferon alfa, beta ,gama vb.) bağışıklık sistemindeki rollerinin yanı sıra nörotransmitter benzeri roller de üstlenirler (8).

Yüksek interlökin-1 serum düzeyi ile oluşan "hastalık davranışı sendromu" belirtileri, depresyonun bazı vejetatif belirtilerine benzemektedir. Hastalık davranışı sendromunda depresyon sırasında hücrel bağışıklık sistemi baskılanmaktadır. BB'ta hem depresif hem manik epizodlarda hücrel immünitede artış gözlenmektedir (8).

2.2. Bipolar Bozukluk Klinik Şekilleri

Bipolar 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. Bipolar I bozukluğa kadın ve erkeklerde benzer oranlarda rastlanır (23).

Bipolar 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. Bipolar II bozukluk, kadınlarda daha sık izlenir (24).

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

BB sıklığı: Amerika Birleşik Devletleri'nde Bipolar bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı % 1,2 - 2,4 arasında bulunmuştur (24). Akut bipolar manilerin %20-50'sinde psikotik belirtiler eşlik etmektedir (25). Ayrıca BB olan hastalarda yaşam boyu en az bir psikotik belirti görülme sıklığı %58 olarak tespit edilmiş (psikotik belirtiler depresif hecmelerde daha sık görülmektedir) (26). DSM IV sınıflandırmasında (1994); BB'un (manik ya da depresif hecme sırasında) belirleyicileri, alt tipi olarak psikotik özelliğin olması ya da olmaması şeklinde tanımlanmıştır (27).

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

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

2.3. Bipolar Bozukluklar İçin DSM IV-TR Tanı Ölçütleri

2.3.1. Majör Depresif Atak Tanı 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 (sanrisal 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 yasla 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 (27).

2.3.2. Manik Atak Tanı Ölçütleri

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

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

1. Benlik saygısında abartılı ölçüde artma ve grandiozite.
2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. Sadece 3 saat uyuduktan sonra kendini dinlenmiş hisseder).
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmayı sürdürmeye zorlama.
4. Fikir uçuşmaları ya da öznel olarak düşünceler yarıştırmış gibi yaşantılama.
5. Çelinebilirlik (yani dikkat çok kolaylıkla önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana çekilebilir).

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

7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma (sınırsızca 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 şiddettedir 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 (27).

2.3.3. Hipomanik Atak Tanı 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 yarışıyormuş gibi yaşantılama.

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

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

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

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

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

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

F. Bu belirtiler bir maddenin (örneğin ilaç kötüye kullanımı, bir tedavi için kullanılan bir ilaç ya da diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örneğin hipertroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir (27).

2.3.4. Bipolar Bozukluklar için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

2.3.4.1. Bipolar I Bozukluğu

Bipolar 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. Bipolar 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 (27).

2.3.4.1.1. Bipolar 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 bipolar I bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz.

Kısmi Remisyonda, Tam Remisyonda, Katatonik Özellikler Gösteren Postpartum Başlangıçlı (27).

2.3.4.1.2. Bipolar 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 (27).

2.3.4.1.3. Bipolar 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 bipolar I bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz.

1. Kısmi remisyonda, tam remisyonda
2. Katatonik özellikler gösteren postpartum başlangıçlı

Belirtiniz:

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

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

- Hızlı döngülü (27).

2.3.4.1.4. Bipolar 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 Bipolar I bozukluğunun o sıradaki klinik durumunu ya da en son hecmenin özelliklerini belirtiniz:

1. Kısmi remisyonda, tam remisyonda.

2. Katatonik özellikler gösteren.

3. Postpartum başlangıçlı.

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

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

- Hızlı döngülü (27).

2.3.4.1.5. Bipolar 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, bipolar 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:

- Uzunlamasına gidiş belirleyicileri (Hecmeler arasında düzelme olan ve olmayan).
- Mevsimsel yapı gösteren (sadece major depresif hecmeler için uygulanır).
- Hızlı döngülü (27).

2.3.4.1.6. Bipolar 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 (27).

2.4. Bipolar Bozukluk Tedavisi

2.4.1. Duygudurum Düzenleyici İlaçlar

2.4.1.1. Lityum

Lityum alkali metaller grubundandır. Doğada çeşitli tuzları bulunur. Karbonat tuzu duygudurum düzenleyici olarak kullanılmaktadır. Lityumun antimanik etkinliği Cade tarafından bulunmuştur. Lityum vücutta metabolize olmaz, böbreklerden değişmeden atılır (28).

Lityum karbonata en çok yanıt veren manik hastanın klinik profili; disforik maniden daha çok öforik maninin klasik görünümü, önceki dönem sayısının daha az olması ve hızlı döngülü olmayan gidiş (ör: bir yılda dört ataktan az); eşlik eden anksiyete ve madde kötüye kullanımı bozukluğunun veya şizoafektif hastalığın olmaması ve özellikle lityuma iyi yanıtı dair aile öyküsü varsa pozitif aile öyküsü ya da birinci derecede akrabalarda birincil affektif hastalık olması şeklindedir (29). Uzun süreli lityum kullanımı tüberoinfundübül yolda dopamin düzeyini ve dönüşümünü artırır. Dopamin reseptör aşırı duyarlılığı azalır. Hipokampus gibi bazı beyin bölgelerinde serotonin salınımını artırır. Bu etkiyi olasılıkla triptofan geri emilimini ve postsinaptik serotonin reseptörlerinde etkinliği artırarak yapar. Bu etkileri ile bir serotonin agonisti olarak işlev görür (30). Lityum kullanan hastalarda diffüz toksik olmayan guatr sıktır. Sıklıkla tedavinin başında ortaya çıkan poliüri birkaç günde geçer. Poliüri ve polidipsinin görülme sıklığı başlangıçta %60 civarındayken, bunların %20-25'i süregen bir hal alır. Bu yan etkide anti diüretik hormonun (ADH) merkezî etkilenmesi değil, ADH'nin hedef organdaki etkisi engellenmektedir (30). Lityumun santral diyabetes insipitus yaptığını belirten çalışmalar da vardır (31).

Kilo artışının etki düzeneği tam bilinmemekle birlikte susuzluk ve polidipsinin artması, lityuma bağlı hipotiroidizm, insülin benzeri etkisi nedeni ile karbonhidrat metabolizması değişikliklerinin olması, kalori alımının artması, beraberinde antipsikotik ve antidepresan kullanımının olması sayılabilir. Hastalarda tedavinin ilk ayında %30,

beşinci ayında %42 oranında kilo alımı görülür. Uzun süreli tedavide insidansın %10-42 arasında olduğu bildirilmektedir. Kilo alma sorunu tedavi öncesi kilo sorunu olanlarda daha siktir (28).

2.4.1.2. Valproat

Avrupa'da 1960'lı yılların ortalarından itibaren mani tedavisinde sodyum valproat ve valproik asit kullanılmaya başlanmıştır. Plasebo kontrollü çift kör çalışmalarda valproatın antimanik etkinliği kanıtlanmıştır. Akut manide birlikte kullanımında gerek duyulan antipsikotik dozunu önemli ölçüde azaltır (28). Siklotimik hastalarda valproatın kan seviyesi 50µg/ ml seviyesinde iken yanıt alınabilmektedir. Manik hastalarda bu aralık 50- 100 µg/ml arasındadır. 100 µg/ ml üzerinde nörolojik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (32). Klinik etkisi 7-14 günde başlar. Hızlı siklus, disforik ve karışık mani, nörolojik bozuklukların varlığı (EEG bozukluğu, kafa travması öyküsü, mental retardasyon, panik atak öyküsü), lityuma cevapsızlık olanlar valproata daha iyi yanıt vermektedirler (28). Yan etkileri arasında gastrointestinal sistem yan etkileri, alopesi, letarji, periorbital ödem, yorgunluk, titreme, kilo alma, sedasyon, trombositopeni, hepatik işlev bozukluğu, adet bozuklukları, polikistik over, fetüste nöral tüp defektleri, obezite, hiperandrojenizm, insüline direnç sayılabilir (33).

2.4.1.3. Karbamazepin

BB'ta kullanımına dair ilk raporlar 1971 yılında olmuştur (34). Hızlı döngü, disfori ve mikst atak, ailede hastalık öyküsünün olmaması, maninin şiddetinin az olması, hastalığın seyrinde daha çok maninin görülmesi karbamazepine cevabın daha iyi olacağını gösteren işaretlerdir (28).

En sık görülen yan etkileri diplopi, bulanık görme, yorgunluk, bulantı ve ataksi gibi nörolojik yan etkilerdir. Bu etkiler genellikle dozla ilişkilidir, gelip geçicidir ve

dozun azaltılmasıyla birlikte çoğu zaman geriye döner. Daha az sıklıkla karşılaşılan yan etkiler deri döküntüleri, hafif lökopeni, hafif trombositopeni, hiponatremi ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir (28).

2.4.1.4. Lamotrijin

Lamotrijin bir antiepileptik olduğu kadar Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda İdaresi'nce BB depresif dönemlerini geciktirmek amacıyla idame tedavisinde onaylanmış bir ilaçtır. Tedaviye dirençli BB'ta ilave tedavi olarak kullanılır, kilo artışı yapmaz. Bipolar bozukluklar arasında özellikle hızlı döngülü tipinde etkin olduğu bildirilmektedir. Lamotrijinin en fazla bipolar depresyonda etkinliği gözlenmiş olup antimanik ve antihipomanik olarak etki ettiği şu ana kadar net olarak ortaya konmuş değildir (35).

Lamotrijinin plasebo kontrollü klinik denemelerde BB depresif dönem ve hızlı döngülünün tedavisinde de etkili olduğu, depresif dönemlerin ortaya çıkışını geciktirdiği gösterilmiştir (36–38). Tedaviye dirençli BB depresif hastaların 68%'inin lamotrijinin tekli veya çoklu ilaç tedavisine cevap verdiği belirtilmiştir (39).

2.4.2. Antipsikotikler

Bipolar 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 (40). Antipsikotik ilaçların BB sürdürüm tedavisinde tek başlarına kullanılabileceğine ilişkin yakın zamanda yayınlanmış çalışmalar vardır (41,42). Bununla birlikte BB'ta kullanılan atipik antipsikotik ilaçların

metabolik sendrom başta olmak üzere çeşitli yan etkilere yol açtıkları da gösterilmiştir (43-46).

2.4.2.1. Klozapin

Atipik antipsikotikler arasında ilk denenen ve etkinliği görülen ilaç klozapindir. Ancak çift kör ve kontrollü çalışmalar yoktur. Mani tedavisinde etkinliği % 72-77 kadardır (28).

2.4.2.2. Olanzapin

Klozapinin kimyasal bir türevidir. Olanzapinin antimanik ve antidepresan etkisi vardır (34). Bipolar I'de FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Kontrollü çalışmalarda yanıt olasılığı % 49-65'dir. Adolesans çağı akut manilerinde etkinliği % 71'dir. Yan etkiler arasında kabızlık ve ağız kuruluğu sıktır. Olanzapine bağlı akut hemorajik pankreatit bildirilmiştir. Kilo alma ciddi bir sorundur. Bir yıl ilaç kullananlarda yaklaşık 11– 12 kg. kilo alımı olmuştur (47,48). Hiperglisemi yapma potansiyeli vardır. Diyabetik ketoasidoza sebep olabilir, trigliseridleri yükseltebilir (49,50). Kilo, açlık kan şekeri, trigliserid takipleri yapılmalıdır. Düşük dozlarda antidepresan özelliği vardır (28).

2.4.2.3. Risperidon

Bir benzizoksazol türevidir. Risperidonun akut manide etkinliği 2 haftada belirginleşir, 2-6 haftada yanıt oranı %50-100 kadardır (28). Güçlü bir 5-HT 2a antagonistidir. Prolaktin düzeyini yükseltir, kilo aldırıcı etkisi, ekstrapiramidal sistem

(EPS) yan etkisi, sersemlik, hipotansiyon, somnolans, bulantı gibi yan etkileri vardır; antikolinerjik etkileri yoktur (51,52).

2.4.2.4. Amisülpirid

Düşük dozlarda dopaminerjik iletimi artırıp şizofreninin negatif belirtileri üzerine etkili olduğu bildirilmiştir; yüksek doz uygulamasında ise pozitif belirtiler üzerine etkilidir. Antikolinerjik etkinliği yoktur, kardiyovasküler sistemi etkilemez ya da etkisi minimaldir. Limbik sistem seçiciliği sebebiyle EPS yan etki riski düşüktür. Prolaktin düzeyini artırır. Başağrısı, cinsel işlev bozukluğu, somnolans, hiperkinezi, insomnia, anksiyete, ajitasyon, tremor, uykusuzluk görülebilen yan etkilerdir (28).

2.4.2.5. Ketiypin

Pulsatil dopamin salınımına sebep olur, prolaktin artışına sebep olmaz. EPS yapma potansiyeli oldukça azdır. Minimal antikolinerjik etkisi vardır. Diğerlerine göre cinsel işlev bozukluğu, kilo alımı azdır, sedatiftir. Somnolans, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kabızlık gibi yan etkileri vardır (28).

2.4.3. Antidepresanlar

Altshuler tarafından yapılan bir çalışmada, bipolar 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 (53).

- Trisiklik antidepresanlar; 70'li yıllardaki çalışmaların çoğunda bipolar-unipolar ayrımının yapılmamış olması, bipolar depresyon tanılı hastaların sayısal azlığı ve yöntemsel sorunlar epeyce kısıtlılık yaratmaktadır. İki tanı grubundaki etkinliğini farksız bulanların yanında, bipolar depresyonda daha zayıf bulanlar da olmuştur (54).

- Klasik MAO (Monoaminooksidaz) inhibitörleri; günümüze kadar bipolar depresyonun sağaltımına ilişkin yapılan çalışmalarda en yüksek etkinlik oranı bildirilen ilaç tranilsipramindir. Çift-kör bir karşılaştırmada hem imipraminden üstün hem de %81 oranında olumlu yanıt bildirilmiştir. MAO'ya geri dönüşsüz bağlanan tranilsipramin ülkemizde bulunmamaktadır (55).

- RİMA'lar (Reversibl inhibitör 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 (54–55).

- Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ); genel olarak depresyon sağaltımındaki yaygın kullanımları ve özellikle yan etki profillerindeki üstünlükleri bipolar depresyonda kullanılmalarına yol açmıştır. Bununla birlikte hemen tüm SSGİ'lerinin bipolar bozukluk hastalarında manik kaymaya yol açtığına dair yayınlar mevcuttur. Son SSGİ'lerinden biri olan essitalopramın manik kaymaya yol açtığı gösterilmiştir (56).

- 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 (54–55).

2.4.4. Elektrokonvülsif Tedavi

Elektrokonvülsif tedavi (EKT), birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (55,56). EKT bipolar bozukluk tedavisinde de en etkili seçeneklerden birisidir. Genellikle ilaçların etkili olmadığı durumlarda, özkıyım riskinin yüksek olduğu olgularda, ağır/psikotik bulgulu olgularda ve gebelikte uygulanmaktadır (46).

Uygulanan tedavi seçeneklerinin başarısız olması durumunda tedaviye lityum veya valproat ilaveten karbamazepin, klozapin veya EKT eklenmesi önerilmektedir. Hastanın hem kendi hem de çevresi için tehlikeli olması, farmakolojik tedavinin kontrendike olduğu durumların bulunması, geçmişinde EKT'ye iyi cevap vermiş olması durumlarında EKT ilk adım olabilir. EKT yaygın olarak maninin akut ve sürdürüm tedavisinde kullanılmaktadır. EKT'nin akut mani ve depresyondaki etkinliği iyi bilinen bir özelliğidir. Ancak gerek klinisyenler gerekse hastalar EKT'yi bir son seçenek gibi düşünmektedir. Oysa özkıyım riski yüksek ağır olgularda erken bir seçenek olabileceği unutulmamalıdır. Sürdürüm tedavisinde EKT'nin mani relapsını önlemede lityum kadar etkin olduğunu bildiren çalışma ve olgu bildirimleri bulunmaktadır. Daha eski bir çalışmada da 6 yıl kadar süreyle ayda 1 kez EKT uygulanan hastalarda maninin tekrarlama oranı %12 bulunurken, EKT uygulanmayan hastalarda bunun 7 katı oranında yineleme saptanmıştır (53).

Bipolar bozukluğu olan hasta ve hasta yakınlarının EKT'ye ilişkin tutumlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastalar ve hasta yakınlarının genel olarak EKT'den çok fayda gördüğünü ve bu tedavi yönteminin yararlı olduğunu belirttiği görülmüştür (57).

2.4.5. Psikoterapi

Her türlü ruhsal bozuklukta olduğu gibi bu hastalıkta da psikoterapötik yaklaşım önemlidir. Bipolar 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. Bipolar bozuklukta bilişsel terapi, psikoanalitik yönelimli psikoterapi, destekleyici psikoterapi, grup terapisi, aile terapisi uygulanan farmakolojik tedaviye ek olarak kullanılabilen terapilerdir (58).

2.4.6. Bipolar Bozuklukta Sürdürüm Tedavisi

Günlük uygulamaların da gösterdiği gibi koruma döneminde, hastaların hemen tamamı akut dönemde de etkili olan duygudurum düzenleyiciyi kullanmaktadır. Bununla birlikte, birçok hastada ikili hatta cl ilaç kombinasyonu gerekebilmektedir. Bu dönemde dikkat edilecek önemli noktalardan birisi, hastaların sağaltımı kesme eğilimleridir (59).

Sürdürüm tedavisine rağmen, bipolar bozukluğu olan hastalar belirti şiddetinde iniş-ıkışlar ve birden çok nks yaşayacaklardır. Günümüzde bipolar bozukluğun uzun dönem tedavisinde kullanılan çok sayıda terapötik ajan bulunmaktadır. Sürdürüm tedavisinde uzun yıllardır kullanılan lityum, valproik asid gibi duygudurum düzenleyicilerin yerine atipik antipsikotiklerin de kullanılabilceğini gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır (40).

Bipolar bozuklukların sürdürüm sağaltımında psikoterapilerin yeri önemlidir. Bipolar bozuklukların biyolojik ve genetik ykllğnn 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 (60).

2.5. Bipolar Bozuklukta Gidiş ve Sonlanış

Depresif hecme, genellikle ortalama 2–4 ay sürer. Hastaların bir bölümü sağaltım görmese bile kendiliğinden düzelir. Bipolar 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 (20).

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 (20).

Bipolar 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 unipolar türden çok bipolar 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 (20).

Altındağ ve ark. (61) yaptıkları bir çalışmada bipolar 1 bozukluğu olan hastalarda anksiyete bozukluğu komorbiditesinin yüksek (%27.1) olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre bipolar 1 bozukluğunda en sık görülen anksiyete bozuklukları obsesif kompulsif bozukluk (%12.8) ve sosyal anksiyete bozukluğu (%12,8)'dur. Ayrıca bu çalışmada bipolar 1 bozukluğa anksiyete bozukluklarının eşlik etmesinin hastaneye yatış, suisid girişimi ve psikotik semptomları arttırdığı da gösterilmiştir.

Altındağ ve ark. (62) yaptıkları başka bir çalışmada ise bipolar 1 bozukluğu olan hastalarda kişilik bozukluğu komorbiditesinin de yüksek (%57) olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre bipolar 1 bozukluğa C kümesi kişilik bozukları (%36), B kümesi kişilik bozukları (%17) ve A kümesi kişilik bozukları (%17) oranında eşlik eder. Bu gruplar içerisinde de en sık görülen obsesif bozukluk kişilik bozukluğudur (%21).

2.6. Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede belirli enerji düzeylerinde, birbirine zıt momentli çiftler halinde bulunurlar (63). Serbest radikaller; radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkması veya ilavesi sonucu elektron çiftinin dengesinin bozulmasıyla oluşan, dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron taşıyan, organik ve inorganik moleküller ile reaksiyona girebilme yeteneğine sahip, yüksek oranda reaktif kısa ömürlü bileşiklerdir (64). Normal metabolizma sırasında ya da patolojik intra ve ekstraselüler olaylarla ortaya çıkan serbest radikallerin etkileri oksidatif stres olarak adlandırılır. Bu radikaller ortamdan uzaklaştırılmadığı takdirde, enzim ve proteinleri inaktive ederek veya serbest radikalın kendisi primer olarak hücre hasarına veya ölümüne neden olabilir (64). Sonuçta serbest radikaller erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde suçlanmaktadır (65-67).

2.6.1 Serbest Oksijen Radikalleri

Oksijen birçok metabolik aktivite için gereklidir. Aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle hayati öneme sahip oksijen, yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde gerçekleşen enzim inhibisyonları ve oluşan oksijen radikalleri ile toksik

etki yapabilmektedir (63,66,68,69). Oksijen radikalleri, biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisidir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (65,68-70).

Vücutta üretilen radikaller her zaman zararlı olarak görülmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlara çevrilmesi zorunludur.

En önemli serbest oksijen radikalleri O_2^- (süperoksit) radikali, H_2O_2 (hidrojen peroksit), OH^- (hidroksil radikali) ve singlet oksijendir. Bunların dışında $HOCl$ (hipoklorid), ROO (peroksit radikali), $RCOO$ (organik peroksit radikali), HO_2 (perhidroksil radikali), RO (alfoksil radikali) gibi reaktif oksijen türevleri sayılabilir.

2.6.1.1 Süperoksit Radikali

Moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile kararsız bir yapı olan O_2^- radikali oluşur. H_2O_2 kaynağı olup canlılarda oluştuğu ilk gösterilen serbest radikal türevidir. Hücre dışı ortamda endotel hücreler, lenfositler, trombositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından normal hücrel reaksiyonlar sonrası ortaya çıkan zayıf bir oksidan olan O_2^- 'nin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir (63). Ancak süperoksit radikalleri oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkileri ile oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilerek, fagozom içine ve buldukları ortama verilebilir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatabilmektedir (65,68,70,71).

2.6.1.2 Hidrojen Peroksit

O_2^- 'ye bir elektron eklenirse veya oksijenin direkt olarak indirgenmesiyle hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Dismutasyon spontan olarak veya süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla olabilir. Metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasından dolayı radikal olmamakla birlikte reaktif oksijen kategorisine sokulur (64,73).

Zar fosfolipitleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri sitoplazmaya göre daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidrojen peroksit radikalini oluşturabilmektedir. Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturabilmektedir. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipit peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (64,68,70).

2.6.1.3 Hidroksil Radikali

En tehlikeli reaktif oksijen radikalidir. Normal biyolojik fonksiyonlarda da kullanılmaktadır. Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilmektedir (68,70,73). Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilmekte ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır. H_2O_2 'nin UV ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir. Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle hücum ederek hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşebilmektedir (64). Özellikle, araşidonik asitler gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden hidrojen atomunu çıkartmakta ve sonuçta su oluşumunu sağlamaktadır. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, "lipit peroksidasyonu" olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (68,70).

2.6.1.4 Singlet Oksijen

Oksijenin uyarılmış şekline “singlet oksijen” denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipit peroksidasyonunu başlatabilmektedir.

Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (70).

2.6.2 Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri

Serbest radikaller hücrel lipit, protein ve DNA’da çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir. Oksijen endoplazmik retikulumda, mitokondride, plazma membranında, peroksizomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından süperoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Oluşan süperoksit anyonları, SOD enzimi ile hidrojen peroksite dönüştürülmektedir. $\text{Cu}^{+2}/\text{Fe}^{+2}$ ile katalize olan Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Burada ayrıca süperoksit anyonları, Fe^{+3} ’ün Fe^{+2} ’ye indirgenmesini katalize eder ve Fenton reaksiyonu sayesinde hidroksil oluşumuna katkıda bulunurlar (63).

2.6.2.1. Membranların Lipid Peroksidasyonu

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipit peroksidasyonuna neden olabilmektedir. Hücre zarlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler (64). Lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlamakta ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Hidroksil radikali, fosfolipaz A2'yi stimüle ederek araşidonik asit salınımına yol açmaktadır. Araşidonik asitten de bir hidrojen atomu çıkararak lipit peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Başlangıçta serbest radikaller, bir lipit karbon merkezli radikalden üretilmiş olan karbon zincirinden, hidrojen atomunu açığa çıkarmaktadır. Sonuçta karbon merkezli radikal oluşmaktadır. Bu lipit radikal, moleküler oksijen ile reaksiyona girer, linoleik asit peroksil radikali oluşmasını sağlar ve oksidasyon zincirini başlatabilir. Üretilen peroksil radikali, elektronları ve diğer duyarlı yağ asitlerini alarak lipit radikal ve lipit hidroperoksitleri oluşturur. Bunun yanında süperoksit lipit peroksidasyonunu bitirici etki de gösterebilir. Membran fosfolipitlerinin peroksidasyonu, permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal Ca^{+2} girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilmektedir. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir.

Peroksil radikali, poliansatüre yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehitler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedirler. Bu aldehitler arasında en iyi bilinenleri malonildialdehit (MDA) ve 4 hidroksi alkenal'dir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumu ile sonuçlanmaktadır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipit peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz

bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir (70,74).

2.6.2.2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Serbest radikallerin etkisi ile bu moleküllerin sülfühidril gruplarında hasar meydana gelebilmektedir. Protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedir (75,76).

2.6.2.3. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir (70). İnflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2^- buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunmasının oksidatif hasar yoluyla katarakt oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (70,77).

2.6.2.4. Oksidatif Stres ve DNA Lezyonları

Proteinler, lipitler ve karbonhidratlar gibi DNA da kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir. İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 10^3 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür (65). DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle sağlıklı bireylerde de çok düşük düzeylerde hasar saptanabilmektedir.

Antioksidan enzim düzeylerindeki azalma, DNA onarım mekanizmalarında defekt olması oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır. DNA'da tek ve çift dal kırıkları, kontrolsüz baz dizilimi, baz modifikasyonları, DNA-protein arasında çapraz bağlanma oksidatif hasarla olabilir (65,78,79). Serbest radikaller, DNA'da mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açabilirler. DNA'da oksidatif hasar oluşturan radikaller OH^- ve O_2^- radikalleridir. OH^- radikali, DNA'daki dört bazın herhangi birine saldırı yapabilirken, O_2^- dal kırığından ziyade, guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur (65,80).

DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içeren ve çeşitli kationları bağlama yeteneğine sahip büyük bir anyondur. Fe ve Cu iyonları; negatif yüklü DNA'ya sürekli bağlı oldukları gibi oksidatif stres altında hücre içinde bulunan proteinlerden serbestleşerek de DNA'ya bağlanabilmektedir. Metal iyonlarının bağlanmaları DNA molekülünü H_2O_2 'nin hedefi haline getirmektedir. Doğrudan DNA'da hasar yapmayan H_2O_2 membranı kolayca geçerek, nükleusta Fe-Cu iyonları ile reaksiyonlaşarak (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) reaktivitesi çok yüksek olan OH^- 'lerini oluşturarak DNA'da hasara neden olur. Dolayısıyla OH^- 'inin hücre içinde diffüz olarak nükleusa, DNA'ya geçme olasılıkları az olduğu halde reaksiyonlarla hasara neden olabilmektedir. Oluşan OH^- radikal temizleyicileri tarafından uzaklaştırılmamaktadır. Yine OH^- temizleyicilerinin oluşturduğu radikaller de DNA'ya hasar verebilmektedir. Doku kültür ortamının Fe^{+2} ve Cu^{+2} iyon konsantrasyonunun artırılması ile oksidatif DNA baz hasarının arttığı ve H_2O_2 'ye maruz bırakılan hücrelerde Cu^{+2} ve/veya Fe^{+2} şelatörlerinin kullanımının DNA'daki oksidatif hasarı önlediği belirtilmiştir (81).

Yine oksidatif stres hücrede, sitozolik Ca^{+2} iyon konsantrasyonunda büyük bir artışa neden olarak nükleustaki Ca bağımlı endonükleazları aktive etmekte ve DNA'nın fragmentasyonuna neden olmaktadır. (Nükleaz Aktivasyonu Hipotezi). Ca şelatörlerinin kullanımı ile DNA hasarının engellenebildiğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır (82).

DNA'da oksidatif hasar ile başlangıçta dal kırıkları oluşur. Tek dal kırıklarında, karşı daldaki bilgi doğru okunarak 'hasarlı dal onarıcı enzimlerle' onarılabilir. Bu yüzden çift dal kırıkları daha önemlidir (79).

Organizmada normal şartlarda oluşan düşük düzeylerde oksidatif DNA hasarı, DNA onarım enzimleri sayesinde minimal hata riski ile etkin bir şekilde onarılabilmektedir. Ancak DNA onarım enzimleri ve DNA polimerazın oksidatif stres altında hasarlanmaları doğru replikasyon ve transkripsiyon olasılığını azaltmaktadır. Onarım tamamlanıncaya kadar, hücreler bölünmelerini genellikle durdurarak kendilerini korumaktadırlar (65,82).

DNA'daki oksidatif hasar yüksek düzeylere ulaştığında hücre ölümü gerçekleşmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasar göstergesi olarak sıklıkla baz hasarları analizlenmiştir. Bakır iyonları DNA'da guanin-sitozin'den zengin bölgelerde yüksek oranda bulunduğu için oksidatif hasara en fazla maruz kalan baz 'guanin' dir. Bu nedenle en yaygın olarak ölçülen baz hasarı 8-hidroksideoksiguanozin'dir. 8-hidroksideoksiguanozin, oksidatif DNA baz hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (65,78,79,82).

2.6.3. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları

2.6.3.1 Antioksidan Sistemler

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizmaları bulunmaktadır (83,84). Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere "antioksidan" maddeler denilmektedir.

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ya da reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedirler. Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (70,73,83).

Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir.

Enzim olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar. Ekzojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, B12, B2, B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (65,70,83,85).

Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak ta sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal formasyonunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler. Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, beta karoten, ürik asit ve albümin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar. Lipit peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre zarında bulunmaktadır. Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır. Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler de bu grupta yer almaktadırlar.

2.6.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanan ve süperoksiti hidrojen peroksite çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müsküler distrofi, respiratuar distres sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD'nin ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (68).

Katalaz (CAT)

Katalaz peroksizomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksiti su ve oksijene ayrıştırmaktadır. Katalaz yapısında protoporfirin-IX, Fe (Hem) grubu içerir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (65,83).

Glutasyon Peroksidaz (GPx)

GPx, pek çok hücrede sitozollerde bulunan bir enzimdir. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Ancak kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementini

kullanır. Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutatyon, glutatyon redüktaz enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (70). Glutatyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (70). Yapılan çalışmalarda kord kanı glutatyon peroksidaz ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir (70,74).

Glutatyon-S-Transferazlar (GST)

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipit hidroperoksidlere karşı glutatyon-S-transferazlar “Selenyum” bağımsız aktivite göstermektedirler. Antioksidan aktivitelerine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadırlar (70,75).

Glutatyon Redüktaz (GR)

Glutatyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutatyon, okside glutatyonla dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyonla dönüştüren enzim glutatyon redüktazdır (70).

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir.

2.6.3.1.2. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri

Glutasyon (GSH)

Önemli bir intraselüler antioksidandır ve ekstraselüler mesafede çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. GSH'ya antioksidan özelliğini sisteinin tiyol grubu kazandırır. Glutasyon, OH^- , O_2^- , gibi reaktif oksijen türevlerinin temizleyicisidir. Serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. N-asetil sistein hücre membranını geçip hücre içinde sisteine dönüşerek GSH üretimini artırır (70).

Vitamin C (Askorbik Asit)

Çok güçlü bir indirgeyici ajan olan C vitamini süperoksit ve hidoksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. C vitamininin antioksidan etkisinin yanında pro-oksidan etkisi de söz konusudur (75,86).

Vitamin E (Tokoferol)

Alfa tokoferol yağda çözünen lipit zincirini kıran bir antioksidandır. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi membrandan zengin hücre kısımlarında vitamin E konsantrasyonu artmıştır. Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur, oluşan radikalleri temizler, lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Askorbik asit E vitaminin etkisini artırır. E vitamini ve GPx serbest radikal etkisine karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. E vitamini, sentezlerini engeller iken GPx, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır (85).

Vitamin A (Beta Karoten)

A vitamininin metabolik bir ön maddesi olan ve yağda çözünen bir antioksidan olan beta karoten son derece güçlü singlet oksijen temizleyicisidir. Serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyona girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu engeller (75,86).

Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı, bakır içeren ve taşıyan akut faz proteini seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın ferooksidaz aktivitesi göstererek demiri okside eder. Böylece Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe eder (63).

2.6.4. Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya ekzojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile m¼cadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. V¼cudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını s¼rd¼rebilmesinde kan ¼ok ¼nemlidir. ¼¼nk¼ kan antioksidanların v¼cudun t¼m b¼l¼mlerine taşınmasını ve dağıtımını ger¼ekleřtirmektedir (65).

Total antioksidan kapasiteye en b¼y¼k katkı plazmadaki antioksidan molek¼llerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ¼rik asit, E vitamini, C vitamini yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albumin, ¼rik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşurmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilir¼bin, glutasyon, flavinoidler, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran alb¼min, ¼rik asit ve askorbik asit seviyelerinin fazla olmasıdır (65,87).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim i¼inde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak ¼alıřmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme ¼rnek glutasyonun askorbatı, askorbatın da tokoferol¼n yeniden aktifleşmesini sağlaması g¼sterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. ¼rneęin yenidoğanda postnatal d¼nemde fizyolojik şartlarda plazmada ¼rik asit, C vitamini, ve s¼lf¼hidril grupları azalırken, bilir¼bin ve E vitamini d¼zeyleri artmaktadır. Total antioksidan kapasitenin ¼l¼m¼, antioksidanların tek tek ¼l¼m¼nden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu y¼zden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan ¼ok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ¼l¼m¼ yaygınlaşmaktadır (65,87).

2.7. Bipolar Bozukluk ve Serbest Radikaller

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin yeri ile ilgili Türkiye'deki merkezler de dahil 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.

Nöronlar yaşamak için oksidatif metabolizmaya gereksinim duyarlar. Ancak, bu sürecin bir sonucu olarak H_2O_2 ve oksiradikaller gibi reaktif bileşikler üretilir. Bu türevler DNA hasarı, membran lipitlerinin peroksidasyonu ve nöronal ölüme yol açabilmektedir. Depresyon, Şizofreni, Panik bozukluk, BB gibi psikiyatrik hastalıklarda ROS'un artmış olduğu gösterilmiştir (3,6,7,88-91). Bu hastalarda süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri ise azalmıştır. Örneğin, oksidanlar hücre zarı 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 (92). 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 (3).

Psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stresin dışında diğer bazı hücresel mekanizmaların ve genetik faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Beyin, yüksek metabolik hızı ve azalmış hücre rejenerasyon kapasitesi ile ROS'un olumsuz etkilerine diğer organlardan daha fazla maruz kalır (93)

Prabhakar ve ark. (94) yaptıkları bir çalışmada BB'ta katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzim düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Young ve ark. (95) BB'u bir metabolik hastalık olarak değerlendirmiş ve duygudurum düzenleyicilerle tedavinin enerji metabolizmasını arttırabileceğini ve oksidatif stresin bu sayede azaltılabileceğini göstermiştir. Özcan ve ark.(96) ise yaptıkları bir çalışmada duygudurum bozukluklarında katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim düzeylerinin düşük olduğunu ve oksidatif stres ile lipit peroksidasyon

son ürünlerinin bu hastalarda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Kapczinski ve ark. (97) bipolar hasta grubunda oksidatif stresin ve DNA hasarının artmış olduğunu göstermişlerdir. Frey ve ark. (98) bipolar hastası monozigotik ikizlerde antioksidan olan katalaz düzeyini düşük, DNA hasarını ise yüksek bulmuşlardır.

Bu araştırmaların 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.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran BB tanısı almış manik, depresif ve ötimik özellikli hasta grubunda total oksidan ve antioksidan düzeylerinin karşılaştırılmasını amaçlayan kesitsel bir vaka-kontrol araştırmasıdır.

Çalışmaya Ocak 2008-Ocak 2009 dönemleri arasında polikliniğimize başvuran 73 hasta alındı. Polikliniğimizde takipli hastalarda yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, kullandığı ilaçlar ve sigara içme öyküsü kayıt altına alındı.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri; DSM IV'e göre BB tanısı konulmuş olan manik, depresif ve ötimik özellikli hasta grubu ve herhangi bir psikiyatrik hastalığı veya öyküsü olmayan kontrol grubundan oluşmakta idi. Araştırmanın dışlama ölçütleri; başka psikiyatrik hastalığı olanlar, hipertansiyon, diyabet ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olanlar ve alkol, madde bağımlılığı olan ya da hikâyesi olanlardı.

Hastalardan total antioksidan kapasite, total oksidan seviye çalışılmak üzere heparinli tüplere 5 cc kan alındı. Yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna uyan 70 sağlıklı kişide aynı incelemeler gerçekleştirildi. Tüm katılımcılardan yazılı onay alındı.

Bipolar depresif hastalarda klinik durumu belirlemek amacıyla Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), bipolar manik hastalarda ise Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) kullanıldı.

3.1. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)

HDDÖ, depresyon ölçekleri içinde en yaygın kullanılanı olup, bir kez klinisyen tarafından tanı konulduktan sonra depresyonun şiddetini ölçmek ya da belirti örüntüsünü saptamak için kullanılan görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Hamilton tarafından 17 itemli olarak geliştirilen ölçeğe sonraki yıllarda bazı itemler eklenerek 21 ve 24 itemli ölçekler geliştirilmiştir. Depresif mizaç, intihar, iş ve aktivitelerde yitim, retardasyon, ajitasyon, gastrointestinal belirtiler, genel somatik belirtiler, hipokondriak belirtiler, içgörü, iştah ve kilo kaybı, uykusuzluk ve anksiyete gibi alt gruplar bulunmaktadır. HDDÖ'de 0-2 arası üçlü ve 0-4 arası beşli Likert tipi puanlandırma şekilleri kullanılmaktadır. HDDÖ'e göre toplam skor puanlaması: 0-7 depresyon yok, 8-12 hafif düzeyde depresyon, 13-17 orta düzeyde depresyon, 18-29 majör depresyon, 30-52 ağır majör depresyon seklindedir (99). HDDÖ depresyonlu hastaların depresyon düzeyini ölçmede sıklıkla kullanılan, ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (100) tarafından yapılmış bir ölçektir.

3.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. Young ve ark. (101) tarafından geliştirilen bu ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji

artışı, cinsel ilgi, uyku, iritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü gibi alt gruplar bulunmaktadır. Bu maddelerin yedisi beşli Likert tipinde, diğer dördü dokuzlu Likert tipinde sağlamaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları (102) tarafından yapılmış bir ölçektir.

3.3. Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümler

Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alındı. Kanlar heparinli tüplere aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm'de beş dakika santifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan plazmalar Total Antioksidan Kapasite (TAK) ve Total Oksidan Seviye (TOS) çalışılmak üzere -80 C° 'de saklandı.

3.3.1. Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (103).

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

Reaktif 2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu ($\text{pH}=1.8$) içerisinde karıştırılarak hazırlandı.

Prensip: Fe^{+2} –o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH^- radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek 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 (103). **Birim;** µmol Trolox Eqv./L

3.3.2. Total Oksidan Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (104).

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 volümde 250 M Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

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

Prensip : Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (104). **Birim;** µmol H₂O₂ Eqv. / L

3.3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidatif Stress (TOS) / Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (103,104,105). **Birim;** AU

3.4. Yapılan İstatistiksel Analizler

SPSS 11.5 kullanılarak İstatistiksel analizler yapıldı. İstatistiksel analiz olarak Student's T testi, Man-Whitney-U testi, Chi-square, Pearson's korelasyon testleri kullanıldı. $P < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve Klinik Veriler

Çalışma grubu 73 kişilik hasta ve aynı sayıda F grubundan oluşmaktaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması 32.8 ± 8.5 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 30.2 ± 7.6 idi ($P=0.055$). Hasta grubunda E/K oranı 41/32 iken kontrol grubunda 39/34 idi. 73 kişilik hasta grubunda 37 kişi (%50.6) sigara kullanırken kontrol grubunda 36 kişi (%49.4) kullanıyordu. Hasta ve kontrol grubunda BMI değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P=0.069$). Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo I. Bipolar Bozukluk Hastaları ve Kontrol Grubunun Yaş, Cinsiyet ve BMI Değerleri Dağılımı

	Bipolar Hastalar (n:73)	Kontrol (n:73)	İstatistiksel Analiz
Yaş (Yıl)*	32.8 ± 8.5 ^a	30.2 ± 7,6 ^a	P=0,055
Cinsiyet (E/K)**	41/32	39/34	P=0,434
BMI (kg/m ²)***	27.9 ± 5.1 ^a	26.6 ± 3,4 ^a	P=0,069
Sigara (evet/hayır)	37/36	36/37	P=0.500

^aOrtalama±SS olarak verilmiştir.*Mann-Whitney U, **Chi-square testi, ***Student testi kullanıldı.

Hasta grubunda 73 kişiden 27'si (%36.9) ötimik, 22'si (%30.1) manik, 24'ü (%32.8) depresif özellikte idi. 3 hastalık grubu arasında hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, yatış sayısı, halen ilaç kullanımı ve aile öyküsü açısından anlamlı fark yoktu. Hasta gruplarının halen yatışlı olması açısından manik grupta anlamlı bir yükseklik saptandı (p=0.151). Hastaların klinik özellikleri ile ilgili veriler tablo 2'de verilmiştir.

Tablo II. Bipolar Bozukluk Hastalarının Klinik Özellikleri

<u>Bipolar Hastalar (n=73)</u>				
	Ötimik (n=27)	Manik (n=22)	Depresif(n=24)	P değeri
Hastalık başlama yaşı	24.8 ± 6.6	25.4 ± 9.1	24.8 ± 8.1	P=0.950
Hastalık Süresi (yıl)	7.3 ± 4.2	6.6 ± 5.3	9.5 ± 6.2	P=0,151
Halen yatışlı mı?(evet)	1 (%3.7)	7 (%31.8)	1 (%4.1)	P=0,004
Eski yatış var mı? (evet)	16 (%59)	15 (%68)	18 (%75)	P=0.486
Yatış Sayısı	2.6 ± 1.7	2.0 ± 1.1	2.9 ± 2.8	P=0.462
İlaç kullanıyor mu?(evet)	26 (%96.2)	22 (%100)	22 (%95.6)	P= 0.558
Aile öyküsü (var)	10 (%37)	9 (%40.9)	11 (%45.8)	P= 0.816

Kontrol ve hasta grupları arasında oksidatif ölçüm değerleri tablo 3’de verilmiştir. Her 3 grupta da kontrol grubuna göre TAS düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Hasta gruplarında TOS ve OSİ düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca hasta grupları da kendi aralarında karşılaştırıldığında oksidatif stresin manik grupta diğer 2 gruptan, depresif grupta da ötimik gruptan anlamlı derecede yüksek bulunduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Tablo III . Hasta ve Kontrol Gruplarının Oksidatif Verilerinin Karşılaştırılması

Bipolar Hastalar (n=73)					
	Ötimik (n=27)	Manik (n=22)	Depresif(n=24)	Kontrol	p değeri
TAS	0.85 ± 0.14	0.80 ± 0.12	0.77 ± 0.16	1.11 ± 0.35 ^{c,e,f}	<0.001
TOS	9.14 ± 1.48	12.46 ± 3.27 ^a	14.32 ± 5.79 ^b	7.72 ± 2.99 ^{e,f}	<0.001
OSİ	10.96 ± 2.47	15.72 ± 3.84 ^a	18.25 ± 5.99 ^{b,d}	7.63 ± 4.16 ^{c,e,f}	<0.001

a- Ötimik ile manik grup arasında anlamlı fark vardır.

b- Ötimik ile depresif grup arasında anlamlı fark vardır.

c- Ötimik ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardır.

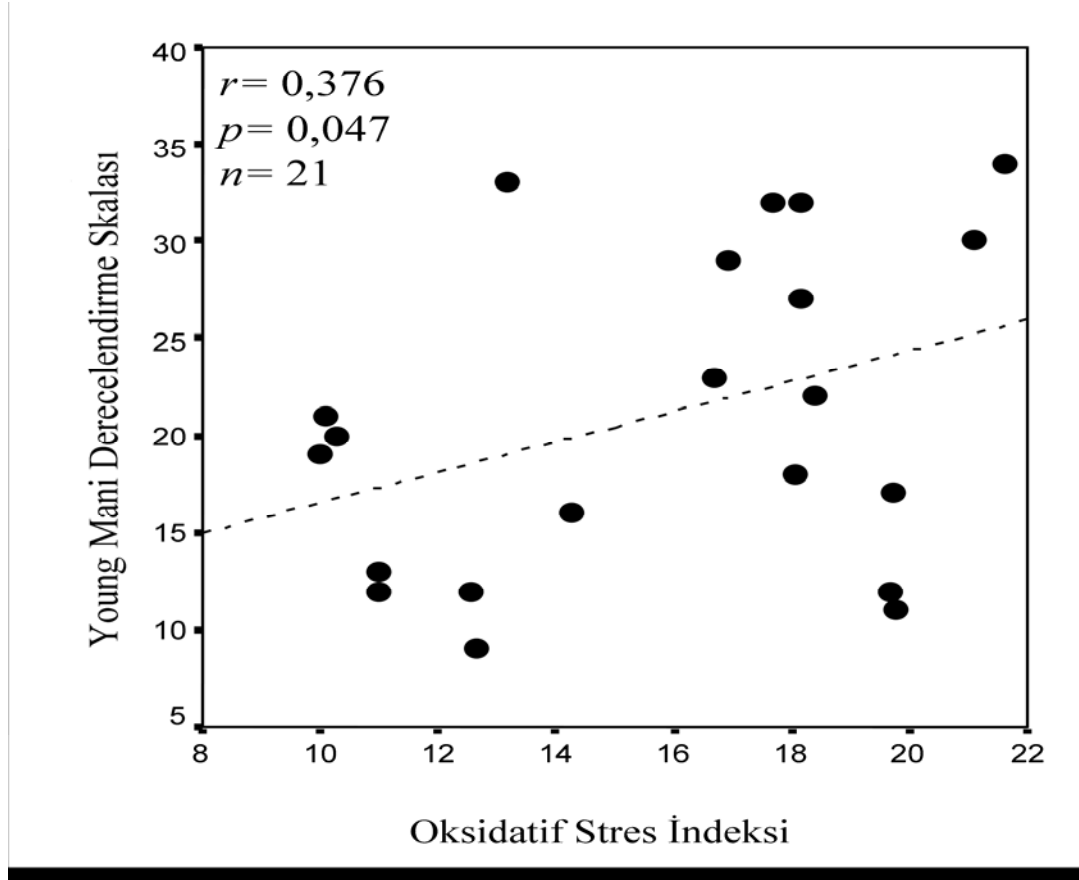
d- Manik ile depresif grup arasında anlamlı fark vardır.

e- Manik ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardır.

f- Depresif ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardır.

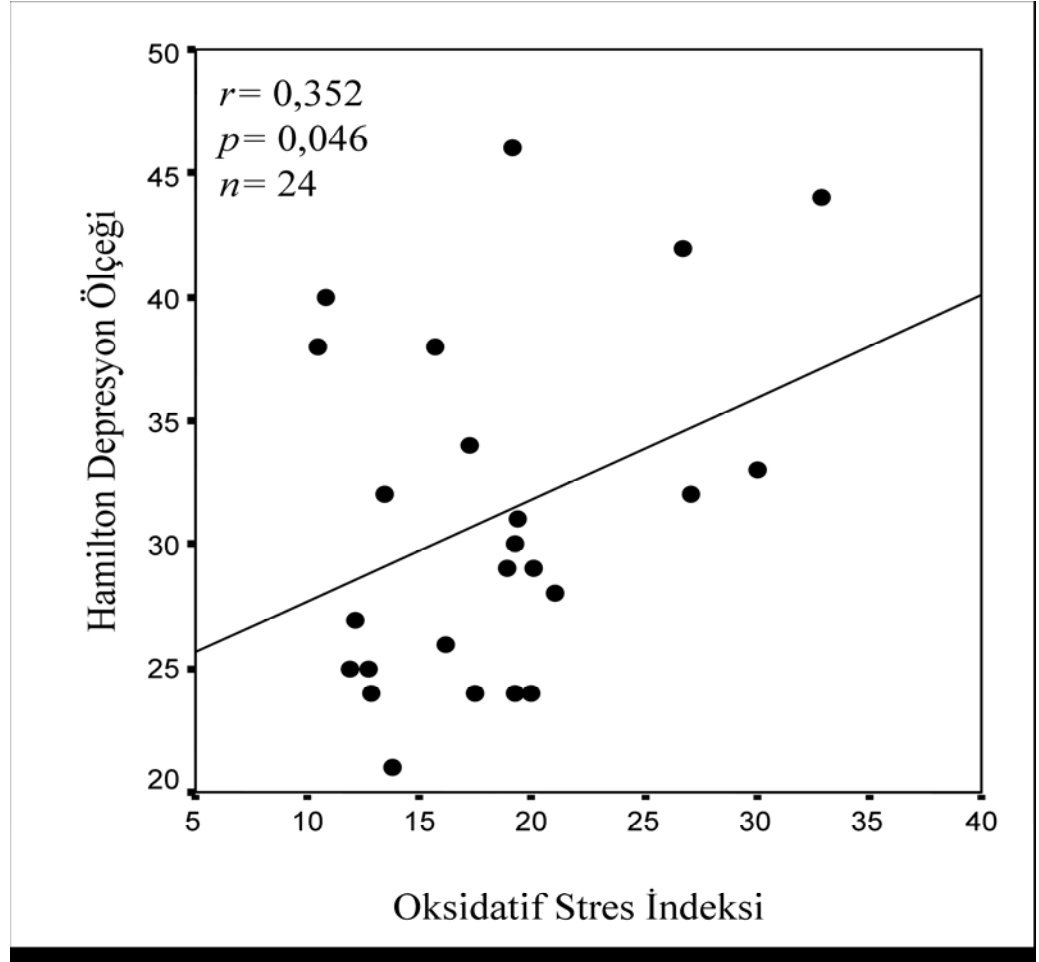
Ayrıca manik grupta kullanılan YMDS skoru ile oksidatif stres arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Buna ait veriler şekil 1’de gösterilmektedir.

Şekil I. YMDS Skoru ile Oksidatif Stres Arasında Korelasyon Grafiği



Depresif hasta grubunda kullanılan HDDÖ skoru ile oksidatif stres arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Buna ait veriler şekil 2’de gösterilmiştir.

Şekil II. HDDÖ Skoru ile Oksidatif Stres Arasında Korelasyon Grafiği



5. TARTIŞMA

5.1. Klinik Veriler

73 kişilik hasta grubunda cinsiyet dağılımına bakıldığında daha fazla erkek cinsiyet görülmesine rağmen cinsiyetler arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu çalışmada erkek cinsiyetin daha fazla görülmesi literatür bilgisinden farklılık göstermektedir (106). Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında hasta grubunda sigara içme oranında istatistiksel olarak anlamlı

olmayan bir yükseklik tespit edilmiştir. Corvin ve ark. (107) yaptıkları bir çalışmada ise psikotik özellikli bipolar hastalarda sigara içme oranını anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Hasta alt grupları açısından değerlendirildiğinde ise manik hasta grubunda halen yatışlı olma oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu da zaten hastalığın kontrol altına alınabilmesi için beklenen bir sonuçtur.

5.2. Oksidatif Veriler

Araştırmanın en önemli bulgularından biri BB hastalarında kontrol grubuna göre oksidatif stres oranının daha yüksek bulunmasıdır.

Psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stresin arttığına dair birçok çalışma mevcuttur. Yakın dönemde Bulut ve ark. (108,109) yaptıkları bir çalışmada erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite hastalarında nitrik oksit (NO) ve malonildialdehit (MDA) düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Taş ve ark. (110) yaptıkları bir çalışmada yıkıcı davranış bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde NO düzeyini düşük bulmuşlardır. Herken ve ark. (88,89) yaptıkları çalışmalarda panik bozukluk ve depresyon hastalarında NO düzeyini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Şizofreni hastaları üzerinde yapılmış diğer bir çalışmada NO ve adrenomedüllin düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (111). Bir başka çalışmada NO metaboliti olan nitrit yine şizofreni hastalarında daha yüksek bulunmuştur (90). Derin ve arkadaşları (112) şizofrenide bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın yüksek olduğunu bulmuşlardır. Savaş ve ark. (113) yaptıkları bir çalışmada manik dönemdeki BB hastalarında NO düzeyini yüksek bulmuşlardır. Yakın dönemde yapılan diğer çalışmalarda da BB'un ötimik, manik ve depresif dönemlerinde de NO düzeyi yüksek bulunmuştur (3,6,7). BB ve oksidanlarla ilgili literatürdeki çalışmaların manik hasta grubunda yapıldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise manik, depresif ve ötimik alt gruplarda kontrol grubuna kıyasla TOS düzeyi yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca alt gruplar kendi aralarında mukayese edildiğinde manik grupta her gruba göre, depresif grupta da ötimik gruba göre TOS

düzeıı yüksek bulunmuştur. Bu bulgu literatür bilgileri ile uyumludur. Çalışmamızda ayrıca manik grupta kullanılan YMDS skoru ile TOS düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Yine depresif gruptaki HDDÖ skoru ile TOS düzeyi arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular BB alt gruplarında hastalığın şiddeti arttıkça oksidatif stresin artacağına işaret etmektedir.

Psikiyatrik bozukluklar ile oksidatif stres arasındaki ilişki henüz tam olarak net değildir. Psikiyatrik bozukluk nedeniyle mi oksidatif stresin arttığı yoksa oksidatif stres artarlarda mı psikiyatrik bozukluk geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Fakat yapılan çalışmalarda ötimik hasta grubunda bile oksidatif stresin artmış olması oksidanların artışının psikiyatrik bozukluk gelişimine sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Yapmış olduğumuz çalışmada total antioksidan düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Psikiyatrik hastalıklarda bakılan antioksidan düzeylerinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada bir antioksidan olan süperoksit dismutaz (SOD) düzeyinin ilaçsız dönemde arttığı tedavi ile azaldığı saptanmıştır (114,115). Bulut ve ark. (108) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu hastalarında yaptıkları bir çalışmada SOD düzeyini düşük bulmuşlardır. Panik bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk hastalarında yapılan iki çalışmada da SOD düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (92,116). Yine Kuloğlu ve ark. (117) yaptıkları bir çalışmada BB ve şizofreni hastalarında SOD düzeyini yüksek bulmuşlardır. Savaş ve ark. yaptıkları bir çalışmada depresif dönemde SOD'un azalmış olduğunu, manik ve ötimik dönemde ise reaktif olarak arttığı göstermişlerdir (3,6,7). Bazı psikiyatrik bozukluklarda gösterilen antioksidan artışları reaktif bir artış olarak yorumlanmıştır. Zira bizim çalışmamızda olağan şekilde total antioksidan düzeyleri BB'un her 3 alt grubunda da düşük bulunmuştur. Literatürde antioksidan seviyelerin manik dönemdeki değişiklikleri gösterilmiş iken depresif ve ötimik dönemle ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

Çalışmamızın diğer bir bulgusu ise artmış OSİ düzeyleridir. OSİ, TOS'un TAS'a bölünmesiyle elde edilen bir indekstir ve oksidatif stresi değerlendirmek amaçlı kullanılır (118). OSİ ile oksidan/antioksidan dengesi her iki yönlü değerlendirilebilir. Kontrol grubuna göre hasta grubunda OSİ düzeyinin artması oksidan antioksidan dengesinin oksidanlar lehine değiştiiğinin göstergesidir. BB'ta belirgin bir şekilde artmış oksidatif stres söz konusudur. Bununla birlikte oksidatif stresi dengeleyecek olan

antioksidan kapasite de hasta grubunda düşük bulunmuştur. Buna bağılı olarak antioksidan seviyedeki azalmanın sebep mi yoksa sonuç mu olduğu net değıldir. Yapılan bir çok çalışmalarda antioksidanlarla ilgili farklı sonuçlar alınmasına rağmen ortak olarak çalışmaların hemen hemen tamamında psikiyatrik hastalıklarda oksidan seviye yüksek bulunmuştur (119,120). Bu çalışmada OSİ ile ilgili elde ettiğimiz sonuç eski çalışmalarla örtüşmektedir.

Çalışmamızda tedavi seçeneklerinin oksidatif denge ile ilişkisinin kurulmamış olması çalışmayı sınırlandırıcı bir özelliktir. Fakat BB'un alt gruplarının tek tek kontrol grubuyla kıyaslanması çalışmanın önemli bir özelliğidir. Ayrıca manik ve depresif grupta hastalığın şiddeti arttıkça oksidatif stresin arttığı da gösterilmiştir.

Sonuç olarak BB'ta hem oksidan seviyede artış hem de antioksidan seviyede azalma birlikte gösterilmiştir. Oksidan seviyenin artmış olması diğer psikiyatrik hastalıklarla benzerlik göstermektedir. Antioksidan seviyedeki azalma ise bize göre psikiyatrik hastalıklarda ya hazırlayıcı bir faktör ya da bir sonuç gibi gözükmemektedir. Ama sonuç olarak oksidan antioksidan dengesi oksidan lehine bozulmuştur. Bu oksidatif stres de hücrel ve işlevsel düzeyde bazı değışik bozukluklara yol açarak psikiyatrik hastalıklarda önemli rol oynar.

6. SONUÇ

Kliniğimizde yapılan bu çalışmanın sonucunda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

1. BB'ta total oksidan seviye artmıştır.
2. BB'ta total antioksidan seviye azalmıştır.
3. BB'ta oksidatif stres artmıştır.
4. Manik grupta YMDS skoru arttıkça total oksidan seviye artmıştır.
5. Depresif grupta HDDÖ skoru arttıkça total oksidan seviye artmıştır.
6. Manik grupta depresif ve ötimik gruba göre, depresif grupta da ötimik gruba göre total oksidan seviye yüksek bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Özen, ME.: İkiuçlu bozuklukta triptofan hidroksilaz geni polimorfizmi: Bir ön çalışma. Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2004.
2. Hamer, AM.: Metabolic considerations in psychiatric disorders. *Psychiatric Times* 2004.
3. 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.
4. Hoekstra R, Fekkes D, Pepplinkhuizen L, Loonen AJ, Tuinier S, Verhoeven WM. Nitric oxide and neopterin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2006;54:75–81.
5. 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.
6. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E et. al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7:51–55.
7. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. Probable Oxidative Imbalance in Bipolar Depression: The Course Of Nitric Oxide And Superoxide Dismutase During The Treatment Of Depressive Episode. *J Affect Disord*. 2008;107:89-94.
8. Isık, E. Duygu Durumu Bozuklukları, Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. iç: Isık E, editör. *Bipolar Bozukluklar*. İstanbul: Görsel Sanatlar Matbaası;2003.s.467- 509.
9. Köknel Ö. Duygu Durum Bozukluklarının Tarihçesi. *Duygu durum Bozuklukları*. 2000;1:5- 11.
10. Andreasen, NC. *Cesur Yeni Beyin*. (Çev. Dogan YB) İstanbul: Okuyan Us Yayınları;2003

11. 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 – Stipek M, Wells JE, V Vickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*.1996;276:293- 299.
12. Bebbington P, Ramana R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Sos Psychiatry Psychiatr Epidemiology*.1995;30:279-292.
13. Akiskal HS, Bourgeois ML, Jules Angst, Post R, Moller H, Hirshfeld R. Reevaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2000;59(1):5-30.
14. Kruger S, Cooke RG, Hasey GM, Jorna T, Persad E. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in bipolar disorder. *J Affect Disord*.1995;17(34):117-120.
15. Tohen M, Tsuang MT, Goodwin OC. Prediction of outcome in mania by moodcongruent or mood- incongruent psychotic features. *Am J Psychiatry*.1992;149(11):1580-1584.
16. Lish JD, Dime –Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic- Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*.1994;31(4):281- 294.
17. Kaplan H, Saddock B, Grebb J (1994) *Synopsis of Psychiatry*. Seventh Edition, New York, s.516-523.
18. McInnis MG: Recent advances in the genetics of bipolar disorder *psychiatric annals*. 27: 482-488, 1997.
19. Mendlewicz J: Genetic linkage in bipolar illness. *Am j. Psychiatry*. Apr;142(4):520,1987.
20. Öztürk MO, *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 10. Basım , Ankara: 2004.
21. Sobczak S, Honig A, Riedel WJ: Cauter tryptophan depletion in bipolar disorders. *Acta neuropsychiatrica* 2000: 12(3), 69-72.
- 22 . Yumru M, Savas HA ve ark. Atypical antipsychotic related metabolic syndrome in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders* 2007; 98:247-252.
23. Coryell W, Keller M, Lavori P, Endicott J. Affective syndromes, psychotic features, and prognosis. II. Mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:658–62.

24. 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.
25. Pope HG Jr, Lipinski JF Jr. Diagnosis in schizophrenia and manicdepressive illness. A reassessment of the specificity of “schizophrenic” symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:811-828.
26. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness.* New York, NY: Oxford University Press, 1990
27. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* Washington DC, American Psychiatric Association. 1994;151–189.
28. Yüksel N. *Psikofarmakoloji,* 2. baskı, Çizgi Tıp Yayınevi, s:150-157, 313-315 Ankara. 2003.
29. Kaplan& Sadock *Klinik Psikiyatri Türkçe, Çeviri editörü: Hamdullah Aydın, Ali Bozkurt* 2005;1559.
30. Shaldubina A, Agam G, Belmaker RH: The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25:855-866.
31. Turan T, Esel E, Tokgöz B, Aslan S, Sofuoglu S, Utas C, Kelestimur F. Effects of short- and long-term lithium treatment on kidney functioning in patients with bipolar mood disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26:561-565.
32. Bowden CL, Janicak PG; Orsulak P,et al: Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153:765-77.
33. Zarate CA Jr, Tohen M; Narendran R,et al: The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiology study. *J Clin psychiatry* 2000; 60:232-236.
34. Tohen M, Sanger TM; Mc Elroy SL, et al: Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 156:702-790,1999.
35. Bülbül F, Savaş E, Savaş HA, Selek S, Kaya C. İkiuçlu ve Tekuçlu Bozuklukta Lamotrijin Kullanımı: Geriye Yönelik Bir Çalışma. *Türkiye’de Psikiyatri.* 2005;7:88–90.

36. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G. A randomized, placebocontrolled 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.
37. Moreno RA, Moreno DH, Soares MB, Ratzke R. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of Bipolar Disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26:37–43.
38. Baldassano CF, Ballas CA, O’Reardon JP. Rethinking the treatment paradigm for bipolar depression: the importance of long-term management. *CNS Spectr*. 2004;9:11–18.
39. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Past R, Whybrow PC, Gyulai L et al. Multisite data reanalysis of the validity rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM–IV. *Am J Psychiatry*. 1994;151:506–515.
40. Yumru M, Savas HA, Kokaçya H, Vırt O. Şizofreni tedavisinde uzun etkili risperidon: Geriye dönük bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2007;17:119–123.
41. Savas HA, Yumru M, Ozen ME. Use of long acting risperidone in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:530–531.
42. 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.
43. Yumru M, Savas HA, Kurt E, Kaya MC, Selek S, Savaş E et al. Atypical Antipsychotics Related Metabolic Syndrome In Bipolar Patients. *J Affect Disord*. 2007;98:247–252.
44. Gergerlioglu S, Savas HA, Celik A, Savas E, Yumru M, Tarakcioglu M et al. Atypical Antipsychotic Usage Related Higher Serum Leptin Levels and Disabled Lipid Profiles in Euthymic Bipolar Patients. *Neuropsychobiology*. 2006;53:108–112.
45. Yumru M, Savas HA, Selek S, Savas E. Acute Dystonia After An Initial Dose Of Ziprasidone: A Case Report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:745–747.
46. 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.

47. Beasley CM, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:111-123.
48. Nemeroff CB. Dosing of the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl.10):45-49.
49. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2002;63:856- 865.
50. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, Mc Evoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003;160:290-296.
51. Kearns A, Goff DC, Hayden D, et al: Risperidone associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 6:425-429,2000.
52. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L: Gonadal axis hormones in male schizophrenic patients during treatment with haloperidol and after switch to risperidone. *Psychopharmacology (Berl)* 143:270-272,1999.
53. 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: 1130–1138.
54. Vahip S. İkiuçlu Duygudurum Bozukluğunda Depresif Epizod Sağaltımı. *Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi*. 2000; 8: 13–19.
55. Vahip S. Araştırmalardan Klinik Uygulamaya Bipolar Depresyon Tedavisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 1999; 9: 213–221.
56. Kul Müslüm, Kılıncaşlan A, Yumru M, Kandemir H, Adaletli H, Ceylan M. Escitalopram induced mania in children. *J Child and Adolescent Psychopharmacology*. Baskıda.
57. 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.

58. 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.
59. Vırt O, Ayar D, Savaş HA, Yumru M, Selek S. Patients' and their relatives' attitudes towards electroconvulsive therapy in bipolar disorder. J ECT. 2007;23(4):255-259.
60. Vahip I, Kocadere M. İkiuçlu bozuklukta sağaltıma uyum sorunları ve psikososyal girişimler. Psikiyatri, Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi. 2000;8:36–43.
61. Altındag A, Yanik M, Nebioglu M. Isr J Psychiatry Relat Sci. The comorbidity of anxiety disorders in bipolar I patients: prevalence and clinical correlates. 2006;43(1):5-10
62. Abdurrahman Altındag ; Medaim Yanik ; Melike Nebioglu. Comorbid personality disorders in subjects with bipolar I disorder. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, Issue 1 March 2006 , pages 33 - 37
63. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T, Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi 1997; 3-4:92-95.
64. Baykal Y, Gök F, Erikçi S. Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. Sendrom 2002; 14(1):94-100.
65. Minnet C. Çocukluk çağında B12 vitanin eksikliğinin oksidan antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, 2006.
66. Bayir H, Kagan VE, Tyurina YY et al. Assesment of antioxidant reserves and oxidative stres in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. Pediatric Research 2002; 51:571-578.
67. Cirak B, İnci S, Palaoğlu S et al. Lipit peroxidation in cerebral tumors. Clinica Chimica Acta 2003; 327; 103-107.
68. Kılınç K, Kılınç A, Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2002;33:110-118.

69. Jensen SJK, Oxidative stres and free radicals. Journal of Molecular Structure. 2003;666:387-392.
70. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya;Mimoza yayınları, 1995.s 42-45.
71. Yamamoto Y. Role of active oxygen species ant antioxidants in photoaging. Journal of Dermatological Science 2001; 27:1-4
72. Stadtman ER. Metal ion catalyzed oxidation of proteins : biochemical mechanism and biolog\$ical consequences. Free Radic Biol Med 1990;9:315-325.
73. Yiğit A, Yurdakök M, yenidoğanlarda serbest radikallere bağı hastalıklar. Çocuk Sağığı ve Hastalıkları Dergisi 1997;39:749-765.
74. McCord JM. Human disease , free radicals and oxidant/antioxidant balance. Clinical Biochemistry 1993;26:351-357.
75. Çelik H. Malarya hastalarında oksidatif stres ve mononükleer lenfosit DNA hasarının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, 2005.
76. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stres in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stres Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:341-357.
77. Bowry VW, Mohr D, Cleary J et al. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in obiquinol-10-free human low density lipoprotein. J Biol Chem 1995; 270:5796. 5663.
78. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. Faseb J, 2003. 17: 1195-1214.
79. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. BioEssays, 2004. 26: 533-542.
80. Cadet J, Douki T, Gasparutto D, Ravanat J-L. Oxidative damage to DNA: Formation, measurement and biochemical features. Mutat Res, 2003. 531: 5-23.

81. Zastawny TH, Altman SA, Randers-Eichhom L, Madurawe R, Lumpkin JA, Dizdaroglu M, Rao G. DNA base modifications and membrane damage in cultured mammalian cells treated with iron ions. *Free Rad Biol Med*, 1995. 18: 1013-1022.
82. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters*, 1991. 281: 9-19.
83. Scandalios JG. The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences*, 2002. 27: 483- 486.
84. Yesilkaya A, Altinayak R and Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharm.* , 2000. 35:17-20.
85. Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan*, 2005. 74:10-13.
86. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr* 1989;119:109-111.
87. Romay C, Pascual C and Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res*,, 1996. 29: 175-183.
88. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res*. 2007;38:247–252.
89. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME et al. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21:53–59.
90. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H et al. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology*. 2003;47:61–65.

91. Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurlu F, Sivasli E et al. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta*. 2003;331:111–117.
92. 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.
93. Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000;2:180-190.
94. Prabhakar K. Ranjekar, Ashwini Hinge, Mahabaleshwar V. Hegde, Madhav Ghate, Anvita Kale, Sandhya Sitasawad, Ulhas V. Wagh, Vijay B. Debsikdar, Sahebarao P. Mahadik . Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Research* 121 (2003) 109–122.
95. L. Trevor Young, MD, PhD. Is bipolar disorder a mitochondrial disease?. *J Psychiatry Neurosci* 2007;32(3):160-171.
96. M. Erkan Ozcan, Mukaddes Gulec, Elif Ozerol, Ruhcan Polat and Omer Akyol. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *International Clinical Psychopharmacology* 2004, 19:89–95.
97. Kapczinski F, Frey BN, Andreazza AC, Kaver-Sant’Anna M, Cunha AB, Post RM. Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes. *Rev Bras Psiquiatr* 2008, 30; 243-245.
98. Benício N. Frey, Ana C. Andreazza, Maurício Kunz, Fabiano A. Gomes, João Quevedo, Mirian Salvador, Carlos Alberto Gonçalves and Flávio Kapczinski. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: A twin-case report. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 31, Issue 1, 30 January 2007, Pages 283-285
99. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1960;23:56-62.
100. Akdemir A, Önsel S, Dag _ . Hamilton Depresyon Derecelendirme ölçeğinin geçerliği, güvenilirliği ve klinik kullanımı. *3P Dergisi*.1996; 4:251-259.

101. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity, and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-435.
102. Karadag F, Oral ET, Aran Yalçın F. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye’ de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001;13:107-114.
103. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J. Clinical Biochemistry*, 2004. 37:112-119.
104. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry*. 2005. 47:119-129.
105. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *J. Mutation Research* 2005; 583: 49–54.
106. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22:517–534.
107. Corvin A, O’Mahony E, O’Regan M, Comerford C, O’Connell R, Craddock N. Cigarette smoking and psychotic symptoms in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2001;179:35-38.
108. Bulut M, Gergerlioglu HS, Savas HA, Selek S, Yilmaz HR. Erişkin Dikkat Eksikliği /Hiperaktivite Bozukluğu’nda oksidatif Stresin Rolü. 10. Gazi Psikiyatri Günleri, G. Magosa, Kıbrıs. 9–12 Nisan 2006.
109. Bulut M, Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Yilmaz HR et al. Malondialdehyde levels in adult attention deficit /hyperactivity disorder. *J Psych Neurosci*. 2007. Baskıda.
110. Varol Tas F, Guvenir T, Tas G, Cakaloz B, Ormen M. Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. *Neuropsychobiology*. 2006;53:176–180.
111. Zoroglu SS, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Savas HA et al. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. *J Psych Research*. 2002;36:309–315-366
112. 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.

113. 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.
114. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1998; 32: 385–391.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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: 635–639.
119. 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: 283–285.
120. 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: 33–36.

8.EKLER

8.1. EK 1

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok
1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kend.ne güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok
1. Kendini enerjik hissetme
2. Canlılık; jestlerde artış
3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk
4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılmayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok
1. Hafif ya da olası artış
2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması
3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden belirtmesi
4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor
1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkâr ediyor

5) İritabilite

0. Yok
2. Kendisi arttığını belirtiyor
4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok
2. Kendini konuşkan hissediyor
4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve lâf kalabalığı
6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma
8. Basınçlı; durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok
1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış
2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması
3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali
4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal
2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, plânlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

-
-
6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
 8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın
2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor
4. Tehdide varacak derecede talepkâr
6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağılıyor; görüşmeyi sürdürmek güç
8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım
1. Hafif derecede dağınıklık
2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor
 1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
 2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
 3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı reddediyor
 4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkâr ediyor
-
-

8.2. EK 2

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

Hastanın adı - soyadı : _____

Test tarihi (gün-ay-yıl) : _____

Testi uygulayan hekim : _____

1. DEPRESİF DUYGUDURUM (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

- 0= Yok.
1= Sadece soruları yanıtlarken anlaşıyor.
2= Hasta bu durumları daha açık şekilde söylüyor.
3= Depresyonun sözel olmayan belirtilerini açıkça gösteriyor (postür, yüz ifadesi, ses, ağlama).
4= Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, sözel ve sözel olmayan yolla açıkça belirtiyor.

2. SUÇLULUK DUYGUSU

- 0= Yok.
1= Kendini suçlu bularak, insanları üzdüğünü hissediyor.
2= Geçmişteki hatalar veya günahlara ilişkin suçluluk düşünceleri var.
3= O anki hastalığını bir ceza olarak kabul ediyor, suçluluk sanrıları var.
4= Suçlayıcı veya itham edici sesler duyuyor ve/veya tehdit edici görsel varsanımlar görüyor.

3. İNTİHAR

- 0= Yok.
1= Hayatın yaşamaya değmeyeceğini hissediyor.
2= Ölmüş olmayı arzuluyor veya kendisi için olası her türlü ölümü düşünüyor.
3= İntihar düşünceleri veya davranışı var.
4= İntihar girişimi (herhangi bir ciddi girişim 4 puan olarak değerlendirilir).

4. UYKUYA DALMA GÜÇLÜĞÜ ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Uykuya dalmada herhangi bir güçlük çekmiyor.
1= Son üç gecedен en az birinde uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.
2= Son üç gecedен üçünde de uykuya dalmadan önce, yarım saatten daha uzun süreyi yatakta geçiriyor.

5. GECE YARISI UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
1= Son üç gecedен en az birinde, gece boyunca huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınıyor.
2= Her gece uyanıyor (tuvalet gereksinimi dışında her yataktan kalkış 2 puan olarak değerlendirilir).

6. SABAH ERKEN UYANMA ŞEKLİNDE UYKUSUZLUK

- 0= Yok.
1= Sabahın erken saatlerinde uyanıyor, fakat tekrar uyuyor.
2= Yataktan kalktıktan sonra tekrar uyuyamıyor.

7. İŞ VE AKTİVİTELER

- 0= Sorun yok.
1= Aktiviteleriyle, işiyle ya da hobileriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
2= Aktivite, hobiler veya işe duyulan ilginin kaybolması - hasta bunu doğrudan kendi söyler veya dolaylı olarak kayıtsızlık ve kararsızlığı ile gösterir.
3= Aktivitelere ayrılan zamanda veya üretkenlikte azalma. Hastane değerlendirmesinde, eğer hasta en az üç saatini aktivitelere (hastane işi veya hobileri) ayırmıyorsa 3 puan verir.
4= O anki hastalığı nedeniyle çalışmayı bırakmış. Hastanede, hasta servis işleri dışında hiçbir aktiviteye katılmıyorsa veya yardım almadan servis işlerini yapamıyorsa, 4 puan ile değerlendirilir.

8. RETARDASYON

(Düşünme ve konuşmada yavaşlama; konsantrasyonun bozulması; motor aktivitenin azalması).

- 0= Normal konuşma ve düşünme.
1= Görüşme sırasında hafif retardasyon gözleniyor.
2= Görüşme sırasında açıkça retardasyon gözleniyor.
3= Görüşme yapmakta güçlük çekiyor.
4= Tam stupor.

9. AJİTASYON

- 0= Yok.
1= Şüpheli veya hafif ajitasyon.
2= Eller, saçlar vb. ile oynama.
3= Ayakta dolaşma, sakin oturamama.
4= Ellerini ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak yeme.

10. PSİŞİK ANKSİYETE

- 0= Yok.
1= Subjektif gerilim ve irritabilite.
2= Küçük şeylerden kaygı duyma.
3= Yüzde veya konuşmada belirgin endişe ifadesi.
4= Yaşamını belirgin olarak etkileyen sıkıntı ve korkularını anlatıyor.

11. SOMATİK ANKSİYETE

(Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik belirtiler:

- Gastrointestinal - ağz kuruluğu, gaz çıkarma, hazımsızlık, diyare, kramplar, geğirme
- Kardiyovasküler - palpasyonlar, baş ağrıları
- Solunumla ilgili - hiperventilasyon, iç çekme
- Sık idrara çıkma
- Terleme.)

- 0= Yok. 1= Hafif. 2= Orta. 3= Şiddetli. 4= Çok şiddetli.

12. SOMATİK SEMPTOMLAR - GASTROİNTESTİNAL

- 0= Yok.
1= İştahsız, ancak hastane personelinin teşvikiyle yiyor. Karında şişkinlik.
2= Hastane personeli zorlamadan yemekte güçlük çekiyor. Gıda alımı azalmıştır. Kabızlıktan yakınıyor.

13. SOMATİK SEMPTOMLAR - GENEL

- 0= Yok.
1= Ekstremitelerde, sırtta veya başta ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrıları ve kas ağrıları. Enerji kaybı ve yorgunluk hissi.
2= Açıkça ve sürekli yorgun ve tükenmiş veya belirgin bir yakınması vardır.

14. GENİTAL SEMPTOMLAR

(Libido kaybı, menstrüel bozukluklar gibi semptomlar).

- 0= Yok. (Cinsel ilgi ve aktivite her zamanki gibidir)
1= Hafif. (Cinsel istek ve zevk orta derecede azalmıştır)
2= Şiddetli. (Cinsel istek ve zevk açıkça yoktur)

15. HİPOKONDRIASİS

- 0= Yok.
1= Vücut semptom ve işlevleriyle her zamankinden biraz daha fazla meşguldür.
2= Fiziksel sağlığından belirgin olarak kaygılanmaktadır.
3= Bütün semptomlarını açıklayabilecek bir fiziksel hastalığı olduğundan emindir (örneğin beyin tümörü, kanser vb). Ancak sanrsal düzeyde değildir, ikna edilebilir.
4= Hipokondriak düşünceler sanrsal düzeydedir.

16. KİLO KAYBI

(A veya B değerlendirmesi yapın).

A. Anamneze göre değerlendirirken:

- 0= Kilo kaybı yok.
1= Mevcut hastalığa bağlı olası kilo kaybı.
2= Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B. Haftalık ölçümlerde (doktor veya sağlık personelinin yapılması).

- Gerçek vücut ağırlığı değişiklikleri ölçülürken.
0= Haftada 0.5 kg'dan daha az kilo kaybı.
1= Haftada 0.5 kg'dan fazla kilo kaybı.
2= Haftada 1 kg'dan fazla kilo kaybı.

17. İÇGÖRÜ

- 0= Depresif ve hasta olduğunun farkında.
1= Hastalığının farkında, fakat bunu kötü gıdalar, iklim, aşırı çalışma, virüs, dinlenme ihtiyacı gibi nedenlere bağlıyor.
2= Hasta olduğunu tümüyle reddediyor.

TOPLAM PUAN

0-7= Depresyon yok 8-15= Hafif depresyon 16 ve üstü= Majör depresyon