



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

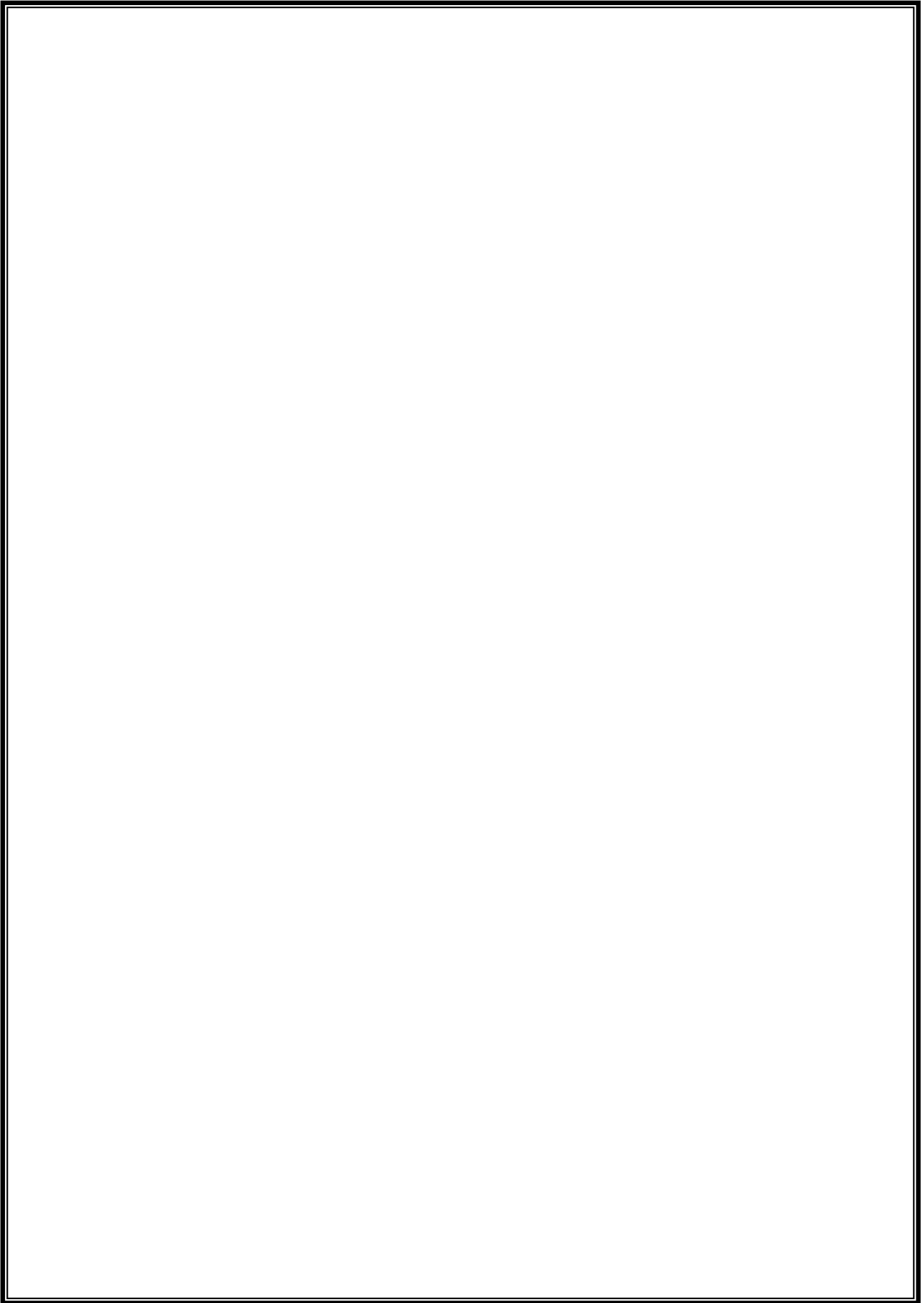
**SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLAN VE OLMAYAN
ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK HASTALARINDA ÜROTENSİN 2
DÜZEYLERİNİN OKSİDATİF METABOLİZMANIN VE
OKSİDATİF DNA HASARININ İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Osman Hasan Tahsin KILIÇ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL**

Ekim – 2014



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

**SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLAN VE OLMAYAN
ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK HASTALARINDA
ÜROTENSİN 2 DÜZEYLERİNİN OKSİDATİF
METABOLİZMANIN VE OKSİDATİF DNA HASARININ
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Osman Hasan Tahsin KILIÇ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Feridun Bülbül**

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TF.14.01 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

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

Semptomatik Remisyonunda Olan Ve Olmayan Şizoaffektif Bozukluk Hastalarında Ürotensin 2 Düzeylerinin
Oksidatif Metabolizmanın Ve Oksidatif DNA Hasarının İncelenmesi

DR.OSMAN HASAN TAHSİN KILIÇ

13.10.2014

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr. Levent Akbeyli
Tıp Fakültesi Dekanı

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

Doç. Dr. Ahmet ÜNAL
Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Ahmet ÜNAL
2. Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL
3. Yrd. Doç. Dr. İbrahim Fatih KARABABA

Yrd. Doç. Dr. İbrahim Fatih KARABABA
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Uzmanı
Dip.Tes.No: 79332 – 76705
Psikiyatri A.D.

I. ÖNSÖZ

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

Tez döneminde yaptığı katkılarından dolayı danışman hocam Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL ve beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma geçirilen güzel günler için ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bütün sıkıntılarıma ortak olan ve benden desteğini esirgemeyen eşime, hayatımın her aşamasında yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Osman Hasan Tahsin KILIÇ

Gaziantep, 2014

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
KISALTMALAR	IX
TABLO LİSTESİ	XI
ŞEKİL LİSTESİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Şizoaffektif Bozukluk	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.5. Tanısal ve Klinik Özellikler	6
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	8
2.1.7. Gidiş ve Sonlanım.....	9
2.1.8. Tedavi.....	10
2.1.8.1. Duygudurum Düzenleyiciler.....	10
2.1.8.2. Antidepresanlar	11
2.1.8.3. Antipsikotikler	12
2.1.8.4. Psikososyal Tedavi.....	12
2.2. Oksidatif Metabolizma	12
2.2.1. Serbest Radikaller ve Vücuttaki Etkileri.....	13

2.2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri	13
2.2.3. Oksidatif Stres ile DNA' da Oluşan Hasarlar ve Hasar Mekanizmaları.....	14
2.2.4. Oksidatif DNA Hasar Belirteci Olarak 8-Hidroksi-Deoksiguanozin	15
2.2.5. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres	16
2.3. Ürotensin 2 Peptidi ve Fonksiyonu	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Araştırmanın Tipi	20
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri.....	20
3.3. Araştırmanın Evreni.....	20
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	20
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi.....	21
3.6. Veri Toplama Araçları	21
3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	21
3.6.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI).....	22
3.6.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS).....	22
3.6.4. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAMD)	22
3.6.5. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ).....	22
3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	23
3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	23
3.7.2. Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü	24
3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin Hesaplanması.....	24
3.7.4. 8-Hidroksideoksiguanozin Ölçümü	24
3.7.3. Ürotensin 2 Ölçümü	25
3.8. İstatistiksel Değerlendirilme	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	26
4.2. TAS, TOS, OSİ, UTS-2 Ve 8-OHdG Değerleri.....	34

5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	47
8. EKLER	58

III. ÖZET

SEMPATOMATİK REMİSYONDA OLAN VE OLMAYAN ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK HASTALARINDA ÜROTENSİN 2 DÜZEYLERİNİN OKSİDATİF METABOLİZMANIN VE OKSİDATİF DNA HASARININ İNCELENMESİ

Dr. Osman Hasan Tahsin Kılıç

Uzmanlık Tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feridun Bülbül

Ekim 2014, 65 sayfa

Amaç: Bu çalışmada şizoaftektif bozukluk hastalarında oksidatif metabolizmayı oksidatif DNA hasarını ve ürotensin 2 düzeylerini semptomatik remisyonunda olma ve olmama durumlarına göre incelemeyi amaçladık.

Yöntem: DSM-IV TR' ye göre şizoaftektif bozukluk iki uçlu tip tanısı konulan remisyonunda olan ve olmayan 27' şer toplam 54 hasta ile 27 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Serum total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), ürotensin 2 (UTS-2), 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri ölçümü ve oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanması Gaziantep Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında TOS, OSİ, 8-OHdG düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken, şizoaftektif bozukluk hastalarının TAS ve UTS-2 düzeyleri kontrollere kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı. Ayrıca semptomatik remisyonunda olan ve olmayan şizoaftektif bozukluk hastalarının TAS ve UTS-2 değerleri ayrı ayrı kontrollere kıyasla düşük saptandı. Semptomatik remisyonunda olan ve olmayan şizoaftektif bozukluk hastaları arasında TAS, TOS, OSİ, 8-OHdG ve UTS-2 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Şizoaffektif bozukluk hastalarında antioksidan savunma sistemlerinde bozukluk vardır. İmmünolojik, hormonal, oksidatif sistemlere etkili olan UTS-2 ve antioksidan sistemlerdeki yetersizlik Şizoaffektif bozukluk etiyopatogenizinde rol alıyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Şizoaffektif bozukluk, Ürotensin 2, oksidatif DNA hasarı, oksidatif stres.

IV. ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF UROTENSIN 2 LEVEL OXIDATIVE METABOLISM AND OXIDATIVE DNA DAMAGE IN SCHIZOAFFECTIVE PATIENTS IN SYMPTOMATIC REMISSION AND NOT IN SYMPTOMATIC REMISSION

Dr. Osman Hasan Tahsin Kılıç

Residency Thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Doç. Dr. Feridun Bülbül

December 2014, 65 sayfa

Aim: In this study we aimed to investigate oxidative metabolism, oxidative DNA damage and level of Urotensin 2 in schizoaffective patients according to the patients' conditions whether they are in symptomatic remission or not.

Method: 54 patients with schizoaffective disorder according to DSM-IV-TR and 27 healthy volunteers were included. 27 of these schizoaffective disorder patients were in symptomatic remission and 27 of them were not. Serum 8-hydroxideoxiguanosine (8-OHdG), Total Antioxidant Level (TAS), Total Oxidant Level (TOS), Urotensin 2 Level (UTS-2) evaluation and Oxidative Stress Index (OSİ) calculation were conducted in Gaziantep University Biochemical Laboratory.

Results: There were no significant differences between patient and control groups in terms of TOS, OSİ and 8-OHdG levels. TAS and UTS-2 levels of schizoaffective disorder patients were found to be significant lower than controls. In addition, TAS and UTS-2 levels were found to be lower in schizoaffective disorder patients who were both in symptomatic remission and not in symptomatic remission than control group. There were no significant differences between patients in symptomatic remission and not in symptomatic remission in terms of TOS, OSİ, TAS, UTS-2 and 8-OHdG levels.

Conclusion: There is a defect in the antioxidant systems in schizoaffective disorder patients. UTS-2 which is important in immunological, endocrinological and oxidative systems and deficiency in antioxidant system might take a place in the ethyopatogenesis of schizoaffective disorder.

Key words: Schizoaffective disorder, Urotensin 2, oxidative DNA damage, Oxidative stress.

V. KISALTMALAR

- AAP** : Atipik Antipsikotik
- ADM**: Adrenamedullin
- APA** : American Psychiatric Assosiation
- BPRS** : Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
- BDNF** : Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü
- BOS** : Beyin Omurilik Sıvısı
- CAT** : Katalaz
- COMT** : Katekol-O-metiltransferaz
- DNA** : Deoksiribonükleik Asit
- DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- EEG** : Elektroensefalogram
- E-DEHB** : Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
- EKT** : Elektrokonvulsif Tedavi
- fMRI** : Fonksiyonel manyetik görüntüleme
- GABA** : Gama-amino Butirik Asit
- GSH** : Glutasyon
- GSHPx** : Glutasyon Peroksidaz
- GST** : Glutation-S-Transferazlar
- H₂O₂** : Hidrojen Peroksit
- ICD** : International Classification of Diseases
- İUB** : İki Uçlu Bozukluk
- KGİ** : Klinik Global İzlenim
- LSD** : Lizerjik Asit Dietilamid
- MDA** : Malondialdehid
- MRI** : Manyetik Rezonans Görüntüleme
- MRS** : Manyetik Rezonans Spektroskopisi
- NMDA** : N-Metil-D-Aspartat

NO : Nitrik Oksit
O2 : Süperoksit Radikaller
OH : Hidroksil Radikalleri
OSİ: Oksidatif Stres İndeksi
PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale
PET : Pozitron Emisyon Tomografi
ROT : Reaktif Oksijen Türleri
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
SR : Serbest Radikaller
SS : Standart Sapma
TAP : Tipik Antipsikotik
TAS : Toplam Antioksidan Seviye
TBARS : Tiobarbiturik Asit Reaktif Substans
TOS : Toplam Oksidan Seviye
TPEROX : Toplam Peroksit Seviyeleri
UTS-2: Ürotensin 2
VKİ: Vucut Kitle İndeksi
XO : Ksantin Oksidaz
8-OHdG : 8-hidroksideoksiguanozin
8-OHGua : C8-hidroksiguan

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizoaffektif bozukluk hastaları ile kontrol grubunun yaş, cinsiyet, sigara kullanımı açısından karşılaştırılması.	26
Tablo 2: Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri.	28
Tablo 3: Semptomatik remisyonda olan hastalar, semptomatik remisyonda olmayan hastalar ve kontrol grubunun TAS, TOS, OSİ, UTS-2 ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırması.	30
Tablo 4: TAS ve UTS-2 değerlerinin semptomatik remisyonda olan hastalar, semptomatik remisyonda olmayan hastalar ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması.	31
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun TAS, TOS, OSİ, UTS-2 ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması.	34

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Semptomatik remisyonunda olmayan, semptomatik remisyonunda olan hastaların ve kontrol grubunun UTS-2 düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.	31
Şekil 2: Semptomatik remisyonunda olmayan, semptomatik remisyonunda olan hastaların ve kontrol grubunun TAS düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması	32
Şekil 3: Semptomatik remisyonunda olmayan, semptomatik remisyonunda olan hastaların ve kontrol grubunun 8-OHdG düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.	32
Şekil 4: Semptomatik remisyonunda olmayan, semptomatik remisyonunda olan hastaların ve kontrol grubunun TOS düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.	33
Şekil 5: Semptomatik remisyonunda olmayan, semptomatik remisyonunda olan hastaların ve kontrol grubunun OSI düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.	33
Şekil 6: Hasta ve kontrol grubunun UTS-2 düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.	35
Şekil 7: Hasta ve kontrol grubunun TAS düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.	36
Şekil 8: Hasta ve kontrol grubunun 8-OHdG düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.	36
Şekil 9: Hasta ve kontrol grubunun TOS düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.	37
Şekil 10: Hasta ve kontrol grubunun OSI düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizoaffektif bozukluk hem şizofreni hem de duygudurum bozukluklarının özelliklerini taşıyan bir hastalıktır. Amerikan Psikiyatri Birliği' nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı'nda 'Şizofreni Açılımı Kapsamında ve Psikozla Giden Diğer Bozukluklar' başlığı altında, Dünya Sağlık Örgütü'nün Hastalıklar ve Sağlık Problemlerinin Uluslararası Sınıflaması'nda ise 'Şizofreni, Şizotipal ve Sanrılı Bozukluklar' başlığı altında yer alır (1).

Şizoaffektif bozukluğun yaşam boyu yaygınlığı % 0.5 ile % 0.8 arasında bildirilmektedir (2). Erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda başlar, iki uçlu tipi gençlerde, depresif tipi yaşlılarda daha sık izlenmektedir (2). İki uçlu alt tipte kadın erkek oranı eşitken depresif alt tip kadınlarda iki kat daha fazla görülür (3).

Şizoaffektif bozukluğun şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Şizoaffektif bozukluğu olan hastaların ailelerinde şizofreni hastalarının ailelerine göre daha fazla duygudurum bozukluğu, duygudurum bozukluğu olan hastaların ailelerine göre daha fazla şizofreni öyküsünün olması bozukluğun etiyolojisinde genetik etkenlerin rol aldığını düşündürmektedir (2). Hastalığın muhtemel çevresel nedenleri şizofreniye benzerlik göstermektedir. Rahim içi sorunların ve obstetrik komplikasyonların hastalığın etiyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Şizoaffektif bozukluğun gelişimsel ve ilerleyici bir hastalık olduğu ve beyin dismorfolojisi ile ilişkili olduğu iddia edilmiş, hastaların beyninde daha az gri madde ve daha fazla sıvı ve sıvı dolu boşlukların olduğunu ileri sürülmüştür (5). Hastalığın iki uçlu alt tipinin seyrinin iki uçlu bozukluğa, depresif alt tipinin seyrinin ise şizofreniye benzediği bildirilmiştir (6).

Reaktif oksijen metabolitleri/serbest radikaller (ROM/SR) normal insan metabolizmasının bir parçasıdır. Ancak belli bir yoğunluğu aşarsa veya buna karşı oluşan antioksidan yanıtta yetersizlik olursa, bu metabolitler lipid peroksidasyonu, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı ve enzim inaktivasyonu ile hücre ve doku hasarına

yol açabilmektedir. Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı savunulmuştur (7). Şizofreni, iki uçlu bozukluk ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklarda da oksidatif metabolizma dengesizliklerine dair kanıtlar bulunmaktadır (8,9).

8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) DNA' daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmektedir ve 8-OHdG seviyelerinin ölçümü oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntemdir (11). 8-OHdG' nin çeşitli kanser türleri ve dejeneratif hastalıkları değerlendirmede iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bu belirtecin pek çok hastalık için risk faktörü olabileceği de düşünülmekte ve son zamanlarda çeşitli çalışmalarda kullanılmaktadır (12).

Ürotensin 2 (UTS-2) ilk olarak bir balık türü olan teleost urophysis'den izole edilmiş ve insanda 11 aminoasit içeren siklik peptiddir (13,14). Damarların endotelinde, myokarda, düz ve çizgili kaslarda, adrenal bezde, tiroide ve renal kortekste UTS-2 reseptörleri bulunmuştur (15). UTS-2 günümüze kadar saptanmış en potent vazokonstriktördür (16). Ratlarda yapılan çalışmalarda UTS-2' nin intraserebrovasküler enjeksiyonunun davranışsal, kardiyovasküler ve hormonal etkilerinin olduğu, plazma TSH ve prolaktin seviyelerinde artışa yol açtığı gözlenmiştir (17,18). UTS-2' nin davranışsal etkilerinin kolinerjik aktivasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (19). Etiyolojisinde birçok oksidatif ve immunolojik mekanizmaların rol aldığı kalp yetmezliği, renal yetmezlik, diabetes mellitus ve karaciğer hastalıklarında UTS-2' nin plazma seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (15,16,20). Günümüze kadar psikiyatrik hastalıklarda UTS-2 sadece bir çalışmada araştırılmış ve şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla yüksek olduğu bulunmuştur (21).

Şizoaffektif bozuklukta oksidatif stresin hastalığın fizyopatolojisinde rol alabileceği ile ilgili sınırlı literatür bilgisi bulunmaktadır. Şizoaffektif bozukluk hastalarında oksidatif DNA hasarı düzeyini ve UTS-2 düzeylerini araştıran çalışmaya yaptığımız literatür taramalarında rastlamadık. Bu çalışmada şizoaffektif bozukluk hastalarında UTS-2 düzeylerini, oksidatif metabolizmayı ve oksidatif DNA hasarını semptomatik remisyonda olma ve olmama durumlarına göre incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK

2.1.1. Tanım

Şizoaffektif bozukluk ruh hekimliğinin en tartışmalı konularından biridir. Farklı sınıflandırma dizgelerinde farklı şekilde tanımlanmıştır ve klinisyenler arasında tanı tutarlılığı çok düşük bulunmaktadır (22). Güncel sınıflama sistemlerine göre bir hasta aşağıdaki 6 klinik görünümünden birine sahipse şizoaffektif bozukluk tanısı alabilir.

1. Duygudurum belirtileri bulunan şizofreni hastaları.
2. Şizofreni belirtileri bulunan duygudurum bozukluklu hastalar.
3. Hem şizofreni hem duygudurum bozukluğu olan hastalar.
4. Şizofreni ve duygudurum bozukluğuyla ilişkisiz üçüncü bir psikozu olan hastalar.
5. Hastalık belirtileri şizofreniyle duygudurum bozukluğu arasında bir sürem gösteren hastalar.
6. Yukarıdaki sınıflamalardan birden fazlasının birleşimine sahip hastalar (4).

2.1.2. Tarihçe

Şizoaffektif terimi şizofreni ve duygudurum semptomlarının birlikteliğini tanımlamak için ilk olarak Kasanin tarafından kullanılmıştır. Kasanin şizofreniye kıyasla şizoaffektif bozukluğu daha iyi sonlanım, daha hafif belirtiler, daha kısa atak süresi ve daha iyi hastalık öncesi işlevsellikle ilişkilendirmiştir (25). Aslında Kasanin’den çok önce Kahlbaum döngüsel mani, melankoli, paranoya ve demans belirtileri ile seyreden “Vesania typica circularis” adlı hastalık tablosunu tanımlayarak şizoaffektif bozukluk terimi henüz kullanılmadan önce bu bozukluğa değinen ilk kişi olmuştur. Kraepelin de bazı ruhsal hastalıkların demantia precox ve manik depresif psikozun bileşenlerini aynı anda bulundurabileceğini, farklı gidiş gösterebileceğini ve bu gurubun farklı bir tanı alabileceğini belirtmiştir. Aynı dönemlerde Kirby ve Hoch’ ta benzer bir hasta grubuna vurgu yapmış ancak bu hastaları manik depresif psikoz içerisinde değerlendirmişlerdir (2). Günümüzdeki tanımına en yakın şekilde şizoaffektif

bozukluğu tanımlayan Kurt Schneider'dir ve bu hastalara 'aradaki olgular' adını vermiştir. Eugen Bleuler, benzer kesişmeleri fark etmiş ve bunları miks psikoz olarak tanımlamıştır (3). DSM-I' de şizoaftaktif terimi şizofreninin alt türünü tanımlamak için kullanılmış, DSM-II' de bu alt tür depresif ve eksite tip olarak ikiye ayrılmıştır. DSM-III' te şizoaftaktif bozukluk, şizofreniden ayrı bir tanı olarak kullanılmaya başlanmış ancak şizoaftaktif bozukluk için herhangi tanı kriteri belirtilmemiştir. Bu tanı şizofreni, duygudurum bozuklukları ve şizofreniform bozukluk arasında klinisyenlerin net ayrım yapamadığı hastalar için kullanılmıştır. DSM-III-R' de tanı kriterleri tanımlanmıştır. DSM-IV' ten itibaren şizoaftaktif bozukluk "şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar" başlığı altında sınıflandırılmaya başlanmış, şizofreni belirtilerinin bir ay sürmesi şeklinde daha kesin bir süre sınırı belirlenmiştir. DSM-IV-TR' de duygudurum belirtilerinin süre açısından psikotik belirtilerle nasıl bir görecelik içerisinde bulunacağı üzerinde daha ayrıntılı olarak durulmuştur (1,23). DSM 5' te şizoaftaktif bozukluk "şizofreni açılımı kapsamında ve psikozla giden diğer psikotik bozukluklar" başlığı altında sınıflandırılmış, duygudurum belirtilerinin hastalığın büyük bir bölümünde bulunması ibaresi getirilmiştir (24).

2.1.3. Epidemiyoloji

Şizoaftaktif bozukluğun yaygınlık ya da sıklığını belirleyen genel toplum çalışması yapılmamıştır (4). Elimizde sadece psikiyatrik tedavi alan hastalara ait veriler vardır ve bunlar da yaygınlığı % 2 ile % 29 arasında değişmektedir (5). Yapılan çalışmalarda şizofreni ve duygudurum bozukluklarının yüksek oranda birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Şizoaftaktif bozukluğun yaşam boyu yaygınlığının % 0.5 ile % 0.8 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Cinsiyet farklılıkları açısından duygudurum bozukluklarına benzerdir. İki uçlu tipte cinsiyetler arasında fark bulunmazken depresif alt tip kadınlarda iki kat fazla görülmektedir (1,26). Bozukluğun prevalansı erkeklerde kadınlara göre daha düşük bulunmuştur. Erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda başlar, iki uçlu tipi gençlerde, depresif tipi yaşlılarda daha sık izlenmektedir (2).

2.1.4. Etiyoloji

Etiyolojiye yönelik çalışmalarda şizofreni ve şizoaftaktif bozukluk sıklıkla birlikte ele alınmıştır. Buna bağlı olarak sadece şizoaftaktif bozukluğa özgü etiyolojik etmenlerle ilgili bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Şizoaftaktif bozukluğun şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (1). Aile çalışmalarının sonuçları

bozukluğun kalıtsal bir kökeni olduğunu da düşündürmektedir. Şizoaftif bozukluu olan hastaların ailelerinde şizofreni hastalarınıninkine göre daha fazla duygudurum bozukluu ve duygudurum bozukluu olan hastalarınıninkine göre daha fazla şizofreni öyküsü vardır (5).

Şizoaftif bozukluğun muhtemel çevresel sebepleri de şizofreniye benzemektedir. Rahim içi problemlerin (malnutrisyon, viral sebepler) ve doğumsal komplikasyonların hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Şizoaftif bozukluğun gelişimsel ve ilerleyici bir hastalık olduğu ve beyin dismorfolojisi ile ilişkili olduğu iddia edilmiş, hastaların beyinde daha az gri madde, daha fazla sıvı ve sıvı dolu boşlukların olduğunu ileri sürülmüştür (5).

Evans ve arkadaşları şizoaftif bozukluu klinik belirtiler, aile öyküsü ve tedavi özellikleri bakımından şizofreninin bir varyantı olarak önermişlerdir (27). Hastaların bilişsel bozukluklar bakımından şizofreni hastalarından farklılık göstermemesi bu görüşü desteklemektedir (28). Buna karşın şizoaftif bozukluu olan hastaların şizofreni hastalarına kıyasla nörobilişsel açıdan daha iyi olduğunu bildiren yayınlarda bulunmaktadır (31).

Hipokampal hacim şizofreni ve şizoaftif bozukluk hastalarında düşük bulunmuştur. Hipokampal hacimdeki azalmanın şizoaftif bozuklukta çalışan ve sözel bellekteki bozulmanın nörobiyolojik temeli olabileceği düşünülmektedir (29). Şizofreni ve şizoaftif bozuklukta talamus hacim ve şekil değişikliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise her iki bozuklukta talamus hacminin kontrollere göre daha küçük olduğu saptanmıştır. Her iki hasta grubunda ortak olarak mediodorsal ve ventrolateral talamusta deformasyonlar gözlenmiştir. Ayrıca şizofreni hastalarında anterior ve posterior talamusta, şizoaftif bozukluk hastalarında ise medial ve lateral talamusta belirgin deformasyonlar gözlenmiştir (30).

1q42, 22q11, 19p13 kromozomlarının ve 19. kromozom üzerinde bulunan valproat ve lityumun etki mekanizmaları ile de ilişkili kalretikulin geninin hastalıkla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Yakın zamanlı bir araştırmada GABA-A reseptör genleri ile hastalığın iki uçlu alt tipi arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiş, en güçlü ilişki daha önce psikotik bozukluklar ya da duygudurum bozuklukları ile ilişkilendirilmemiş olan 21. kromozom üzerindeki B3GALT5 geni ile bulunmuştur.

Aynı çalışmada bir başka güçlü ilişki daha önce otizm, epilepsi ve zeka geriliği ile ilişkilendirilmiş olan 16p13.3 kromozomu ile bulunmuştur (31).

2.1.5. Tanısal ve Klinik Özellikler

Şizoaftaktif bozukluk daha çok genç erişkinlik döneminde başlasa da ergenlik döneminden ileri yaşlara dek herhangi bir zamanda başlayabilir (32). Şizoaftaktif bozukluk klinik özellikler açısından bakıldığında şizofreniye seyir açısından bakıldığında duygudurum bozukluklarına benzemektedir. DSM 5 tanı ölçütlerine göre şizoaftaktif bozukluk tanısı koyarken birinci gereklilik psikotik tablonun şizofreninin A tanı ölçütlerini karşılamasıdır. Bunun yanında bir depresif ya da manik hecme bulunmalı ve duygudurum belirtileri tarif edilen hecmenin tanı ölçütlerini tam olarak karşılamalıdır. Depresif belirtileri negatif belirtilerden ayırt etmek için şizoaftaktif bozukluğun depresif alt tipinde mutlaka majör depresif hecmenin A1 ölçütünün karşılanması gerektiğini vurgulamaktadır. Hastada çökkün duygudurum mutlaka bulunmalıdır sadece anhedoni ve ilgi-istek yitiminin bulunması yeterli değildir. Hastalığın DSM-4-TR' ye göre C tanı ölçütünde bulunan "toplam sürenin önemli bir kesimi" ibaresi toplam hastalık süresinin %15-30' unu ifade etmekte idi (1), DSM 5' te yapılan değişiklikle bu ibare "toplam sürenin büyük bir çoğunluğu" olarak değiştirilmiştir. Bu değişiklikle toplam sürenin en az % 50' si ifade edilmektedir. DSM 5' te yapılan değişikliklerle duygudurum belirtileri bulunan şizofreni ile şizoaftaktif bozukluk ayrımının netleşeceği, tanının güvenilirliğinin ve süreğenliğinin artacağı düşünülmektedir (23).

2.1.5.1 Şizoaftaktif Bozukluk DSM 5 Tanı Ölçütleri

DSM 5' e göre şizoaftaktif bozukluk tanı ölçütleri şu şekildedir (24) :

A. Major bir duygudurum dönemiyle (major depresyon ya da mani dönemi) eş zamanlı olarak şizofreninin için A tanı ölçütünün karşılandığı, kesintisiz bir hastalık sürecinin olması

Not: Major depresyon dönemi A1 tanı ölçütünü kapsamalıdır: çökkün duygudurum.

B. Hastalığın yaşam boyu süresince, major bir duygudurum döneminin (depresyon ya da mani) olmadığı 2 ya da daha çok hafta, sanrılar yada varsanılar bulunur.

C. Major bir duygudurum döneminin tanı ölçütlerini karşılayan belirtileri, hastalığın açık ve artakalan kesiminde, toplam süresinin büyük bir çoğunluğunda bulunur.

D. Bu bozukluk bir maddenin (örn. İlaç kötüye kullanımı veya tedavi amaçlı kullanılan bir ilaç) yada genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

Olup olmadığını belirtiniz:

-İki uçlu tür: Mani dönemi hastalık görünümünün bir kesimiye bu alttür kullanılır.

Major depresyon dönemleri de ortaya çıkabilir.

-Depresif tip: Yalnızca major depresyon dönemleri hastalık görünümünün kesimleriye bu alttür kullanılır.

2.1.5.2. Şizoaftif Bozukluğun ICD-10 Tanı Ölçütleri

ICD-10' a göre şizoaftif bozukluk tanı ölçütleri şu şekildedir (44) :

Not: Bu tanı şizofrenik ve duygudurum belirtilerinin sayı, şiddet ve süresi arasındaki yaklaşık bir dengeye bağlıdır.

G1. Bu bozukluk orta derecede veya ciddi bir duygudurum bozukluğun tanı ölçütlerine uymalıdır.

G2. Aşağıda sıralanan belirti gruplarının en az 1 tanesi en az 2 haftalık bir süre boyunca ve bu sürenin çoğu bölümünde görülüyor olmalıdır (bu gruplar yaklaşık olarak şizofreninin aynısıdır).

1. Düşüncelerin duyulması, düşünce sokulması veya çekilmesi, düşünce yayınlanması (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(l)a ölçütleri)
2. Açıkça vücuda veya ekstremitelerine hareketlerine veya özgül düşünce, hareket veya duyulara atfedilen kontrol, etkilenme veya pasivite sanrıları (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(l)b ölçütleri)
3. Hastaya komut veren veya hastanın davranışları üzerinde yorumda bulunan veya vücudun çeşitli parçalarından gelen işitsel varsanılar (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(l)c ölçütleri)
4. Kültürel olarak uygunsuz olan ve tamamen imkansız olan, grandiyöz ve persekütuar olmayan sanrılar (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(l)d ölçütleri) (örn. başka dünyaları ziyaret ettiği, nefes alış veriş ile bulutları kontrol ettiği, hayvanlarla veya bitkilerle konuşmadan iletişim kurduğu gibi)
5. Geniş ölçüde alakasız veya enkoherer konuşma veya neolojizmlerin çok sık kullanılması, (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(2)b ölçütleri)

6. Geçici fakat sık tekrarlayan katatonik davranışlar (postür bozukluğu, balmumu esnekliği, negativizm gibi) (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(2)c ölçütleri)

G3. G1 ve G2' deki ölçütler hastalığın aynı epizodu içinde mevcut bulunmalı ve kısmi bir bölümünde bir arada bulunmalıdır. Hem G1 hem de G2 deki belirtiler klinik görünümde baskın olmalıdır.

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

Şizoaftif bozukluk (manik tip)

a. Genel ölçütler karşılanmalıdır

b. Manik bozukluk ölçütlerinin karşılanmasıdır

-Diğer şizoaftif bozukluklar

-Şizoaftif bozukluk, ayırt edilmeyen tip.

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

-Birlikte görülen duygudurum ve şizofrenik belirtiler

-Şizoaftif bozukluk G2 ölçütlerinde belirtilen belirtiler

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

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Tüm ruhsal bozuklukların ayırıcı tanısında olduğu gibi şizoaftif bozuklukta da öncelikle bir madde kullanım bozukluğu veya tıbbi bir bozukluğun bulunup bulunmadığı sorgulanmalıdır. Nörolojik bozukluklar, enfeksiyon hastalıkları, metabolik bozukluklar ve endokrin hastalıkları, psikotik ve duygudurum belirtilerinin bir arada ortaya çıkmasına ve şizoaftif bozukluk düşündürecek klinik görünümlere yol açabilir. Benzer şekilde kötüye kullanılan maddelerin veya sağaltım amaçlı kullanılan ilaçların kronik kullanımı, akut entoksikasyonu veya kesilmesi sonucunda da benzer tablo ortaya çıkabilir. Örneğin alkolün akut veya kronik kullanımı depresif belirtilere ve varsanılara yol açabilir. Kronik esrar kullanımı psikoza uyurabileceği gibi aynı zamanda depresyona pek çok özelliğiyle benzeyen anejrik bir tabloyu ortaya çıkarabilir. Kronik kokain kullanımı da psikotik belirtilerle birlikte duygudurum değişikliklerine neden olabilir. Bu nedenle şizoaftif bozukluğun ayırıcı tanısında tıbbi bir hastalık ve madde kullanımı bilgileri laboratuvar

incelemeleriyle dışlanmalıdır (1).

Şizoaftif bozuklukla ayırıcı tanısı yapılması gereken bir durum da psikotik özellikleri olan duygudurum bozukluklarıdır. Pek çok klinisyen akut ataklar arasında devam eden psikotik ve duygudurum belirtilerini değerlendirememektedir. Bazen duygudurum belirtilerinin belirgin olduğu psikotik hastalarda şizoaftif bozukluk sınıfına sokulmaktadır. Hastalar genellikle depresyonu psikoza göre daha anlaşılır ve sosyal açıdan kabul edilebilir gördükleri için depresif belirtileri öyküde daha fazla vurgulayabilir. Yalnız öyküye dayanarak negatif belirtileri depresif belirtilerden ayırmak da zordur. Aynı şekilde, öforik duygudurumun net bir hikayesi alınmadan, manik hecmeler geriye dönük olarak ajitasyon veya iritabilite ile ilişkili akut psikoz dönemi olarak değerlendirilebilirler. Böylece, bilgi verenlerden alınan bilgiler kullanılarak öykü almak her iki duygudurum dönemi ve şizofreniyi karşılayıp karşılamadığını mümkün olduğunca betimlemek önemlidir. Böyle bir dönemsel öykü, şizofreninin üstüne binen bir duygudurum bozukluğunu tipik olarak depresyondan ayırmada kullanılabilir (3,26). Akılda tutulması gereken önemli bir konuda şizoaftif bozukluk tanısının ancak uzunlamasına bir izlem sonucunda kesinlik kazanacağıdır.

Nörolojik bozuklukları ekarte etmek için kranial MR ve EEG çekilmesi gerekmektedir. Çünkü epileptik hastalarda nöbetlere bağlı psikotik belirtiler, genel toplumdan daha sıktır (33).

2.1.7. Gidiş ve Sonlanım

Hastalığın teorik olarak şizofreni ve duygudurum bozuklukları arasında yer alması, hastalığın gidişatının bu iki hastalık arasında olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte hastalığın gidişatının şizofreniye ya da duygudurum bozukluklarına daha çok benzediğini bildiren farklı araştırmalar bulunmaktadır (2). Bir araştırmada bozukluğun iki uçlu alt tipinin gidişatının iki uçlu bozukluğa, depresif alt tipinin gidişatının ise özellikle sosyal ilişkiler ve işlevsellik bakımından şizofreniye benzediği bildirilmiştir. (34). Başka bir izlem çalışmasında ise şizoaftif bozukluk ve iki uçlu bozukluğun bir çok açıdan benzerlik gösterdiği ancak atak sayısı ve ataklar arası iyilik süresi bakımından şizoaftif bozukluğun daha iyi gidişat gösterdiği bildirilmiştir. Bunun yanında tortu belirtiler şizoaftif bozukluk hastalarının %57' sinde saptanırken, iki uçlu bozukluğu olan hastaların sadece %24' ünde saptanmıştır (35). 15 yıl süreli bir izlem çalışmasında şizoaftif bozukluk hastaları global değerlendirme ölçeği puanları, bir eşle ilişki sürdürme, düzenli çalışma, negatif, pozitif belirtiler ve depresif belirtiler açısından şizofreni

ve duygudurum bozuklukları hastaları ile kıyaslanmış, şizoaftif bozukluk hastalarının şizofreni hastalarına kıyasla belirgin olarak daha iyi durumda oldukları, duygudurum bozukluğu olan hastalara kıyasla sadece depresif ve manik puanlarda farklılıklarının olduğu diğer belirtiler açısından farklarının olmadığı saptanmıştır (36). Bu çalışmalara karşıt olarak bozukluğun gidişatının şizofreniye daha yakın olduğunu belirten yayınlar da vardır. Welner şizoaftif bozukluk tanılı 114 hastayı izlemiştir. Hastaların %71' inde hastalığın kronik, %10' unda ataklarla, %19' unda ise tedavi ile semptomsuz seyrettiğini saptamış, bu verilerle şizoaftif bozukluğun gidişatının şizofreniye benzediği sonucuna varmıştır. Yine Tsuang ve Coryell' de hastalığın gidişatının şizofreniye daha yakın olduğunu belirtmişlerdir (37).

Bozukluğun tipi göz önünde bulundurulmaksızın hastalık öncesi işlevselliğin kötü olması, hastalığın sinsi başlaması, tetikleyen bir etkenin bulunmaması, psikotik belirtilerin daha baskın olması, negatif belirtilerin olması, duygudurum ile uyumsuz psikotik belirtilerin varlığı, hastalığın erken yaşlarda başlaması, yatışma göstermeyen bir gidişin olması, ailede şizofreni öyküsünün bulunması, düşük sosyoekonomik durum ve madde kullanımı kötü prognoz göstergeleri olarak belirtilmiştir (2).

2.1.8. Tedavi

Uygulanacak tedavi hastanın gösterdiği klinik özellikler, belirtilerin türü ve şiddetine göre seçilir, antipsikotik ilaçlar, duygudurum düzenleyeciler, antidepresan ilaçlar ve EKT öncelikli olarak kullanılmaktadır (2).

2.1.8.1. Duygudurum Düzenleyicileri

Duygudurum düzenleyicileri iki uçlu bozukluk tedavisindeki esas ilaçlardır ve şizoaftif bozukluk tedavisinde de önemli yere sahiptirler. Buna karşın şizoaftif bozuklukta duygudurum düzenleyicilerinin etkinliğini ölçmeye yönelik çok az çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada lityum ile karbamazepin karşılaştırılmış ve karbamazepinin şizoaftif bozukluğun depresif alt tipinde daha etkin olduğu görülürken, iki uçlu tipte iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (5). Lityum ve karbamazepinin profilaktik etkinliğini araştıran başka bir çalışmada ise şizoaftif hastalarda lityum ve karbamazepin idame tedavisinde benzer etkinlikte bulunmuştur (38,39). Lityumun şizoaftif bozuklukta ekleme tedavisi olarak etkisini araştıran çalışmalarda lityumun haloperidol ve klorpromazine eklenmesinin tekli tedavilerden üstün olduğu bildirilmiştir. Karbamazepinin ekleme tedavisi olarak araştırıldığı bir çalışmada ek bir yarar sağlamadığı ifade edilirken bir başka çalışmada ise olumlu

sonuç bildirilmiştir. Sodyum valproatla yapılmış çalışmalar az sayıda hasta üzerinde yürütülmüş açık çalışmalardır. Bu çalışmalardan elde edilen ortak sonuç valproat tedavisinin şizoaftif bozukluk iki uçlu alt tipinde etkili ve güvenilir olduğu yönündedir. Bir başka çalışmada ise duygudurum bozukluğu ve şizoaftif bozukluk tanısı almış hastalarda okskarbazepinin pozitif belirtiler ve duygudurum belirtileri üzerinde valproatla eş düzeyde, negatif belirtiler üzerinde ise valproattan daha etkili olduğu bildirilmiştir (1).

Pratikte bu ilaçlar çoğunlukla tek başlarına veya birbirleri ile kombine edilerek veya antipsikotiklerle kombine edilerek kullanılmaktadır. Manik hecmelerde şizoaftif hastalar yoğun ve yüksek doz duygudurum düzenleyicileri ile tedavi edilmeli ve terapötik kan ilaç konsantrasyonları orta ile yüksek arasında tutulmalıdır. Hasta stabil bir hale geldikten sonra ise, yan etkileri ve organ sistemlerindeki potansiyel istenmeyen etkileri önlemek, hasta uyumunu arttırmak ve ilaç kullanımını kolaylaştırmak için doz azaltılarak düşük ile orta arasında devam edilmelidir. Plazma ilaç konsantrasyonlarının takibi ve tiroid, böbrek ve hematolojik fonksiyonların aralıklı takibi yapılmalıdır. Tüm tedaviye dirençli manilerde olduğu gibi EKT kullanılması da akılda bulundurulmalıdır (5).

2.1.8.2. Antidepresanlar

Tanımdan da anlaşılacağı gibi şizoaftif hastaların çoğu majör depresif hecmelerden şikayetçidir. Antidepresan tedavisi, iki uçlu bozukluğun depresif hecmesinin tedavisine benzemektedir. Antidepresan tedavi ile depresyondan maniye doğru oluşabilecek ani kaymalar göz önünde bulundurulmalı ve dikkat edilmelidir. Antidepresan seçiminde daha önceki antidepresan tedavilere verilen yanıtlar göz önünde bulundurulmalıdır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Çünkü kardiyak yan etkileri daha azdır ve doz aşımı konusunda daha güvenilir ilaçlardır. Tüm depresyon hastalarında olduğu gibi EKT kullanımı da gerektiği zaman akılda bulundurulmalıdır (40).

2.1.8.3. Antipsikotikler

Antipsikotik ilaçlar şizoaftif bozukluğun tedavisinde önemli bir yere sahiptir. 1950' li yıllarda klorpromazinin klinik kullanıma girmesi, dopaminin etkisini bloke eden ilaçların psikoz tedavisinde etkili olduklarını göstermiştir. Bu nedenle bu ilaçların şizoaftif bozukluğu olan hastalardaki psikotik belirtilerin

tedavisinde etkili olmasına şaşırmamak gerekir. Tam olarak belli olmayan nokta ise bu ilaçların tek başlarına psikotik ve affektif belirtileri kontrol etmekte yeterli olup olmadıklarıdır. Hastalığın yapısında bulunan karmaşıklık nedeni ile araştırmalarda şizoaffektif bozukluğu bulunan hastalarda tek başına antipsikotik tedavi yaklaşımından kaçınılmıştır. Şizofrenide etkinliği kanıtlanan ilaçların hemen hemen hepsi şizoaffektif bozuklukta da denenmiştir. Kombine serotonin-dopamin bloke eden yeni kuşak antipsikotiklerin sentezlenmesi ile daha çok şizoaffektif hastada etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmaktadır (41). Serotonin-dopamin antagonistlerinin kullanıma girmesi ile birlikte şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastaları için bir çığır açılmıştır. Her ne kadar klozapinin şizofreni hastalarındaki etkinliğine ilişkin birçok bilgi mevcut olsa da, çok az sayıda çalışma şizoaffektif bozukluğu bulunan hastalarda şizofreni ile karşılaştırılabilir derecede veya daha fazla etkinlik tarif edilmiştir. Şizoaffektif bozukluğu bulunan hastaların klozapine neden daha iyi cevap verdiği ile ilgili çeşitli nedenler bulunabilir. Klozapinin şizofreni hastalarındaki pozitif belirtilerin tedavisinde daha etkili olduğu, dolayısı ile şizoaffektif bozukluğun pozitif belirtileri üzerine de daha etkili olduğu gösterilmiştir (42,43).

2.1.8.4. Psikososyal Tedaviler

Şizoaffektif bozukluk tanımının şizofreniye olan yakınlığı düşünüldüğünde şizoaffektif bozuklukta uygulanacak olan psikososyal tedavinin şizofrenide uygulanana benzer olması gerektiği düşünülebilir. Bu nedenle hastalar, aile terapisi, sosyal yeti kazandırma terapisi, bilişsel rehabilitasyon ve bunların karışımından fayda görebilirler. Eskiden hastalara ve hasta yakınlarına şizoaffektif bozukluğun şizofreniden daha iyi bir prognoza sahip olduğu söylenirdi, ama artık günümüzde bunun geçerliliği kalmamıştır. Uzun izlemde şizoaffektif bozukluğu olan hastaların da 2/3'ü çalışamaz hale gelmektedir. Tedavi rejimleri çok karmaşık ve sıkı olabileceği için, hasta yakınlarına psikofarmakolojik eğitim de verilmelidir (1,5).

2.2. Oksidatif Metabolizma

Serbest radikaller, radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar (45). Organizmada normal olarak meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında oluşabilecekleri gibi çeşitli dış kaynakların etkisiyle de

oluşabilirler. Oksijen aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağıdır. Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir (45). Oksidanların yol açtıkları biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır (46). Oksijen metabolizması yaşam için elzem olmakla beraber hücre hasarına yol açan ROT üretilmesine neden olabilirler. ROT’ lar proteinler, zar lipidleri gibi pek çok biyolojik molekülle etkileşip proteinlerde parçalanma, membran bütünlüğünün kaybı ve sonuç olarak hücre ölümüne neden olabilirler. Artan kanıtlar nöron hücresi ölümünün hücre içi ROT oluşumunun artışı ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir (47,48).

2.2.1. Serbest Radikallerin vücuttaki etkileri

Serbest radikallerin yarattığı en büyük zarar hücre zarları üzerinedir. Bunlar hücre zarlarından elektron çalarak eşlenir, hücre zarı ve sonuç olarak hücre yapısını bozarlar (49). Vücutta serbest radikaller katabolik reaksiyonların yanı sıra yağlı diyetler, sağlıksız beslenme, sigara, ilaç tedavileri, alkol tüketimi, radyasyon, böcek ilaçları ve çevre kirliliği gibi nedenlerle de oluşmaktadır. Serbest radikaller bağışıklık sistemini zayıflatarak çeşitli hastalıklara ve erken yaşlanmaya neden olurlar (49). Doymamış yağ asitlerinin oksidatif hasarının, oksidatif stresin aracılık ettiği hücre zedelenmesinin genel mekanizması olduğu ve bunun sonucunda lipid peroksidasyonunun arttığı iyi bilinmektedir (50-52). Serbest radikallerin oluşturduğu lipid peroksidasyonu hücre zarında hatırı sayılır değişikliklere neden olmaktadır (50). Lipid zarın peroksidasyonu ateroskleroz, yaşlanma, karsinogenez ve diabetes mellitus gibi pek çok dejeneratif hastalığın patogenezi ile ilişkili olarak bulunmuştur (50,53).

2.2.2 . Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelere “antioksidan” adı verilir. Antioksidanlar mekanizmalarına göre, birincil ve ikincil antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Birincil antioksidanlar; mevcut radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Birincil antioksidan kategorisinde yer alan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme yeteneğindedir. Bu enzimler genel olarak serbest radikallerin DNA,

proteinler ve lipidler gibi hücrenel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırmak suretiyle bir hücrenel bölgeden diğerine geçişini de önleyebilmektedirler (54,55). İkincil antioksidanlar ise; oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin ve polifenoller gibi bileşiklerdir (54, 56).

2.2.3. Oksidatif Stres ile DNA’da Oluşan Hasarlar ve Hasar Mekanizmaları

Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde eksojen veya endojen faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler “DNA hasarı” olarak adlandırılır (57). DNA hasarına neden olan etkenler endojen (yanlış eşleşmeler, insersiyon ve delesyonlar, deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, depurinasyon/depirimidinasyon gibi baz kayıpları, replikasyon hataları ve oksidatif hasar) ve eksojen (aflotoksin, benzopren, kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar, vinil klorid, mustard gazları gibi kimyasal ajanlar ve ultraviyole radyasyon, iyonize radyasyon gibi fiziksel ajanlar) olarak iki grupta değerlendirilebilir (57). Oksidatif hasar ile baz ve şeker modifikasyonları, kovalent çapraz bağlanmalar, tek ve çift zincir kırıkları gibi çok sayıda DNA hasar ürünü oluşur (58).

DNA hasarı iki şekilde açıklanmıştır. Birincisi OH radikali oluşumuna bağlanmıştır. Biyolojik membranları kolayca geçen H_2O_2 nükleusa penetre olur ve demir ve bakır iyonları ile reaksiyona girerek hidroksil (OH) radikaline dönüşür. OH radikalının yüksek reaktivitesi nedeni ile bu mekanizma sadece OH iyonu, H_2O_2 ’nin metal iyonları ile tepkimeye girip oluşturulduğunda ya da DNA’ya çok yakın olduğunda mümkün olabilir (59). İhtimallerden biri bu metal iyonlarının her zaman in vivo ortamda DNA’ya bağlanmak için hazır bulunmalarıdır. Örneğin; bakır iyonlarının kromozomlarda bulunduğu ve H_2O_2 bağımlı izole DNA hasarını teşvik edici olarak çok etkili olduğu düşünülmektedir. İkinci ihtimal ise metal iyonlarının oksidatif stres sonucu hücre içinde salıverildiği ve sonrasında DNA’ya bağlandığıdır (59). Böylece oksidatif stres hücre içinde serbest kalsiyum (Ca)’un miktarını artırır ve hücre içi serbest demir ve/veya bakır iyonları artar ve bunlar da DNA’ya bağlanıp, oksidatif hasar için DNA’yı hedef haline getirirler (59).

OH radikali DNA’nın şeker parçaları ile karbon atomlarından bir H atomu ayırarak tepkimeye girer (60). Buna ilave olarak oluşan bu karbon merkezli şeker radikalleri ile, çeşitli şeker ürünleri, baz-şeker radikalleri ile abazik bölgeler, zincir kırıkları ve DNA-protein çapraz bağlantıları meydana gelir (60). OH radikali pürin ve

pirimidin bazları ile de etkileşir ve bu bazlarda değişik modifikasyonların oluşmasına neden olur (60). DNA baz lezyonları ölümcül, mutajenik veya DNA polimeraz aktivitesine bağlı olarak her iki şekilde de sonuçlanabilir (61). Oksidatif olarak indüklenen DNA hasarlarından en sık gözlenen mutasyonlar Sitozin-Timin transisyonlarıdır (61). Oksidatif strese bağlı DNA hasarını açıklayan ikinci yol ise hücre içinde tetiklenen, DNA' nın omurgasını parçalayan nükleaz enziminin aktivasyonuna öncülük eden bir dizi metabolik olaydır. Oksidatif stresin hücre içi Ca miktarını artırması ve Ca bağımlı endonükleaz aktivasyonu ile programlı hücre ölümüne (apoptozis) benzer bir mekanizma ile DNA parçalanır. DNA'nın oksidatif hasardan korunması için demir şelatörleri ve radikal temizleyicilerinin birlikte kullanılmalarının önemli fayda sağladığı öne sürülmüştür (59).

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

8-OHdG DNA, protein ve lipid peroksidasyonları ile ilişkili araştırmalarda oksidatif stres belirteci olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (62). Modifiye bir baz olan 8-OHdG, ROT' ların DNA' da yaptığı 20' den fazla oksidatif baz hasar ürününden biri olup guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşur. OH radikali, guaninin 4, 5 ve 8. pozisyonlarındaki karbon atomları ile reaksiyona girer ve DNA ürün radikallerini oluşturur. OH radikalının C-8'e katılması ile oluşan katılma ürünü radikali (C8OH) bir elektron ve proton kaybederek C8-hidroksiguanin (8-OHGua)'e okside olur (63). DNA oksidasyonunun en fazla ürünü olup aynı zamanda mutajenik potansiyeline bağlı olarak en fazla çalışılan oksidasyon lezyonudur (62). Guaninden tirozin trasversiyonu üretilirken 8-OHdG DNA replikasyonu sırasında adeninle çiftleşir ve bu durum bitişik bazların yanlış okunmasına neden olabilir (62). Pek çok kanıt üriner 8-OHdG'nin sadece hücrel oksidatif stresin bir belirteci değil aynı zamanda kanser, ateroskleroz, diabet gibi hastalıklar için de risk faktörü olabileceğini göstermiştir (64).

8-OHdG, pişirilmiş gıdalardaki ısıtılmış glukozda izole edilmesi ile keşfedilmiştir (65). Kasai ve Nishiruma, mutajenler oldukça stabil olmayan yapılar oldukları için onları izole etmenin zorluğundan dolayı, karsinojenler ve mutajenlerle reaksiyona giren, özellikle guanin gibi nükleik asit bazları tarafından oluşan guanin deriveleri gibi tuzak reaktif mutajenlerin kullanıldığı bir yöntem geliştirmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda insan organlarında, lökosit DNA'sında ve idrarda oksidatif stres,

diyet, kanser sıklığı ve yaşlanma ile ilişkili olarak 8-OHdG seviyeleri analiz edilmiştir (12). Ayrıca 8-OHdG ile erkek infertilitesi arasında da ilişki saptanmıştır (65). Varikosel ve hastalarında spermatik kord ve bununla ilişkili periferik kandan elde edilen lökosit DNA'sında, yüksek 8-OHdG seviyeleri tespit edilmiştir (65).

8-OHdG DNA'da OH radikali, serbest oksijen ve tek elektron oksidanlarının oluşturduğu DNA lezyonlarının en çok görülenidir (66). 8-OHdG baz eksizyon tamiri, nükleotit eksizyon tamiri gibi major oksidatif DNA hasarı tamir ürünlerini temsil eder (66). Genel olarak oksidatif hasarlı DNA'nın tamir edilebildiği, tamir ürünlerinin kan dolaşımına salındığı ve oradan da daha ileri düzeyde metabolize edilmeden idrara geçtiği kabul edilir. Geçtiğimiz birkaç on yılda 8-OHdG genişçe çalışılmış ve oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılmıştır (66).

2.2.5. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

Major depresyonda glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler, çinko, vitamin E ve C, glutatyon ve CoQ10 gibi antioksidanlar ve total antioksidan kapasite düşük olarak bulunmuştur (67). Major depresyonda reaktif oksijen türevleri ile DNA hasarı, artmış 8-OHdG düzeyleri ile beraber olarak bildirilmiştir (67). Depresyonda artmış peroksit ve ksantin oksidaz düzeyleri gibi artmış reaktif oksijen türevleri, artmış malondialdehit düzeyleri, yağ asitlerinin oksidatif hasarı, NO-tirozinle ölçülen nitrozatif protein hasarı tespit edilmiştir (67). Ağır bilişsel bozukluğu olan yaşlılarda SOD ve GHS düzeylerindeki anlamlı düşüklük, MDA seviyelerinde de önemli artış tespit edilmiş ve serbest radikal ve antioksidan savunma sisteminin yaşlılıktaki değişik patolojik bozukluklarla ilişkili olabileceği, özellikle nörolojik psikotik bozuklukların ortaya çıkışında anahtar rol oynayabileceği öne sürülmüştür (68). Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda (E-DEHB) oksidatif stresin incelendiği bir çalışmada toplam oksidan seviyenin arttığı, olasılıkla buna cevap olarak da antioksidan seviyenin arttığı ve sonuç olarak E-DEHB'de oksidatif stresin arttığı ve oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiştir (69). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda iki uçlu bozuklukta artmış lipid peroksidasyon ürünleri ve önemli antioksidan enzimlerde değişiklikler bildirilmiştir (70). İki uçlu bozukluğun nörobiyolojik temelini nörotrofik yollar ve enerji metabolizmasının fonksiyonundaki bozukluk oluşturur. Bu yolla artan nöronal oksidatif stres sinyal transdüksiyonu, yapısal plastisite, hücre zarındaki lipidler ve protein ve genleri etkileyerek zarar verir (70). Yapılan çalışmalarda da iki uçlu

bozukluklu hastalarda kanda artmış lipid peroksidasyon ürünleri saptanmıştır (70). Literatürde iki uçlu bozukluk ve şizofreni ile SOD aktivitesindeki artış ilişkilendirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda SOD aktivitesindeki artış yalnızca iki uçlu bozukluğun akut evresi ile ilişkili olarak saptanmış ve bu durumun da hastalığın akut evresinde artan ROT üretimine karşı telafi edici olduğu düşünülmüştür (70). Amfetamin ile mani oluşturulan hayvan modellerinde prefrontal korteks, hipokampus, striatuma SOD ve CAT aktivitelerinde dengesizlik olduğu bildirilmiştir (70). Antioksidan enzimler arasındaki bu dengesizliğin serbest radikal üretimine yol açabileceği ve bu yolla oksidatif hasarın artışına yol açabileceği ileri sürülmüştür (70). Ayrıca dopaminerjik ilaçların manik belirtileri tetiklemesi ve dopamin antagonisti ilaçların mani ve psikotik dönemlerin tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olarak kullanılmasından yola çıkılarak dopaminin iki uçlu bozuklukta görülen mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (70). İki uçlu bozukluk manik dönem hastalarının incelendiği bir çalışmada SOD aktivitesinin geçirilen önceki manik dönem sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (71). Bazı çalışmalarda ise geç evre iki uçlu bozukluk hastalarında glutatyon redüktaz ve glutatyon S-transferaz (GST) enzimlerinde artış saptanmış ve bu artış da hastalıktaki oksidatif hasar mekanizmalarına karşı telafi edici bir durum olarak yorumlanmıştır (70). Bununla beraber GSH'nın lityum ve valproatın oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkilerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (70).

Şizofrenide antioksidan savunma sisteminin düzeyini belirlemek için yapılan araştırmalarda SOD, GSH-Px, CAT enzim aktiviteleri, vitamin E ve C seviyeleri incelenmiştir (72). Bazı tersine verilerin de olmasına rağmen yapılan çalışmaların büyük bir kısmı şizofreni hastalarında antioksidan savunma sistemi seviyelerindeki düşüklüğü göstermiştir (72). Değişik ölçme teknikleri, farklı materyallerde çalışma, antipsikotik tedaviye maruziyet, hasta örneklerini hastalığın değişik dönemlerinde alma, hastalığın etiyolojisindeki farklılıklar, farklı etnik orijin, farklı yaşam tarzı ve diyet alışkanlıkları gibi birçok faktör birbirine zıt bazı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir. Çelişkili sonuçlar antioksidan enzimlerin yaygın olarak kırmızı kan hücrelerinde ölçümünden de kaynaklanabilir çünkü yaşlanma süreci ile kırmızı kan hücrelerindeki antioksidan enzim seviyeleri düşüş göstermekte ve bu da sonuçlarda farklılıklara yol açabilmektedir (72). Bunlara ilave olarak malondialdehit (MDA) kış mevsimi ile

karşılaştırıldığında yaz mevsiminde daha yüksek olma eğilimindedir (72). Antioksidan enzim seviyeleri olasılıkla psikotik bozukluğun çok erken evrelerinde bile düşük seviyelerde olabilir ve ayrıca tedavi şekline, psikopatolojinin şiddetine veya çevresel etkenlere bağlı olarak değişebilir (72). Diğer taraftan düşük antioksidan savunma, geç dönem kronik antipsikotik tedavi gören hastalarda da mevcuttur (72). Bütün veriler dikkate alındığında çalışmaların büyük çoğunluğu göstermektedir ki oksidatif hasar kronik ve tedavi edilen şizofreni hastalarında olduğu gibi hiç tedavi edilmemiş ve erken evre şizofreni hastalarında da vardır (72). Oksidatif stres şizofreninin ana nedeni değilse de şizofreni patofizyolojisinde büyük bir role sahiptir. Oksidatif stresin değişik mekanizmalarıyla şizofrenide yer aldığı kabul edilmektedir (72). Reaktif ürünlerin muhtemel kaynaklarından biri dopamin metabolizmasıdır (72). Dopaminin hidrokinon yapısı fizyolojik durumlar altında moleküler oksijen tarafından hidrojen peroksiti (H_2O_2) oluşturmak için ve o-kinonla uyumlu olarak enzimatik olmayacak şekilde okside olabilir (72). Katekolamin ve poliansature yağ asitlerinin (PUFA) enzimatik olmayan oksidasyonu, beyindeki antioksidan sistemde bir eksiklik ile beraber lipid peroksidasyonundaki artış, membran akışkanlığının, bütünlüğünün ve permeabilitesinin etkilenmesi ile sonuçlanabilir (72). Beyindeki yüksek demir içeriğinden dolayı dopaminin otooksidasyonu artmış hidrojen peroksit konsantrasyonlarının muhtemel kaynağıdır. Yükselmis dopamin seviyelerinden kaynaklanan oksidatif stres striatal glutamaterjik norotransmisyonu artırarak ve geç başlangıçlı sürekli olarak kalıcı santral sinir sistemi hasarına yol açabilir (72). Şizofreni hastalarında oksidatif stres ile oluşan lipid peroksidasyonu, oksidasyonla oluşan modifiye proteinler ve DNA hasarını gösteren belirteçler araştırılmıştır (72). 8-OHdG mutajenik ve karsinojenik potansiyele sahip bir moleküldür ve DNA hasarından kaynaklanan yüksek 8-OHdG düzeyleri postmortem olarak şizofreni hastalarının hipokampusünde tespit edilmiştir (72).

2.3. Ürotensin 2 Peptidi ve Fonksiyonu

İnsan UTS-2 onbir aminoasitten oluşan siklik bir undekapeptittir. Bu peptit, ilk olarak balık ürofizisinde izole edilmiştir. Ürotensin dönüştürücü enzim aracılığı ile 124 ve 139 aminoasit rezidüsünden meydana gelen preproürotensinden elde edilir (13,14). Esansiyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, iskemik kardiyomiyopati, diabetes mellitus böbrek yetersizliği, karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansiyon ve eklampsida kan düzeyinin arttığı gösterilmiştir (15,16,20).

Vücutta endotelin 1 den 1-2 kat daha potent olan en güçlü endojen vazokonstrüktör ajandır (21).

Ratlarda yapılan deneylerde olfaktor bulbus, hipokampus, talamus, hipotalamus, epifiz bezi, tektum, tegmentum, hipofiz bezi, pons, medulla oblongata ve spinal kordu içeren beyin bölgelerinde UTS-2 reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (73).

Hayvan deneylerinde merkezi sinir sistemine UTS-2 uygulamasının lokomotor hareketlilikte uzun süreli artışa, iştah artışına ve depresyona eğilime yol açtığı bildirilmiştir (73). Yine hayvan deneylerinde UTS-2' nin intraserebroventriküler uygulanmasının anksiyojenik davranışlara yol açtığı gösterilmiş, UTS-2' nin stres/anksiyete cevabına kortikotropin salgılatıcı hormona kıyasla 10-100 kat daha az potent şekilde yol açan bir nöropeptid olduğu öne sürülmüştür. UTS-2' nin intraserebroventriküler uygulanmasını takiben frontal kortekste noradrenalin salınımında artış gözlenmiştir. Ek olarak bu yanıtın midazolam, diazepam ve flunitrazepam gibi benzodiyazepinlerle baskılandığı gösterilmiştir (73).

Ratlarda yapılan deneylerde UTS-2' nin pedünkülopontin tegmental çekirdeğe mikroenjeksiyonu hızlı göz hareketleri uyku dönemleri sayısında anlamlı artışa yol açmıştır. Yine ratlarda yapılan bir çalışmada UTS-2 uygulanması sonrası dopamin, histamin, noradrenalin serotonin gibi uyanıklık sağlayıcı nörotransmitterlerin salımında artış olması UTS-2' nin uyku uyanıklılık dengesinde rol aldığını düşündürmektedir. Yine başka bir hayvan deneyinde ise merkezi sinir sistemine UTS-2 uygulanmasının plazma TSH ve prolaktin seviyelerinde artışa yol açtığı gözlenmiştir (17,18).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi' ne başvuran semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizoaftif bozukluk hastaları ile sağlıklı kontrolleri oksidatif stres değerleri, ürotensin 2 düzeyleri ve oksidatif DNA hasarı düzeyleri açısından karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 20.08.2013/283 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en gelişmiş ili olup, 2013 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına göre Gaziantep'in toplam nüfusu 1.884.438' dir (74). Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki tek araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'ne başvuran ve şizoaftif bozukluk tanısı alan hastalar alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi' nde ayaktan takip edilen, araştırmanın dahil edilme kriterlerine uyan 27 semptomatik remisyonda olmayan şizoaftif bozukluk hastası, 27 semptomatik remisyonda olan şizoaftif bozukluk hastası ve 27 sağlıklı kontrol oluşturmaktadır.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

Araştırmanın dahil edilme ölçütleri; Hastalar için 18-65 yaş arasında, DSM IV-TR tanı kriterlerine göre şizoaftif bozukluk tanısı almış olmak ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmektir. Kontrol grubu için ise herhangi bir

psikiyatrik ve ek tıbbi hastalığı veya öyküsü olmamak ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmektir. Araştırmanın dışlama ölçütleri; ek tıbbi hastalığı veya öyküsü olan hastalar, madde bağımlılığı olan hastalar, gebeler, zeka geriliği olanlar, ağır kafa travması öyküsü olanlar, antioksidan ajan kullanımı (vitamin E, vitamin C, N-asetil sistein), ksantin oksidaz inhibitörü kullanımı (allopürinol, folik asit) olanlar ve ileri derecede şişman olanlardır.

3.5. Araştırmanın Yürütülmesi

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'nde takip edilen hastalar içerisinde, Eylül 2013 ile Şubat 2014 tarihleri arasında muayene için gelen şizofrenik bozukluk tanısı almış hastalar içerisinde araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 54 şizofrenik bozukluk hastası ve 27 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. PANNS P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5, G9 puanları en az 6 aydır 3 veya daha az olan ayrıca herhangi duygudurum dönemi tanı kriterlerini doldurmayan, HAMD puanı 8' den, YMDÖ puanı 6' dan düşük olan hastalar semptomatik remisyonda kabul edildi. Hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları incelendi; yaş, cinsiyet, eş hastalıklar, ve sigara içip içmediği gibi bilgiler not edildi.

Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri antekubital venden 12 saatlik açlık dönemini takiben alındı. Alınan kanlar jelli serum tüplerine aktarılıp buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 4000 rpm'de 10 dakika sentrifüj edilerek serumlara ayrıldı. Ayrılan serumlar TAS, TOS, 8-OHdG ve UTS-2 çalışılmak üzere -80°C'de saklandı. Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda serumlarda TAS, TOS, UTS-2, 8-OHdG ölçülüp OSI hesaplandı.

3.6. Veri Toplama Araçları:

3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:

Hastanın sosyodemografik verilerini, ne kadar süredir hastalık öyküsünün olduğunu, hikayesini, özgeçmişini, mental durum muayenesini, DSM-IV-TR ölçütlerine göre eksen tanımlarını içermektedir. Yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, mesleki durumu, sigara gibi sosyodemografik veriler ile daha önce hastanede yatış öyküsü, hastalık süresi, intihar girişimi öyküsü, kullanılan tedavi ve ek ilaçlar, ek tıbbi ve psikiyatrik hastalık varlığı, boy ve kilo değerleri ve vücut kitle indeksi, gibi klinik veriler değerlendirildi (Bkz Ek1).

3.6.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI):

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI), her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (126). Hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmenin genel olarak değerlendirildiği 3 itemli bir ölçektir. Yarı yapılandırılmış bir ölçek olup görüşme sırasında doldurulur. İlk iki item (hastalığın şiddeti ve genel düzelme) yedili, son item (etkinlik endeksi) ise dörtlü likert tipindedir.

Görüşmeci, hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmenin derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir; 1- normal, hasta değil, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta.

Genel düzelme; 1- çok düzeldi, 2- oldukça düzeldi, 3- biraz düzeldi, 4- hiç değişiklik yok, 5- biraz kötüleşti, 6- oldukça kötüleşti, 7- Çok kötüleşti.

Yan etki şiddeti sadece ilaç etkisi göz önüne alarak değerlendirilir. Yan etkiyi ifade eden seçenek işaretlenir: 1- Hiç yok, 2- Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor, 3- Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor, 4- Terapötik etkinin yararlarını göz ardı ettirecek düzeyde etkiliyor. (Bkz Ek 2).

3.6.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (75). Maddelerin 7 tanesi pozitif belirtileri, 7 tanesi negatif belirtileri, 16 tanesi ise genel psikopatoloji belirtilerini içermektedir. Her sorudaki yedi puanlı değerlendirmede psikopatolojinin artan düzeyleri yansıtılmaktadır: 1= Yok, 2= Çok hafif, 3= Hafif 4= Orta 5= Orta/ağır 6= Ağır 7= Çok Ağır.

Ölçeğin Türkçe güvenirlik ve geçerlik çalışması, Kostakoğlu ve arkadaşları (103) tarafından yapılmıştır. (Bkz Ek 3).

3.6.4. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDDÖ)

Depresyonun düzeyini ve şiddet değişimini ölçen, tanı koydurucu olmayan ve klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. 17 soru içerir. Puanlama 0 ile 4 arasında yapılır.

En yüksek puan 53'tür. 16 puan ve üstü ağır düzeyde depresyon olarak değerlendirilir (76). Türkçe formunun geçerlilik güvenirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları (77) tarafından yapılmıştır. (Bkz Ek 4).

3.6.5. Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ)

Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik hazırlanmış, görüşmeci tarafından uygulanan ölçektir. Toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerin 7'si beşli Likert tipinde, diğer dördü dokuzlu Likert tipindedir. Değerlendirmede son bir hafta önemlidir. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir (78). Türkçe geçerlilik ve güvenirliği Karadağ ve ark. (79) tarafından yapılmıştır. (Bkz Ek 5).

3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Reaktifler

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (80).

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

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

İlke

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (80).

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

3.7.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (81).

Reaktifler

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

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

İlke

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (81).

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

3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (82).

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

Bir oksidatif hasar belirteci olan 8-OHdG (Cayman, ABD) ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA çalışması Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A. D. ELISA laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerden ve standartlardan (3000; 1333; 592,6; 263,4; 117, 1; 52; 23,1 ve 10,3 ng/mL) kuyucuklara 50 µL eklendi. Kuyucuklara 50 µL DNA/RNA oksidatif hasar enzimimmunoassay monoklonal antibody eklendi. +4 °C'de 18 saat inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanıp 200 µL Ellman Reaktifi eklendi. 90 dakika 400 rpm'de karanlıkta bekletildi. İnkübasyon bittikten sonra ELISA okuyucu (Biotek Instruments, USA) ile 405 nm' de okundu.

3.7.5. Serumda Ürotensin 2 (UTS-2) Ölçümü

Ürotensin 2 (Eastbiopharm, ÇİN) Elisa yöntemi kullanılarak ölçüldü. ELISA çalışması Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A. D. ELISA laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Standartlardan (450, 300, 200, 100, 50 ve 25 pg/mL) kuyucuklara 50 µL eklendi. Örneklerden 10 µL eklenip 40 µL örnek dilüsyonu eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklara yıkama solüsyonu ile yıkayıp 50 µL HRP-Konjugat eklenip oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Yarım saat sonra kuyucuklar tekrar yıkayıp 50 µL Kromojen A ve 50 µL Kromojen B eklendi. 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. 15 dakika karanlıkta inkübe edilip 50 µL Stop solüsyonu eklendi ve ELISA okuyucu (Biotek Instruments, USA) ile 450 nm’ de okundu.

3.8. İstatistiksel yöntem

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için 2 bağımsız grup karşılaştırmasında Mann Whitney U Testi, 2’ den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve all pairwise çoklu karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare analizi ile sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Tanıtıcı istatistik olarak ortalama±std.sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya 54 şizoaftif bozukluk hastası ve 27 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların 27' si semptomatik olarak remisyonda iken 27' si semptomatik olarak remisyonda değildi. Semptomatik remisyonda olan şizoaftif bozukluk hastalarının 16'sı (%59.3) erkek, 11' i (%40.7) kadındı ve yaş ortalamaları 35.64 ± 7.43 dü. Semptomatik remisyonda olmayan şizoaftif bozukluk hastalarının 17' si (%63) erkek, 10' u (%37) kadındı ve yaş ortalamaları 34.96 ± 9.22 ydi. Kontrol grubunun 10' u kadın (%37), 17' si (%63) erkekti ve yaş ortalamaları 32.11 ± 5.20 ydi.

Semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizoaftif bozukluk hastaları kontrol grubu ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizoaftif bozukluk hastaları ile kontrol grubunun yaş, cinsiyet, sigara kullanımı açısından karşılaştırılması.

		Semptomatik remisyon olan hastalar (n:27)	Semptomatik remisyonda olmayan hastalar (n:27)	Kontrol (n:27)	p değeri
Cinsiyet (%)	Kadın	10 (%37)	11 (%40.7)	10 (%37)	0.949
	Erkek	17 (%63)	16 (%59.3)	17 (%63)	
Sigara kullanımı (%)	Var	14 (%51,9)	15 (%55.6)	13 (%48.1)	0.862
	Yok	13 (% 48.1)	12 (%44.4)	14 (%51.9)	
Yaş (ortalama$\pm$ss)		34.96 $\pm$ 9.22	35.67 $\pm$ 7.43	32.11 $\pm$ 5.20	0,187

SS: Standart sapma

Şizoaffektif bozukluk hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizoaffektif bozukluk hastaları birbirleri ile cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim durumu, hastanede yatış sayısı, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, vücut kitle indeksi, ekt öyküsü, intihar girişimi öyküsü, soygeçmişlerinde psikiyatrik hastalık öyküsü olup olmaması, geçirilmiş manik, depresif ve toplam duygudurum dönemi sayısı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri tablo 2’ de gösterilmiştir.

Semptomatik remisyonda olmayan şizoaffektif bozukluk hastalarının 10’ u (%37) manik, 8’i (%29.6) depresif dönemde iken 9’ u (%33.3) ötimikti. Semptomatik remisyonda olmayan şizoaffektif bozukluk hastalarının 12’ sinin (%44.4), semptomatik remisyonda olan hastaların ise 8’ inin (%29.6) soygeçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü saptandı. Semptomatik remisyonda olmayan hastaların 2’ sinin (%7.4) soygeçmişinde şizoaffektif bozukluk, 5’ inde (%18.5) şizofreni, 2’sinde major depresif bozukluk, 3’ ünde anksiyete bozuklukları öyküsü mevcuttu. Semptomatik remisyonda olan hastaların 3’ ünün soygeçmişinde (%11.1) şizoaffektif bozukluk, 2’sinde (%7.4) şizofreni, 1’inde (%3.7) iki uçlu bozukluk, 1’ inde (%3.7) major depresif bozukluk, 1’ inde (%3.7) anksiyete bozukluğu öyküsü mevcuttu.

Semptomatik remisyonda olmayan hastaların PANSS puanları 97.93 ± 14.57 , KGİ şiddet puanları 5 ± 1 iken, semptomatik remisyonda olan hastaların PANSS puanları 51.44 ± 12.05 , KGİ şiddet puanları 2.44 ± 0.57 idi.

Tablo 2: Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

		Semptomatik remisyonda olmayan hastalar (n:27)	Semptomatiik remisyonda olan hastalar (n:27)	p değeri
Eğitim durumu	Okur yazar değil	0	3 (%11.1)	0.289
	İlkokul	13 (%48.1)	9 (%33.3)	
	Ortaokul	3 (%11.1)	2 (%7.4)	
	Lise	7 (%25.9)	11 (%40.7)	
	Üniversite	4 (%14.8)	2 (%7.4)	
Medeni Durum	Bekar	11 (%40.7)	11 (%40.7)	0.198
	Evli	15 (%55.6)	10 (%37.0)	
	Boşanmış	1 (%3.7)	5 (%18.5)	
	Dul	0	1 (%3.7)	
Aile öyküsü	Var	12 (%44.4)	8 (%29.6)	0.199
	Yok	15 (%55.6)	19 (%70.4)	
Aile öyküsü	Şizoaffektif bozukluk	2 (%7.4)	3 (%11.1)	
	Şizofreni	5 (%18.5)	2 (%7.4)	
	Major depresif bozukluk	2 (%7.4)	1 (%3.7)	
	İki uçlu bozukluk	0	1 (%3.7)	
	Anksiyete bozuklukları	3 (%11.1)	1 (%3.7)	
EKT öyküsü	Var	11 (%40.7)	17 (%62.9)	0.086
	Yok	16 (%59.3)	10 (%37.03)	
İntihar girişimi	Var	11 (%40.7)	6 (%22.2)	0.120
	Yok	16 (%59.3)	21 (%77.8)	

Tablo 2: Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Semptomatik remisyonda olmayan hastalar (n:27)	Semptomatiik remisyonda olan hastalar (n:27)	p değeri
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama±ss)	20.96±5.11	22.74±4.91	0.160
Hastalık Süresi (ortalama±ss)	14.00±8.01	12.93±5.69	0.910
Yatış sayısı (ortalama±ss)	3.00±2.55	2.37±2.03	0.367
Geçirilmiş toplam duygudurum dönemi sayısı (ortalama±ss)	7.00±3.35	6.33±2.38	0.721
Geçirilmiş manik dönem sayısı (ortalama±ss)	3.41±2.13	2.37,1.14	0.113
Geçirilmiş depresif dönem sayısı (ortalama±ss)	3.59±1.86	3.96±2.51	0.800
VKİ (ortalama±ss)	29.06±4.33	29.32±4.30	0.808

EKT: Elektro konvulsif tedavi, VKİ: Vücut kitle indeksi, SS: Standart sapma

4.2. TAS, TOS, OSİ, UTS-2 ve 8-OHdG değerleri

Semptomatik remisyonda olan hastalar, semptomatik remisyonda olmayan hastalar ve kontrol grubu TAS, TOS, OSİ, UTS-2 ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında 8-OHdG, TOS ve OSİ değerleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). (Tablo 3). Semptomatik remisyonda olan şizofren hastalarının TAS ve UTS-2 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. (UTS-2 $p=0.001$, TAS $p= 0.016$) (Tablo 4). Semptomatik remisyonda olmayan şizofren hastalarının TAS ve UTS-2 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. (UTS-2 $p=0.001$, TAS $p= 0.033$) (Tablo 4). Her iki hasta grubu arasında TAS ve UTS-2 değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. (UTS-2 $p>0.05$, TAS $p>0.05$) (Tablo 4, şekil 1-5)

Tablo 3: Semptomatik remisyonda olan hastalar, semptomatik remisyonda olmayan hastalar ve kontrol grubunun TAS, TOS, OSİ, UTS-2 ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırması (Kruskal Wallis Testi).

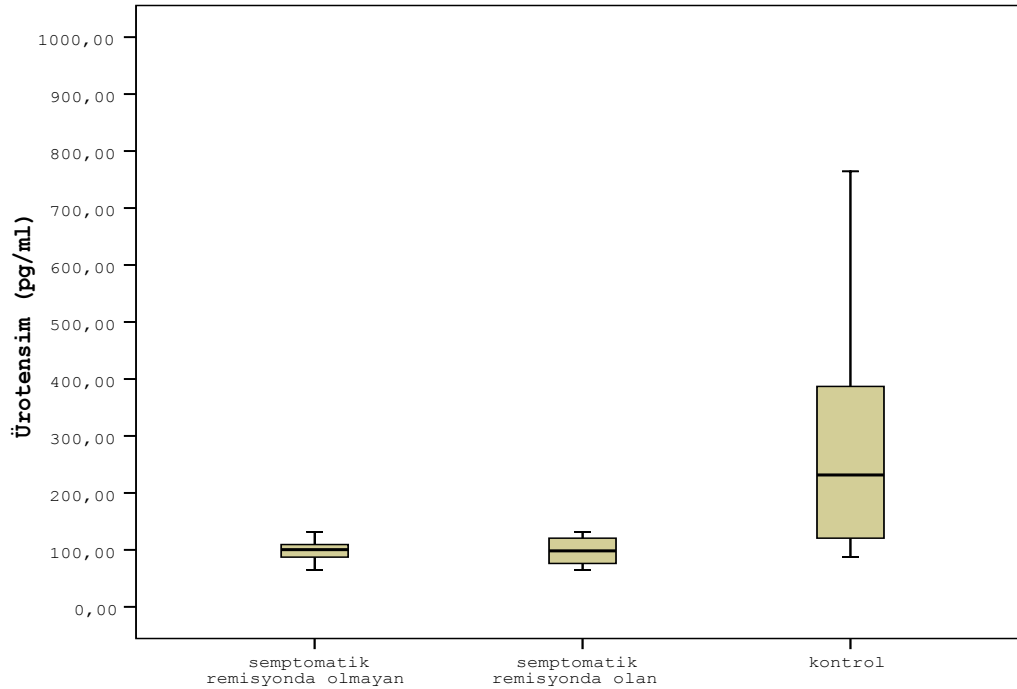
	Semptomatik remisyonda olmayan (n:27) (Medyan %25-%75)	Semptomatik remisyonda olan (n:27) (Medyan %25-%75)	Kontrol (n:27) (Medyan %25-%75)	P
UTS-2	100.51[87.27-109.47]	98.37 [76.17-120.57]	231.56 [120.57-386.95]	0.001
TAS	4.09 [1.71-4.16]	4.07 [3.08-4.18]	4.17 [4.12-4.21]	0.008
TOS	46.23 [12.35-58.11]	51.17 [20.52-80.50]	50.98 [37.56-63.35]	0.485
OSİ	1.22 [55560-2,68900]	1.33 [0.78-2.14]	1.22 [0.90-1.50]	0.798
8-OHdG	13.40 [8.76-15.64]	13.14 [10.94-15.56]	10.22 [7.63-14.58]	0.126

UTS-2: Ürotensin 2, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, 8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin.

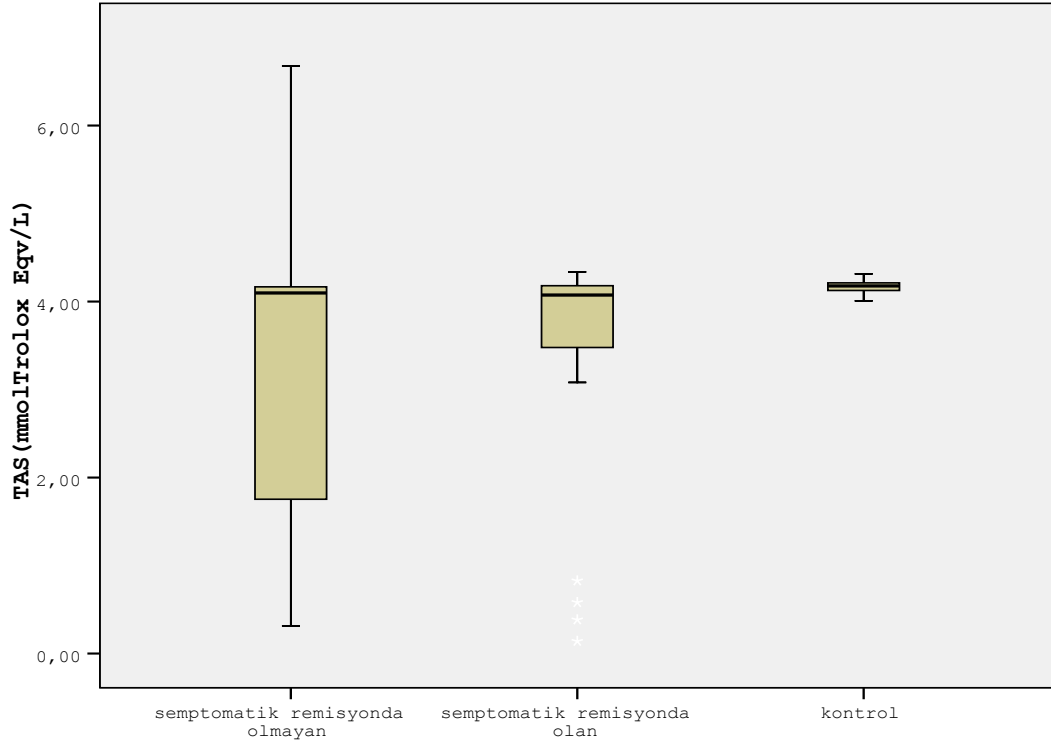
Tablo 4: TAS ve UTS-2 değerlerinin semptomatik remisyonda olan, semptomatik remisyonda olmayan ve kontrol grubunda karşılaştırılması (All pairwise testi).

		TAS p	UTS-2 p
Semptomatik remisyonda olmayan hastalar	Semptomatik remisyonda olan hastalar	>0.05	>0.05
	Kontrol	0.033	0.001
Semptomatik remisyonda olan hastalar	Semptomatik remisyonda olmayan hastalar	> 0.05	>0.05
	Kontrol	0.016	0.001
Kontrol	Semptomatik remisyonda olmayan hastalar	0.033	0.001
	Semptomatik remisyonda olan hastalar	0.016	0.001

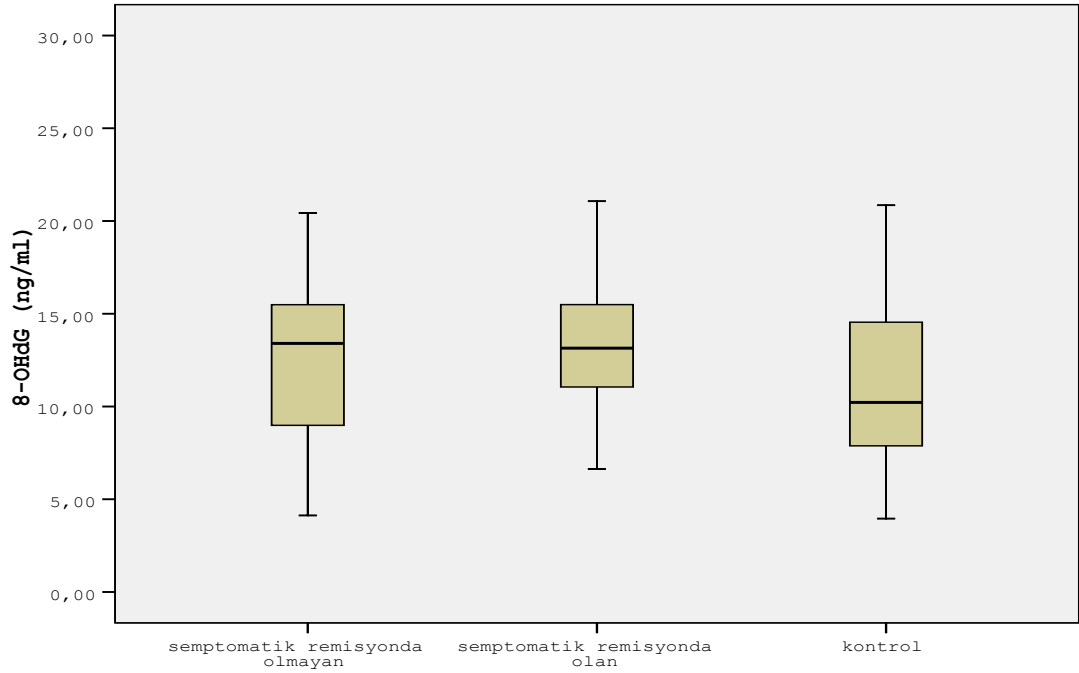
UTS-2: Ürotensin 2, TAS: Total Antioksidan Seviye



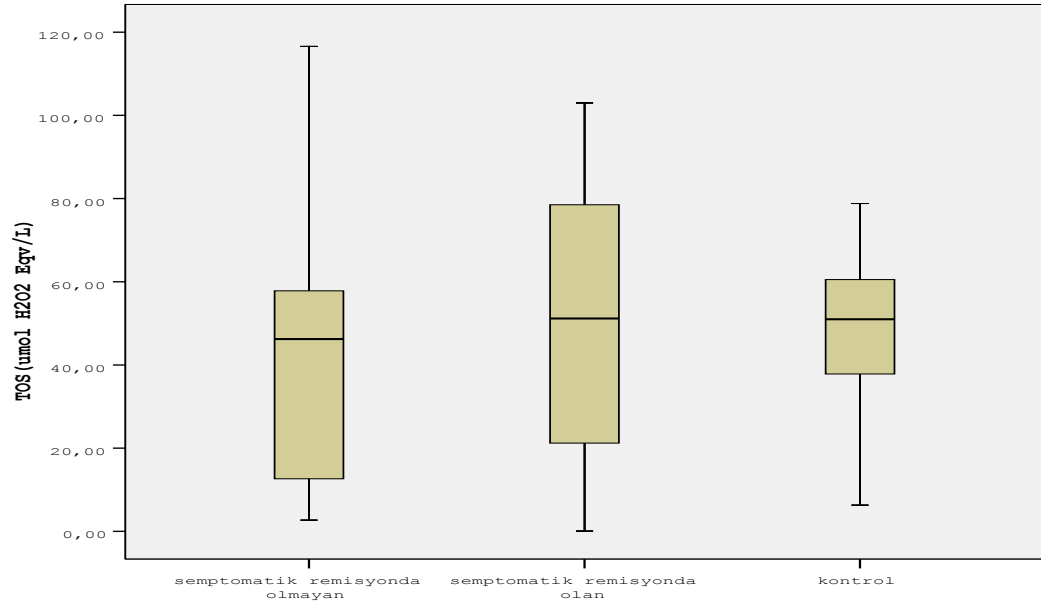
Şekil 1: Semptomatik remisyonda olmayan, semptomatik remisyonda olan hastaların ve kontrol grubunun UTS-2 düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.



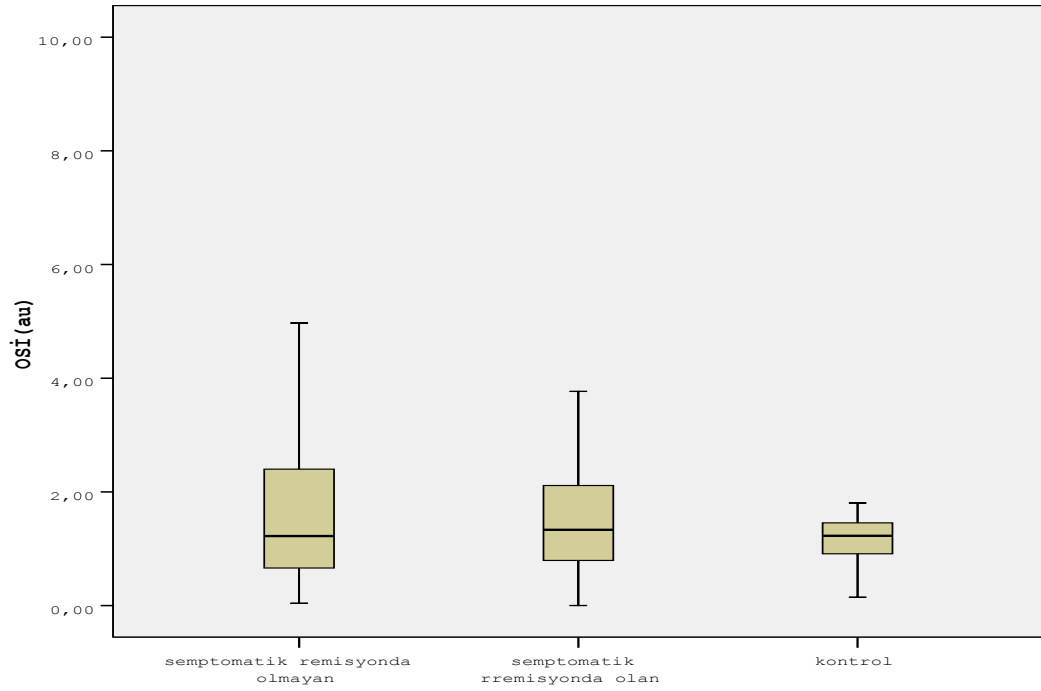
Şekil 2: Semptomatik remisyonda olmayan, semptomatik remisyonda olan hastaların ve kontrol grubunun TAS düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.



Şekil 3: Semptomatik remisyonda olmayan, semptomatik remisyonda olan hastaların ve kontrol grubunun 8-OHdG düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.



Şekil 4: Semptomatik remisyonda olmayan, semptomatik remisyonda olan hastaların ve kontrol grubunun TOS düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.



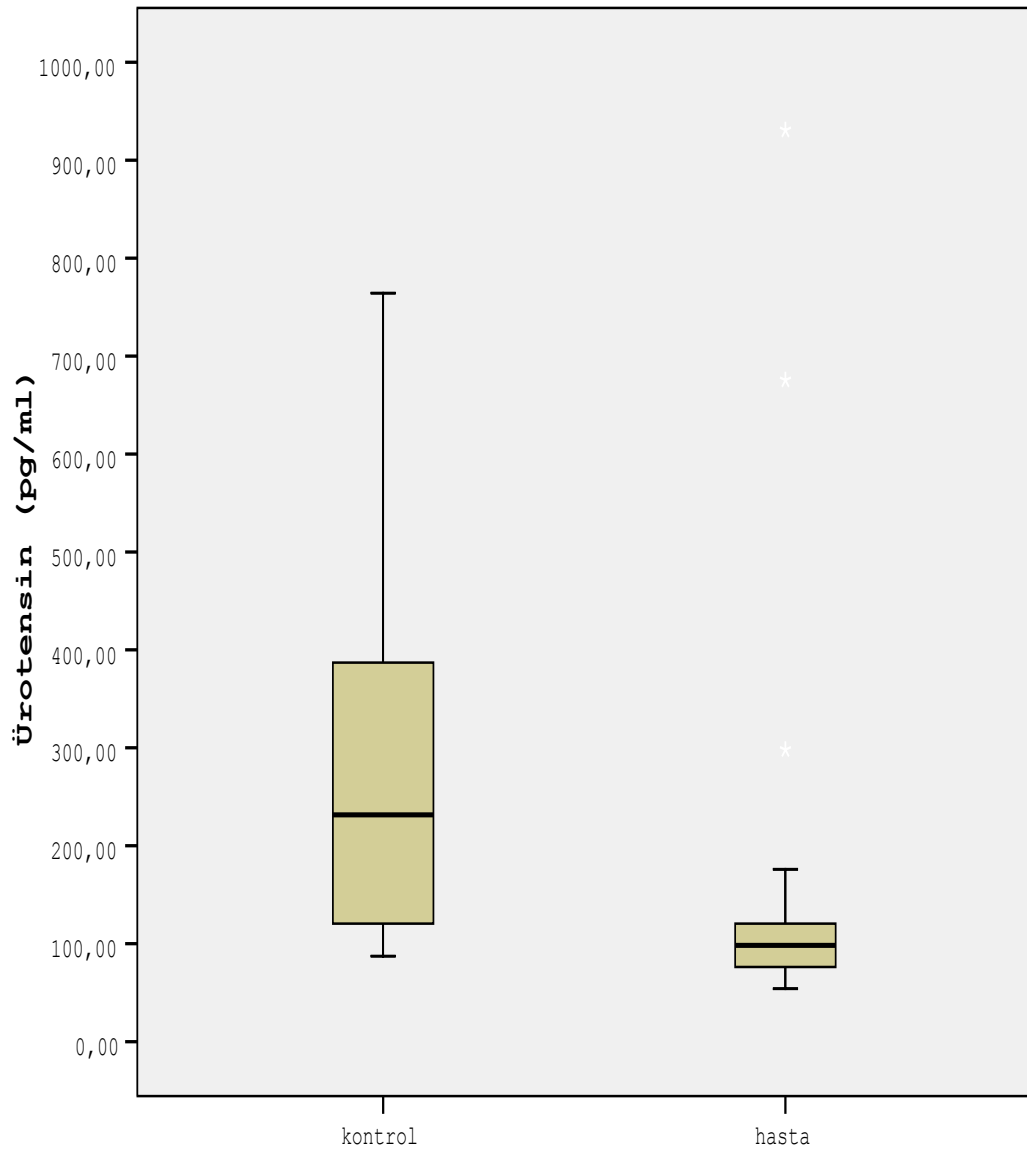
Şekil 5: Semptomatik remisyonda olmayan, semptomatik remisyonda olan hastaların ve kontrol grubunun OSI düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.

Çalışmaya alınan şizoaffektif bozukluk hastaları (semtomatik remisyonda olan ve olmayan) kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ, UTS-2 ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında TOS, 8-OHdG ve OSİ değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). TAS ve UTS-2 değerleri şizoaffektif bozukluk hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. (UTS-2 $p=0.001$, TAS $p= 0.002$), (Tablo 7, şekil 6-10).

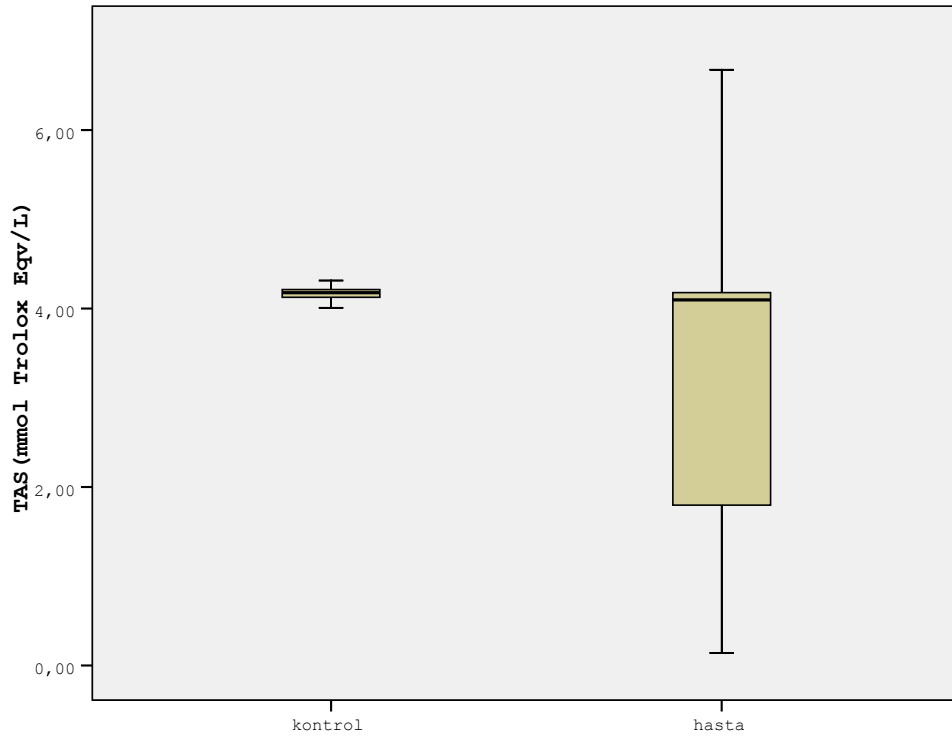
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun TAS, TOS, OSİ, UTS-2 ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması. (Whitney U Testi)

	Hasta (n:54) (Medyan %25-%75)	Kontrol (n:27) (Medyan %25-%75)	p
UTS-2	98.37 [76.17-120.57]	231.56 [120.57-386.95]	0.001
TAS	4.09 [1.77-4.17]	4.17 [4.12-4.21]	0,002
TOS	46.61 [17.38-64.46]	50.98 [37.56-63.35]	0,266
OSİ	1.28 [0.76-2.17]	1.22 [0.90-1.50]	0,638
8-OHdG	13.27 [10.42-15.56]	10.22 [7.63-14.58]	0.061

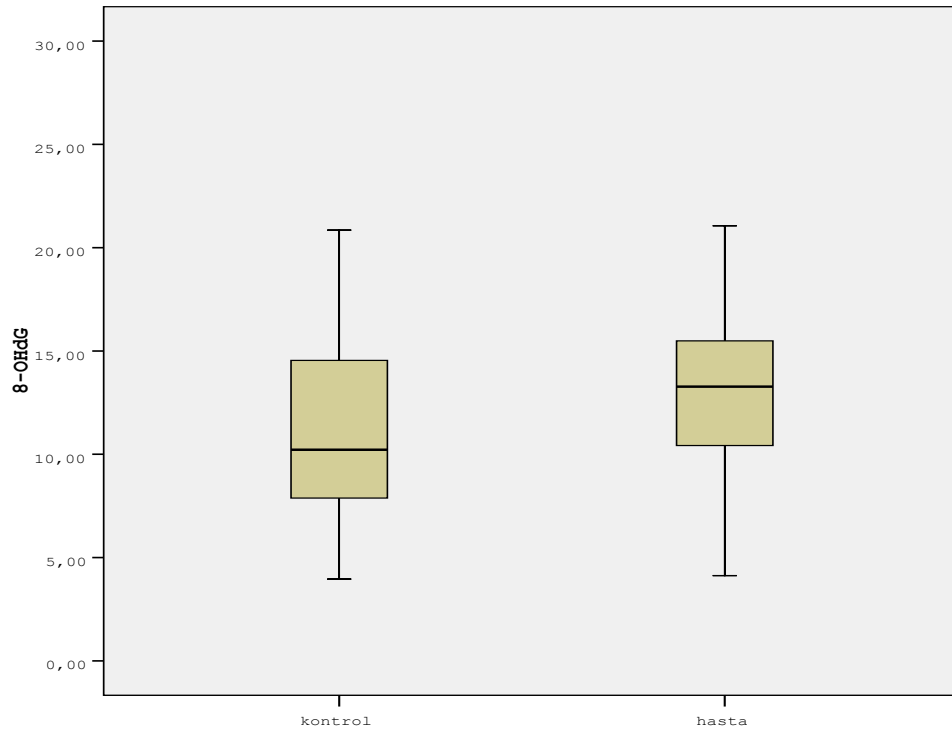
UTS-2: Ürotensin 2, TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, 8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin



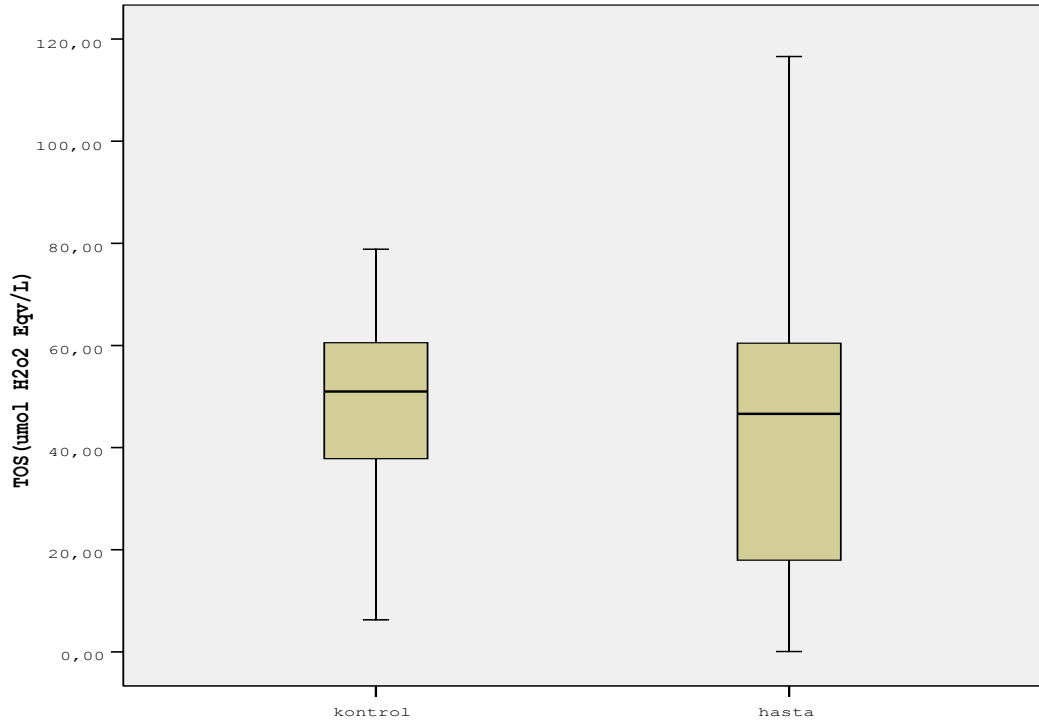
Şekil 6: Hasta ve kontrol grubunun UTS-2 düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.



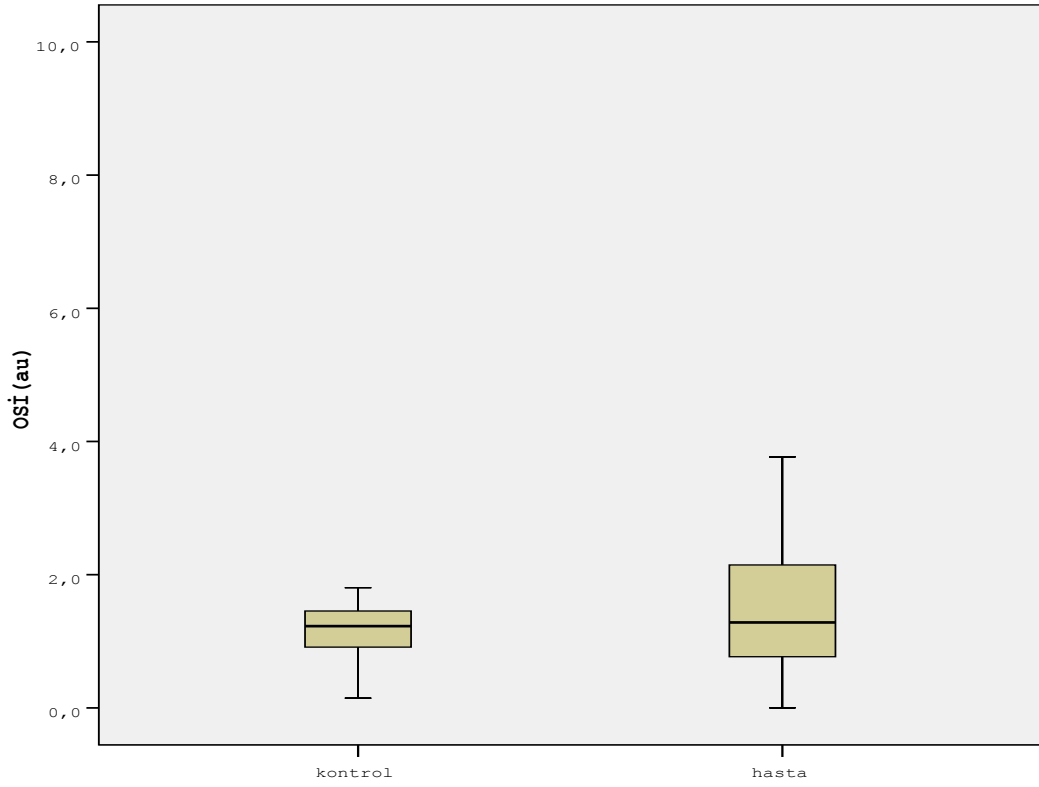
Şekil 7: Hasta ve kontrol grubunun TAS düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.



Şekil 8: Hasta ve kontrol grubunun 8-OHdG düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.



Şekil 9: Hasta ve kontrol grubunun TOS düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.



Şekil 10: Hasta ve kontrol grubunun OSI düzeylerinin kutu grafiği ile karşılaştırılması.

Ayrıca yapılan korelasyon analizinde geçirilmiş manik dönem sayısı ile TAS düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r=-0.278$, $p=0.042$), UTS-2 düzeyleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon izlendi ($r=0.269$, $p=0,049$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada şizoaftif bozukluk hastalarında UTS-2 düzeylerini, oksidatif metabolizmayı ve oksidatif DNA hasarını semptomatik remisyonda olma ve olmama durumlarına göre incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızın ilk bulgusu şizoaftif bozukluk hastalarının UTS-2 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olmasıdır. Semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizoaftif bozukluk hastalarının UTS-2 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış, her iki hastalık grubunun UTS-2 değerleri ayrı ayrı sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur.

UTS-2 günümüze kadar psikiyatrik hastalıklarda sadece bir çalışmada araştırılmıştır. Bülbül ve ark. (83) şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla UTS-2 değerlerini yüksek olarak saptamış, UTS-2' nin vazokonstrüktör etkilerinin şizofreni hastalarında azalmış olan prefrontal ve temporal kan akımından sorumlu olabileceğini iddia etmişlerdir. Her ne kadar konu hakkındaki ilk yayınlarda UTS-2' nin günümüze kadar saptanan en güçlü vazokonstrüktör olduğu bildirilse de daha sonra yapılan çalışmalarda damarın çapı ve dokunun türüne göre UTS-2' nin vazodilatör etkilerinin de olabileceği gösterilmiştir (84). İnsan beyin damarlarında ve özellikle prefrontal kortekste UTS-2' nin nasıl bir etki yaptığı henüz araştırılmamıştır. Hastalarda beyin kan akımı ile UTS-2' nin ilişkisi ileriki çalışmaların konusu olabilir. Ek olarak bir vazodilatör olan Adrenomedullin (ADM) şizofreni hastalarında yüksek olarak saptanmıştır (85). Bu artışın nedeni günümüze kadar net olarak belirlenmemiştir. ADM' nin artışı ve bir vazokonstrüktör olarak kabul edersek UTS-2' nin azalması hipofrontaliteyi telafi etmek amaçlı yanıtlar olarak düşünülebilir. Ayrıca daha önce şizofreni hastalarında yapılan çalışmanın aksine şizoaftif bozukluk hastalarında saptanan düşük UTS-2 değerleri fizyopatolojik açıdan şizofreni ve şizoaftif bozukluğun ayrı hastalıklar olduğuna işaret edebilir.

İmmün mekanizmaların şizofrenide hastalık oluşumu yada klinik belirtiler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İmmün sistem alt sistemlerindeki bozukluklar şizofrenide birçok çalışmada tekrarlayıcı ve tutarlı biçimde gösterilmiştir (86).

Sitokinlerin nöroendokrin sistem, hipotalamo-hipofiz-adrenal sistem, otonom sistem ve nörotransmitter sistemleri (dopamin, serotonin ve glutamat) ile etkileşimde olduğu bilinmektedir (87,88). Şizoaffektif hastalarda yapılan bir çalışmada hs-CRP düzeyleri kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek, IL-4 düzeyleri kontrollere kıyasla anlamlı oranda düşük saptanmıştır (89). UTS-2' nin inflamatuvar süreçlerde rol aldığı gösterilmiştir. Farklı dokularda UTS-2' nin IL-6 düzeylerini arttırdığı saptanmıştır (90). İnterferon gama ise UTS-2 reseptörlerinin üretimini arttırmaktadır (91). Ayrıca UTS-2' nin kronik inflamatuvar bir süreç olan aterosklerozda rol aldığı da düşünülmektedir (92). Önceki çalışmaların aksine daha yakın dönemli çalışmalar ise UTS-2' nin inflamasyondan, endotel fonksiyon bozukluğundan ve kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu etkisi olabileceğini gösterilmiştir (93-95). Bu açıdan bakıldığında hastalarımızda düşük bulunan UTS-2 seviyeleri hastalık etiyopatojeninde sorumlu tutulan inflamasyon artışına ayrıca psikotik bozukluklarda artmış olduğu bilinen kardiyovasküler hastalıklara yol açıyor olabilir (31,89).

Ratlarda yapılan deneylerde UTS-2' nin intraserebroventriküler uygulamasının ROS düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (21). Diabetik hastalarda yapılan bir çalışmada ise UTS-2 düzeylerinin TAS düzeyleri ile ters yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir (96). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda damar endotel hücrelerindeki UTS-2 reseptörlerinin uyarılmasının NO salınımına yol açtığı gösterilmiştir (97). Bu veriler UTS-2' nin oksidatif mekanizmalarda rol aldığını düşündürmektedir. Bu nedenle UTS-2 düzeyleri ile oksidatif parametreler arasındaki ilişkiyi inceledik ancak değerler arasında herhangi anlamlı korelasyon saptamadık.

UTS-2 reseptörlerinin olfaktor bulbus, hipokampus, talamus, hipotalamus, epifiz bezi, tektum, tegmentum, hipofiz bezi, pons, medulla oblongata ve spinal kord içeren beyin bölgelerinde bulunması ayrıca UTS-2' nin vasküler, hormonal, inflamatuvar, oksidatif sistemlerde rol alması ve hastalarımızda kontrollere kıyasla seviyelerinin düşük bulunması hastalık etiyopatogenezinde UTS-2 nin rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın ikinci bulgusu şizoaftif bozukluk hastalarının TAS düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olmasıdır. Semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizoaftif bozukluk hastalarının TAS düzeyleri arasında farklılık saptanmamış, her iki hasta grubunun TAS değerleri ayrı ayrı sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur.

Şizoaftif bozukluk hastalarında total antioksidan kapasitenin değerlendirildiği iki çalışma bulunmaktadır. Şizoaftif bozuklukta bu alanda yapılan ilk çalışmada TAS değerleri açısından hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (98). Diğer bir çalışmada ise şizoaftif bozukluk hastaları ile şizofreni ve iki uçlu bozukluk hastaları karşılaştırılmış, gruplar arasında TAS değerleri açısından farklılık saptanmamıştır (99).

Şizofreni hastalarında antioksidan parametrelerin incelendiği çalışmalarda genel olarak çalışmamızla uyumlu olarak TAS düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunmuş ve şizofreni hastalarında antioksidan bir yetersizliğin olabileceğine işaret edilmiştir (100-102). Li ve arkadaşları (103) ilk atak ve hiç tedavi edilmemiş şizofreni hastalarında TAS düzeylerini kontrollerden anlamlı olarak düşük bulmuş ve sonuç olarak oksidatif stresin şizofreninin erken dönemlerinde meydana geldiğini, şizofreni patogeneğinde ve muhtemelen negatif şizofreni semptomatolojisinde önemli rol oynayabileceğini ifade etmiştir.

Kliniğimizde şizofreni hastalarında total antioksidan seviyenin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada bulgularımızla uyumlu olarak TAS değerleri şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre düşük saptanırken (104), diğer çalışmada kontrol grubu ile anlamlı farklılık saptanmamıştır (105). Kliniğimizde total antioksidan seviyenin incelendiği diğer çalışmalarda iki uçlu bozukluk hastalarında ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu hastalarında TAS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ve bu sonuçlar artmış olan oksidatif strese karşı telafi edici yanıt olarak değerlendirilmiştir (106,107).

Yapılan çalışmalarda antioksidan kapasite diğer bazı parametreler ile de değerlendirilmiştir. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmaların büyük bir kısmında antioksidan savunma sistemlerinde azalma bildirilse de, tersi yönde sonuçlar bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (108). Şizofreni hastalarında yapılan 44 araştırmanın dahil edildiği bir metaanaliz sonucunda TAS ilk atak psikozlarda anlamlı olarak düşük ve

antipsikotik tedavi alan hastalarda uzunlamasına izlem sonrasında anlamlı olarak yüksek bulunduğu için “durum” belirteci olarak tanımlanmıştır (109).

Çalışmamızda şizoaftif bozukluk hastalarında TAS değerlerinin kontrol grubuna kıyasla düşük bulunması şizoaftif bozuklukta antioksidan savunma sistemlerinde yetersizlik olduğunu göstermektedir. Düşük TAS değerlerinin hem semptomatik remisyonda olan hastalarda hem de semptomatik remisyonda olmayan hastalarda kontrollere kıyasla düşük saptanması TAS’ ın şizoaftif bozukluk hastalarında durum belirteci olmaktan çok hastalık belirteci olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda şizoaftif bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla TOS ve OSI değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda genel olarak TOS ve OSI seviyelerinde artış saptanmıştır. Kliniğimizde şizofreni hastalarında yapılmış iki çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada TOS ve OSI değerleri kontrollere kıyasla yüksek saptanırken diğer çalışmada kontrollerle çalışmamızla uyumlu olarak herhangi farklılık saptanmamıştır (104,105).

Şizofreni hastalarında oksidan parametreler TOS dışında başka belirteçlerle de incelenmiştir. Akyol ve arkadaşları (110) şizofreni hastalarında nitrik oksit (NO), ksantin oksidaz (XO) ve lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan plazma tiobarbiturik asit reaktif substans (TBARS) seviyelerini sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Değişik çalışmalarda şizofreni hastalarının eritrositlerinde ve plazmasında yüksek lipid peroksidasyon ürünleri tespit edilmiştir (111-114). Şizofreni hastalarında MDA seviyelerinin araştırıldığı 17 çalışma verilerinin değerlendirildiği bir metaanalizde şizofreni hastalarında MDA seviyelerindeki güçlü artışın varlığı doğrulanmıştır (115). Şizofrenide oksidatif stres ile ilgili 35 çalışmanın değerlendirildiği başka bir metaanalizde şizofreni hastalarında TBARS ve NO seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (116). Şizofreni hastalarında serebral spektroskopi ve oksidatif stresin beraber incelendiği bir çalışmada şizofreni hastalarında artmış serebral mitokondrial oksidatif fosforilasyon düzeyleri bulunmuştur (117). Sarandol ve arkadaşları (118) şizofreni hastalarında tedavi öncesi plazma MDA ve beyin hasarının göstergesi olan serum S100B düzeylerini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuş ve tedavi sonrası değerlerde anlamlı değişiklik olmadığını göstermiştir.

İki uçlu bozuklukta manik hecmde TOS değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada, hasta grubunda TOS değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (119). Savaş ve arkadaşları (120) iki uçlu bozukluk manik dönemdeki hastaların NO ve ADM düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek olarak bulmuşlar ve iki uçlu bozukluğun patofizyolojisinde NO ve ADM' nin rolünün olabileceğine işaret etmişlerdir. Bu bulgular Yanık ve arkadaşlarının (121) arginin-NO yolağının iki uçlu bozukluğun patogenezi ile ilişkili olabileceğini ifade etmesi ile desteklenmiştir. İki uçlu bozukluk depresif dönemdeki hastalarda tedavi öncesi ve sonrası NO seviyeleri incelenmiş ve tedavi öncesi yüksek saptanan NO düzeylerinin tedavi sonrası azalarak sağlıklı kontrollerle aynı seviyeye geldiği belirlenmiştir (122, 123). Literatürde genel olarak iki uçlu bozukluk hastalarında oksidanların artışı destekleyen çalışmalar olmakla beraber Sağlam ve ark. (124) yaptığı bir çalışmada mani hastalarında NO seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Şizoaftif bozuklukta TOS ve OSİ değerleri daha önce 2 çalışma ile değerlendirilmiştir. Şizoaftif bozukluk hastalarında total oksidan kapasiteyi değerlendiren ilk çalışmada hastalarda TOS ve OSİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (98). Yine şizoaftif bozukluk hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise TOS ve OSİ değerleri şizofreni ve iki uçlu hastalara kıyasla yüksek olarak bulunmuştur (99).

Her ne kadar sonuçlarımız şizoaftif bozukluk hastalarında daha önce yapılan çalışmalarla tutarlı gözükme de yapılan her üç çalışmada oksidan parametreler birlikte değerlendirildiğinde şizoaftif bozuklukta oksidatif dengede bozulmaya işaret etmektedir.

Çalışmamızda şizoaftif bozukluk hastalarında 8-OHdG düzeyleri kontrollere kıyasla yüksek olmasına karşın bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.061$).

Vücudun diğer organları ile karşılaştırıldığında özellikle beyin serbest radikallerin (SR) hasarlayıcı etkilerinden daha kolayca etkilenir (125). Şizofreni hastalarında postmortem yapılan bir çalışma hipokampusta 8-OHdG düzeylerinin psikiyatrik hastalığı olmayan kontrollerden 10 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (126). Başka bir çalışmada şizofreni ve kontrol grupları arasında endojen ve H_2O_2 ' nin induklediği DNA hasarı seviyesinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (127).

Şizofreni hastalarında istatistiksel anlamlı olmayan yüksek hücrel DNA hasarı ve plazma protein karbonil seviyeleri bulmuştur. Psimades ve arkadaşları (128) şizofreni hastalarında kontrollere göre DNA hasarının farklı olmadığını göstermiş, şizofreni hastalarında dış etkilere karşı DNA hasarında hafifçe artmış duyarlılık ve DNA tamir kapasitesindeki az miktardaki azalmanın kontrollere göre istatistiksel anlamlı olmadığını ifade etmiştir. Andrezza ve arkadaşları (129) İUB depresif, manik ve ötimik dönemdeki hastalarda yaptığı ve serum protein S100B, TBARS, SOD, GSH-Px ve CAT aktivitelerini incelediği çalışmada İUB hastalarında depresif ve manik dönemlerde beyin hasarının bir göstergesi olduğu düşünülen serum S100B düzeylerini yüksek olarak tespit ederken, ötimik hastalarda yüksek olmadığını göstermiştir. Andrezza ve arkadaşları (130) başka bir çalışmada İUB hastalarında kontrol grubuna göre artmış DNA hasarı olduğunu göstermiştir. Depresif ve manik atakların şiddeti DNA hasarı ile ilişkili bulunmuştur. Forlenza ve ark. (131) major depresyon hastalarında 8-OHdG düzeyini kontrollere göre anlamlı yüksek bulmuştur. Bu çalışmada rekürren depresif atak geçiren hastalarda oksidatif DNA hasarı tek depresif atak geçirenlerden daha yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada alkol bağımlılarında 8-OHdG ve MDA düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada 8-OHdG ve MDA düzeyleri ile alkol yoksunluk şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (132). Travma sonrası stres bozukluğu hastalarında yapılan bir çalışmada ise idrar 8-OHdG düzeyleri kontrollerden anlamlı farklı bulunmamıştır (133).

Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmalarda 8-OHdG seviyeleri iki uçlu bozukluk, OKB ve semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastalarında kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur.

Çalışmamız şizoaffektif bozukluk hastalarında oksidatif DNA hasarını inceleyen ilk araştırmadır. Hastaların 8-OHdG düzeyleri kontrollere kıyasla yüksek olmasına karşın bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0.061$). Bu durum hasta ve kontrol grubumuzun sayıca az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda TOS ve OSI seviyeleri kontrollere karşı yüksek bulunmasa da, hastalarda görülen oksidatif DNA hasarı düzeylerinde artış antioksidan savunma sistemlerindeki yetersizliğin oksidatif DNA hasarına yol açtığını göstermektedir.

Şizoaffektif bozuklukta UTS-2 ve 8-OHdG seviyelerini ayrıca psikiyatrik hastalıklarda UTS-2 ve oksidatif parametrelerin ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması

hasta grubunun ek tıbbi rahatsızlığının olmaması çalışmamızın güçlü yönleridir. Düşük hasta ve kontrol sayısı, kesitsel bir çalışma olması, hastaların ilaç kullanıyor olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Şizoaftik bozukluk hastalarının UTS-2 düzeyleri düşük bulunmuştur.
2. Şizoaftik bozukluk hastalarının TAS düzeyleri düşük bulunmuştur.
3. Şizoaftik bozukluk hastalarında 8-OHdG, TOS ve OSI düzeyleri değişmemiştir.
4. Şizoaftik bozukluk hastalarında semptomatik remisyonda olma ya da olmama durumuna göre TAS, TOS, OSI, UTS-2 ve 8-OHdG değerlerinde farklılık saptanmamıştır.
5. Semptomatik remisyonda olan şizoaftik bozukluk hastalarının UTS-2 ve TAS düzeyleri düşük bulunmuştur.
6. Semptomatik remisyonda olmayan şizoaftik bozukluk hastalarının UTS-2 ve TAS düzeyleri düşük bulunmuştur.
7. UTS-2 ve TAS düzeyleri şizoaftik bozuklukta biyokimyasal bir belirteç olabilir.
8. UTS-2' nin santral sinir sistemindeki etkisinin araştırılmasına yönelik prelinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.
9. Şizoaftik bozuklukta oksidatif metabolizmanın, oksidatif DNA hasarının ve UTS-2 seviyelerinin araştırılmasına yönelik geniş hasta gruplarında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Danacı ES. Şizoaftif Bozukluk. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu E.C, Herken H (Editörler). Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Kitabı'nda (1. Baskı). Ankara, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2007:287-301.
2. Soygür H, Vankurtaran ŞE. Diğer Psiokotik Bozukluklar. Işık E, Taner E, Işık U (Editörler). Güncel Klinik Psikiyatri Kitabı'nda. Ankara, 2008: 115-130.
3. Danacı AE. Şizoaftif bozukluk. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri Temel Kitabı'nda (2. baskı). Ankara, HYB Basım Yayını, 2007:205-10.
4. Fennig S, Fochtmann LJ, Carlson GA. Schizoaftif disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed). Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 2005:1533-36.
5. Semiz ÜB. Şizoaftif bozukluk. Ceylan E, Çetin M (Editörler). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni Kitabı'nda (4. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri 2009:1299-1311.
6. Grossman LS, Harrow M, Goldberg JF. Outcome of schizoaftif disorder at two long-term follow ups: Comparisions with outcome of schizophrenia and affective disorders. AM j psychiatry, 1991; 148:13-59
7. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. Science. 1992; 257(5074):1220-1224.
8. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. In Vivo. 2004;18:377-90.
9. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolarpatients: impact of past episodes. World J Biol Psychiatry. 2006;7:51-5.
10. Bulbul F. Şizoaftif bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi. (Evaluation of oxidative metabolism in schizoaftif disorders). Gaziantep Üni.Tıp Fakültesi. Gaziantep, 2008 (Yayınlanmamış) s.32-43
11. Yokuş B,Çakir DÜ. İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkerı; 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2002;22(5):535-43
12. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine

(8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of environmental science and health. Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews*. 2009; 27:120-139.

13. Onan D, Hannan RD, Thomas WG. Urotensin II: The old kid in town. *Trends Endocrinol. Metab*; 2004; 15:175-182

14. Coulouarn Y, Jégou S, Tostivint H, Vaudry H, Lihrmann I. Cloning, sequence analysis and tissue distribution of the mouse and rat urotensin II precursors. *FEBS Lett*. 1999; 457: 28–32.

15. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: Its function in health and its role in disease. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 2005;19: 65–75.

16. McDonald J, Batuwangala M, Lambert DG. Role of urotensin II and its receptor in health and disease. *J. Anesth*. 2007; 21: 378–389.

17. Jégou S, Cartier D, Dubessy C *et al*. Localization of the urotensin II receptor in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol*. 2006; 495: 21–36.

18. Gartlon J, Parker F, Harrison DC *et al*. Central effects of urotensin-II following ICV administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155: 426–433.

19. de Lecea L, Bourgin P. Neuropeptide interactions and REM sleep: A role for urotensin II? *Peptides* 2008; 29: 845–851.

20. Watson AM, May CN. Urotensin II, a novel peptide in central and peripheral cardiovascular control. *Peptides* 2004; 25: 1759–1766.

21. Bülbül F, Alpak G, Ünal A, Cöpoğlu S, Orkmez M, Vırit O *et al*. New molecule in the etiology of schizophrenia: Urotensin II. *Psychiatry and Clinical Neurosciences. Psychiatry* 2014; 68: 133–136

22. Öztürk O, Uluşahin A. *Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları*. (11. baskı) Ankara. 2008: 264

23. Malaspina D, Owen MJ, Heckers S, Tandon R, Bustillo J, Barch DM *et al*. Schizoaffective Disorder in the DSM-5. *Schizophrenia Research*. 2013; 150(1): 21-25

24. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013;43 –63.

25. Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry*. 1993; 90:97–127

26. Benabarre A, Vieta E, Colom F *ve ark*. Bipolar disorder schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences, *Eur Psychiatry* 2001; 6:162-72

27. Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS Schizoaffective disorder; A form of schizophrenia or affective disorder? J. Clin Psychiatry. 1999; 60: 874-82
28. Bornstein RA, Nasrallah HA, Olson SC. Neuropsychological deficit in schizophrenic subtypes: Paranoid, non paranoid and shizoaffective subgroups. Psychiatry Res. 1990; 31:15-24
29. Radonic E, Rados M, Kalember P, Bajs-Janovic M et al. Comparison of hippocampal volumes in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder. Collegium Antropologicum 2011;35(1):249-252.
30. Smith MJ, Wang L, Cronenwett W, Mamah D et al. Thalamic morphology in schizophrenia and schizoaffective disorder. Journal of Psychiatry Research 2011; 45(3):378-385.
31. Kantroetiz JT, Citrome L. Schizoaffective disorder: a review of current research themes and pharmacological management. CNS Drugs. 2011; 25(4): 337-331
32. K ro lu E. Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Ankara, HYB Basım Yayını, 2004:229-232
33. Herken H. Di er psikotik bozukluklar. Aydın H, Bozkurt A (Editörler). Klinik Psikiyatri kitabı'nda (2.Baskı). Ankara,  nc  Basımevi, 2005:155-57.
34. Grossman LS, Harrow M, Goldberg JF Outcome of schizoaffective disorder at two long term follow-ups: Comparisons with outcome of schizophrenia and affective disorders. Am J Psychiatry. 1991; 148:13-59
35. Angst J, Felder W, Lohmeyer B: Course of schizoaffective psychosis: results of a follow up study. Schizophrenia Bull 1980; 6(4):579-85
36. Jager M, Bottlender R, Dtrauss A, M ller HJ. Fifteen year follow-up ICD 10 schizoaffective disorders compared with schizophrenia and affective disorders. Acta Psychiatry Scand 2004; 109:30-37
37. Tsung D, Coryell W, An 8-year follow-up of patients with DSM-III-R psychotic depression, scizoaffective disorder and schizophrenia. Am. J. Psychiatry 1993; 150:1182-1188
38. Greil W , Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders-a randomised study. Journal of Affective Disorders 1997;247(1):42-50.
39. Baethge C, Gruschka P, Bergh fer A, Bauer M, Bruno M ller-Oerlinghausen et al. Prophylaxis of schizoaffective disorder with lithium or carbamazepine: outcome after long-term follow-up. Journal of Affective Disorders 2004;79(1): 43-50.
40. Peroutka SJ, Snyder SU. Regulation of serotonin (5-HT2) receptors labeled with

[3H] haloperidol by chronic treatment with the antidepressant amitriptyline. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980; 215:582-87.

41. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM. Schizoaffective disorder: role of atypical antipsychotics. *Schizophr Res.* 1999;35:5-12.

42. Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:789-96.

43. Flynn J, Grieger TA, Benedek DM. Pharmacologic treatment of hospitalized patients with schizoaffective disorder. *Psychiatr Serv.* 2002;53:94-6.

44. Dünya Sağlık Örgütü: ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. Birinci Baskı (Çeviri Editörü Öztürk MO, Uluğ B.) Ankara, Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993:96-99.

45. Selek S. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi. 2007; 20-51.

46. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions.* 2006;160:1-40.

47. Wang JF, Azzam JE, Young LT. Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience.* 2003;116:485– 489.

48. See V, Loeffler JP Oxidative stress induces neuronal death by recruiting a protease and phosphatase-gated mechanism. *Journal of Biological Chemistry.* 2001; 276:35049 – 3505.

49. Gökpınar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal Antioksidanlar. *E.Ü. Su Ürünleri Dergisi.* 2006; 23 :85-89.

50. Al-Rawi NH. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in the saliva of type 2 diabetics. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2011; 8: 22.

51. Yagi K. Lipid peroxides and altered radicals in clinical medicine. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1994; 366:1–15.

52. Syriawansh NP, Bhutay AK, Nagdeote AN, Jadav AA, Manoorker GS. Study of lipid peroxide and lipid profile in diabetes mellitus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2006; 21: 126–130.

53. Nair U, Bartch H, Nair J. Lipid peroxidation- induced DNA damage in cancer prone inflammatory diseases: a review of published adduct types and levels in humans. *Free Radical Biology & Medicine.* 2007; 43: 1109–20.

54. Koca, N. ve Karadeniz, F.. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği dergisi* 2003;16:32-37.
55. Diplock, A. Healty lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series, Belgium. 1998:59 .
56. Ou B, Huang D, Hampsch-Woodil M, Flanagan JA, Deemer EK. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing anti-oxidant power (FRAP) assays: A comparative study. *Journal of. Agricultural. Food Chemistry*. 2002;50(11);3122-3128.
57. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2009;7(2):61.
58. Prabhulkar S, Li CZ. Assessment of oxidative DNA damage and repair at single cellular level via real-time monitoring of 8-OHdG biomarker. *Biosens Bioelectron*. 2010;26(4):1743-1749
59. Halliwell B , Auroma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters*. 1991; 281(1-2):9-19.
60. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement1, 2. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002; 32(11):1102-1115.
61. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage: Mechanisms, repair and disease. *Cancer Letters*. 2012; Article in press.
62. Harri M et al. Analysis of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in urine using high-performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2007; 853: 242–246.
63. Atmaca E, Aksoy A. Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2009;20(2):79–83.
64. Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica Chimica Acta*. 2004;339:1 – 9.
65. Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in leukocyte DNA of spermatic vein as a biomarker of oxidative stress in patients with varicocele. *Jourlnal of Urology*. 2004;172:1418-21.
66. Hu CW, Chao MR, Sie CH. Urinary analysis of 8-oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by isotope-dilution LC-MS/MS with automated solidphase extraction: Study of 8-oxo-7,8-dihydroguanine stability. *Free Radical Biology & Medicine*. 2010; 48(1):89-97.

67. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(3):676-692.
68. Herken H, Tiftik AM, Kaya N, Hal S, Dağlar C, Gederet Y. Bilissel Değişiklikler ile Serbest Radikal ve Oksidatif Savunma Mekanizmaları Arasındaki İlişki. *Dusunen Adam*;.1999; 12 (4): 16-22.
69. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoglu A, Savas HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiatr Res*. 2012; 46(4):451-455.
70. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochemical Research*. 2010;35(9):1295-301.
71. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Progress in Neuro- Psychopharmacology & Biological Psychiatry* . 2007;31:697–702.
72. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Curr Neuropharmacol*. 2011; 9(2):301-312.
73. Hunt BD, Leong LN, Lambert DG. A rat brain atlas of urotensin-II receptor expression and a review of central urotensin-II effects. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* (2010) 382:1–31
74. <http://tuikapp.tuik.gov.tr/adnksdagitapp/adnks.zul>. 2013 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçları. Erişim tarihi 24.10.2014.
75. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Goğuş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1999; 14(44):23-32.
76. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1960;23:56-62.
77. Akdemir A, Türkçapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive Psychiatry*. 2001;2(2):161-165.
78. Young RC, Biggs JT, Ziegler and Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry*. 1978;133:429-435.
79. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeği'nin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(2):107-114.

80. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-119.
81. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005; 38(12):1103-1111.
82. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International journal of cardiology*. 2005; 100(1):61-64.
83. Bulbul F, Alpak G, Ünal A, Copoglu US, Orkmez M, Vırit O et al. New molecule in the etiology of schizophrenia: Urotensin II. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2014; 68: 133–136
84. Stirrat A, Gallegher M, Douglas SA, Ohlstein EH, Berry C, Kirk A et al. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280: 925–928,
85. Yılmaz N, Herken H, Cicek HK, Celik A, Yürekli M, Akyol Ö. Increased Levels of Nitric Oxide, Cortisol and Adrenomedullin in Patients with Chronic Schizophrenia. *Med Princ Pract* 2007;16:137–141
86. Uzun Ö. Şizoaftif bozukluk. Ceylan E, Çetin M (Editörler). *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni Kitabı'nda* (4. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri 2009:579-590.
87. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:683-694.
88. Kim YK, Na KS, Shin KH, Jung HY, Choi SH, Kim JB. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry* 2007;30(5):1044-1053.
89. Kocamer Ş: Şizoaftif Bozukluğu Olan Hastalarda İnflamatuvar Belirteçlerin Serum Düzeyi Ve Aftif Semptomlarla İlişkisi, Uzmanlık Tezi. Gaziantep Üniversitesi 2013
90. Johns DG, Ao Z, Naselsky D, Herold CL, Maniscalco K, Sarov-Blat L, et al. Urotensin-II-mediated cardiomyocyte hypertrophy: effect of receptor antagonism and role of inflammatory mediators. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004;370:238–50.
91. Birker-Robaczewska M, Boukhadra C, Studer R, Mueller C, Binkert C, Nayler O. The expression of urotensin II receptor (U2R) is up-regulated by interferon-gamma. *J Recept Signal Transduct Res* 2003;23:289–305.
92. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human

aorta. *Atherosclerosis* 2004;176:117–23.

93. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis* 2004;176:117–23.

94. Mallamaci F, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Zoccali C. Urotensin II and biomarkers of endothelial activation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Am J Hypertens* 2006;19:505–10.

95. Ong KL, Wong L.Y.F, Cheung BMY. The role of urotensin II in the metabolic syndrome. *Peptides*. 2008; 29: 859-867.

96. Tabur S, Korkmaz H, Eren MA, Oğuz E, Sabuncu T, Aksoy N. Urotensin-II level and its association with oxidative stress in early diabetic nephropathy. Article in press. Published Online: August 05, 2014. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.07.011>

97. Duygu K, Erol A. Ürotensin ve Ürotensin Reseptörlerinin Kardiyovasküler Sistemdeki etkisi. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2014; 1: 1-7

98. Bülbül F: Şizoaffectif bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Gaziantep (yayınlanmamış) 2008

99. Blbul F, Vırit O, Alpak G, Unal A, Bulut M, Kaya MC. Are oxidative stress markers useful to distinguish schizoaffective disorder from schizophrenia and bipolar disorder? *Acta Neuropsychiatrica*. 2014; 26(2): 120-124.

100. Üstundag B, Atmaca M, Kirtas O, Selek S, Metin K, Tezcan E. Total antioxidant response in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 60(4):458-464.

101. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998; 32(1):1-8.

102. Gunes M. Sizofreni Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Sanhurfa: Harran Universitesi. 2009; 47-58.

103. Li XF, Zheng YL, Xiu MH, Chen da C, Kosten TR, Zhang XY. Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(4):1064-1067.

104. Virit O, Altindag A, Yumru M, Dalkilic A, Savas HA, Selek S, Erel O, Herken H. A defect in the antioxidant defense system in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2009; 60(2):87-93.

105. Çöpoğlu ÜS: Semptomatik remisyonda olan ve olmayan şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının incelenmesi, Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi, 2012.
106. Ermiş B: İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.
107. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33(6):1070-1074.
108. Boskovic M, Vovk T, Plesnicar BK, Grabnar I. Oxidative Stress in Schizophrenia. *Current Neuropharmacology*, 2011, 9, 301-312
109. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-Analysis of Oxidative Stress in Schizophrenia *Biological Psychiatry* 2013;74:400–409
110. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, Ozyurt H, Savas HA. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26(5):995-1005.
111. Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L, Kerkeni A. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(1):155-159.
112. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001; 6(1):66-73.
113. Mahadik SP, Mukherjee S, Scheffer R, Correnti EE, Mahadik JS. Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry*. 1998;43(9):674-679.
114. McCreadie RG, MacDonald E, Wiles D, Campbell G, Paterson JR. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XIV: Plasma lipid peroxide and serum vitamin E levels in patients with and without tardive dyskinesia, and in normal subjects. *Br J Psychiatry*. 1995; 167(5):610-617.
115. Grignon S, Chianetta JM. Assessment of malondialdehyde levels in schizophrenia: a meta-analysis and some methodological considerations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(2):365-369.
116. Zhang M, Zhao Z, He L, Wan C. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*. 2010; 53(1):112-124.

117. Treasaden IH, Puri BK. Cerebral spectroscopic and oxidative stress studies in patients with schizophrenia who have dangerously violently offended. *BMC Psychiatry*. 2008;8 Suppl 1:S7.
118. Sarandol A, Kirli S, Akkaya C, Altin A, Demirci M, Sarandol E. Oxidativeantioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(6):1164-1169.
119. Kalenderoglu A. Psikotik Özellikli Mani ve Psikotik Özellikli Olmayan Maninin Oksidatif Stres Açısından Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi. 2008; 44-53.
120. Savaş HA, Herken H, Yürekli M, Tutkun H, Zoroğlu SS, Özen ME et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;45(2):57-61.
121. Yanik M, Vural H, Tuhtun H, Zoroğlu SS, Savaş HA, Herken H et al. The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2004; 254:43– 47.
122. Selek S, Savaş HA, Gergerlioğlu HS, Bülbül F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *Journal of Affective Disorders*. 2008;107:89–94.
123. Özlü Ceylan N, Geyikli Çimenci İ, Kılınçaslan A, Bülbül F, Savaş HA. Alterations in Plasma Nitric Oxide Level and Arginase Activity During The Treatment of Bipolar Depressive Episode. *Journal of Mood Disorders*. 2011;1:1-6.
124. Sağlam Aykut D, Tiryaki A, Özkorumak E, Karahan C. Nitric Oxide and Asymmetrical Dimethylarginine Levels in Acute Mania. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2012;22(1):10-6
125. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem*. 1998; 44(6 Pt 1):1309-1315.
126. Nishioka N, Arnold SE. Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(2):167-175.
127. Young J, McKinney SB, Ross BM, Wahle KW, Boyle SP. Biomarkers of oxidative stress in schizophrenic and control subjects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007; 76(2):73-85.
128. Psimadas D, Messini-Nikolaki N, Zafiropoulou M, Fortos A, Tsilimigaki S, Piperakis SM. DNA damage and repair efficiency in lymphocytes from schizophrenic patients. *Cancer Lett*. 2004; 204(5):33-40.

129. Andreazza AC et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res.* 2007; 41(5):523-529.
130. Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, Goncalves CA, Kapczinski F. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2007; 153(5):27-32.
131. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med.* 2006; 68(5):1-7.
132. Chen CH, Pan CH, Chen CC, Huang MC. Increased oxidative DNA damage in patients with alcohol dependence and its correlation with alcohol withdrawal severity. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35(6):338-344.
133. Cernja M, Derek L, Unic A, Blazev M, Fistic M, Kozaric-Kovacic D, Franic M, Romic Z. Oxidative stress markers in patients with post-traumatic stress disorder. *Coll Antropol.* 2011; 35 (5): 1116-1155

8. EKLER

Ek-1: Sosyodemografik Veri Toplama Formu

Adı Soyadı:

Dosya No:

Yaş:

Tel No:

Cinsiyet:

Adres:

Medeni durum:

Eğitim düzeyi:

Meslek:

Alkol (yıl,tür):

Madde (yıl,tür):

Sigara (yıl, adet):

Hastalığın başlangıç yaşı:

Hastalık kaç yıldır var:

Karma hecme sayısı:

Hastaneye yatış sayısı:

Manik hecme sayısı:

Depresif hecme sayısı:

KGI:

Şimdiki aktif hecme:

PANNS:

Ek psikiyatrik tanı ve süresi:

YMRS:

Ek tıbbi bozukluk ve süresi:

HAMD:

Ailede psikiyatrik bozukluk (tanı ve süresi) :

Ağırlık

EKT öyküsü:

Boy:

İntihar öyküsü

Ek-2: Klinik Global İzlenim Ölçeği

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

DÜZELME

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

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

YAN ETKİ ŞİDDETİ

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

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

Ek-3: Pozitif ve Negatif Belirtiler Olçeđi (PANSS)

1: Yok 2: Çok Hafif 3: Hafif 4: Orta 5: Orta/Ağır 6: Ağır 7: Çok ağır

POZİTİF BELİRTİLER OLCEĞİ

P1. Sanrılar (1-7)

P2.Düşünce dağınıklığı (1-7)

P3. Varsanılar (1-7)

P4. Taşkınlık (1-7)

P5. Büyüklük duyguları (1-7)

P5. Büyüklük duyguları (1-7)

P7. Düşmanca tutum (1-7)

NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ

N1. Duygulanımda küntlük (1-7)

N2. Duygusal içe çekilme (1-7)

N3. İlişki kurmada güçlük (1-7)

N4. Pasif/kayıtsız biçimde kendini toplumda çekme (1-7)

N5. Soyut düşünme güçlüğü (1-7)

N6. Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı (1-7)

N7. Stereotipik düşünme (1-7)

GENEL PSİKOPATOLOJİ OLCEĞİ

G1. Bedensel kaygı (1-7)

G2: Anksiyete (1-7)

G3. Suçluluk duyguları (1-7)

G4. Gerginlik (1-7)

G5. Manyerizm ve vücut durumu (1-7)

G6. Depresyon (1-7)

G7. Motor yavaşlama (1-7)

G8.İsbirliği kuramama(1-7)

G9. Olađan dışı düşünce içeriğı(1-7)

G10. Yönelimbozukluğu(1-7)

G11. Dikkat azalması (1-7)

G12. Yargılama ve içgörü eksikliği(1-7)

G13. İrade bozukluğu (1-7)

G14.Dürtü kontrolsuzluğu (1-7)

G15. Zihinsel asırı uğraş. (1-7)

G16. Aktif biçimde sosyal kaçınma

PUANLAMA:

Ek-4: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği**HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HDDÖ)**

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

Toplam Puan:

Ek-5: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (YMDÖ)

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

EK:6 ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Şizoaffektif Bozukluk hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “Semptomatik remisyonda olan ve olmayan Şizoaffektif Bozukluk hastalarında ürotensin 2 düzeylerinin, oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarının incelenmesidir” dir.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, oksidatif metabolizma dengesinin Şizoaffektif Bozukluk hastalarında bozuk olduğu tespit edilmekle beraber bununla ilgili yapılmış çalışmalar az sayıdadır. Ayrıca Şizoaffektif Bozukluk hastalarında DNA hasarının, ürotensin 2 düzeylerinin ve oksidatif stres ile DNA hasarı ve ürotensin 2 düzeyleri arasındaki olası korelasyonun gösterildiği bir çalışma yaptığımız literatür taramalarına göre tespit edilememiştir. Bizim araştırmamızın amacı Şizoaffektif bozukluk hastalarında oksidatif stres düzeyleri ile DNA hasarı ve ürotensin 2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

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

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

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

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

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

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

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

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

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

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Osman Hasan Tahsin Kılıç’ ı 0342-3606060-76366 no’lu (iş) telefondan ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/Kliniği adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu

durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

