

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BİPOLAR BOZUKLUK VE ŞİZOFRENİ TANILI
HASTALARDA TİYOL-DİSÜLFİT HOMEOSTAZİSİ VE SERUM
BAKIR, ÇİNKO, ALÜMİNYUM DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Mustafa BOZKURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Duygu KUMBUL DOĞUÇ

ISPARTA – 2020

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BİPOLAR BOZUKLUK VE ŞİZOFRENİ TANILI
HASTALARDA TİYOL-DİSÜLFİT HOMEOSTAZİSİ VE SERUM
BAKIR, ÇİNKO, ALÜMİNYUM DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Mustafa BOZKURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Duygu KUMBUL DOĞUÇ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından TTU-2020-7992 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA – 2020

TEŞEKKÜR

Tıbbi Biyokimya uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Duygu Kumbul Doğuç, Dr. Öğr. Üyesi Fevziye Burcu Şirin, Dr. Öğr. Üyesi İlter İlhan ve Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim Büyükbayram'a, desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Faruk Kılıç hocama ve emeği geçen tüm meslektaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa BOZKURT

Isparta, 2020



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Bipolar Bozukluk (BB).....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Tanı.....	3
2.1.4. Epidemiyoloji.....	6
2.1.5. Etiyoloji	7
2.1.6. Bipolar bozuklukta biyokimyasal etkenler	9
2.1.7. Bipolar bozukluk ve oksidatif stres.....	10
2.2. Şizofreni.....	11
2.2.1. Tanım.....	11
2.2.2. Tarihçe	11
2.2.3. Tanı.....	12
2.2.4. Epidemiyoloji.....	13
2.2.5. Etiyoloji	13
2.2.6. Şizofrenide biyokimyasal etkenler	14
2.2.7. Şizofreni ve oksidatif stres.....	16

2.3. Tiyo1-Disülfite Homeostazisi	18
2.4. Eser elementler	19
2.4.1. Bakır.....	21
2.4.1.1. Metabolizması.....	21
2.4.1.2. Klinik önemi	22
2.4.1.3. Laboratuvarda saptanması	23
2.4.2. Çinko	23
2.4.2.1. Metabolizması.....	23
2.4.2.2. Çinko ve metallothioneinler.....	24
2.4.2.3. Klinik önemi	25
2.4.2.4. Laboratuvarda saptanması	25
2.4.3. Alüminyum	26
2.4.3.1. Alüminyum nörotoksitesi.....	26
2.4.3.2. Laboratuvarda saptanması	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Kullanılan malzeme ve cihazlar	29
3.2. Serum bakır, çinko, alüminyum çalışma prensibi	30
3.3. Serum total tiyo1, native tiyo1, dinamik disülfite çalışma prensibi	31
3.4. İstatistiksel değerlendirme	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	44
6. ÖZET	52

7. SUMMARY.....	54
8. KAYNAKLAR.....	56
EK	63
Ek 1: Young Mani Derecelendirme Ölçeği(YMRS)	63



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAS	: Atomik absorpsiyon spektrometresi
ALS	: Amyotrofik lateral skleroz
BB	: Bipolar Bozukluk
CACNA1C	: Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C
CAT	: Katalaz
COMT	: Katekol-O-Metiltransferaz
Cys	: Sistein
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTNB	: 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit
ETZ	: Elektron transport zinciri
F-18 FDG	: Flor-18 Florodeoksiglukoz
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Redükte glutasyon
GSSG	: Okside glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
ICP-AES	: İndüktif eşleşmiş plazma-atomik emisyon spektrometresi
ICP-MS	: İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi
KVS	: Kardiyovasküler sistem
MAO	: Monoamin oksidaz
MDA	: Malondialdehit
MPO	: Myeloperoksidaz

MT	: Metallotionein
NaBH₄	: Sodyum borohidrit
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NO	: Nitrik Oksit
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TBARS	: Tiyo barbitürik asit reaktif maddesi
TPN	: Total parenteral nütrisyon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YMRS	: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Şizofreni Hastası Olan Aile Üyelerinde Hastalanma Riski	14
Tablo 2. Bakır eksikliği ve toksisitesi ile ilişkili durumlar	22
Tablo 3. Çinko eksikliği ve fazlalığı ile ilişkili durumlar	25
Tablo 4. Alüminyum nörotoksitesi ile ilişkilendirilen durumlar	27
Tablo 5. Gruplar arası tiyol düzeyleri	35
Tablo 6. Gruplar arası eser element düzeyleri	38
Tablo 7. BB atak ve remisyon dönemi tiyol düzeyleri	41
Tablo 8. BB atak ve remisyon dönemi eser element düzeyleri	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bipolar bozukluk manik dönem ve depresif dönemde beyin enerji tüketimi PET görüntüleme	8
Şekil 2. Şizofreni tanılı adölesan çağıdaki hastalarda ilerleyici gri madde kaybı yüksek-çözünürlüklü MR görüntüleme	15
Şekil 3. Oksidatif stres: prooksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması	17
Şekil 4. Mitokondrilerde reaktif oksijen türü oluşumu ve savunma	18
Şekil 5. Bakır metabolizması	22
Şekil 6. Çinko metabolizması	24
Şekil 7. AAS cihazı akış şeması ve prensibi	30
Şekil 8. Gruplar arası native tiyol düzeyleri	33
Şekil 9. Gruplar arası total tiyol düzeyleri.....	34
Şekil 10. Gruplar arası disülfid düzeyleri.....	35
Şekil 11. Gruplar arası çinko düzeyleri	36
Şekil 12. Gruplar arası bakır düzeyleri.....	37
Şekil 13. Gruplar arası Zn/Cu oranı karşılaştırması.....	37
Şekil 14. Gruplar arası alüminyum düzeyleri	38
Şekil 15. BB atak ve remisyon dönemi native tiyol düzeyleri.....	39
Şekil 16. BB atak ve remisyon dönemi total tiyol düzeyleri	40
Şekil 17. BB atak ve remisyon dönemi disülfid düzeyleri	40
Şekil 18. BB atak ve remisyon dönemi çinko düzeyleri	41
Şekil 19. BB atak ve remisyon dönemi bakır düzeyleri	42

Şekil 20. BB atak ve remisyon dönemi Zn/Cu oranı karşılaştırması	42
Şekil 21. BB atak ve remisyon dönemi alüminyum düzeyleri	43



1. GİRİŞ

Bipolar Bozukluk (BB) ve Şizofreni, büyük oranda yeti yitimine yol açan ve yıkıcı seyri sırasında yüksek mortalite riski taşıyan kronik, nöropsikiyatrik hastalıklardandır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en çok iş gücü kaybına neden olan hastalıklar arasında kabul edilmektedirler (1, 2). Hastalıkların yüksek morbidite ve mortaliteleri, doğrudan ve dolaylı yüksek maliyetleri önemli bir ekonomik ve sosyal yük oluşturmaktadır (3, 4).

Eser elementler özellikle çinko (Zn) ve bakır (Cu) canlı organizmada birçok enzim için vazgeçilmez kofaktörlerdir. Ancak çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda düzeyleri değerlendirilmiş ve düzeylerinin normal düzeyin altına inmesi ya da üstüne çıkması durumunda BB ve şizofreni de dahil çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların etiyoloji ve patofizyolojisinde rol alabileceği gösterilmiştir. Alüminyum (Al) ise toksik metal element olarak kabul edilir ve nöropsikiyatrik hastalık tablolarının etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir ancak bu klinik tablolara hangi mekanizma ile yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir (5-13).

Bipolar bozukluk ve Şizofreni hastalarında oksidatif stres parametreleri (MDA, NO) ve antioksidan enzimler (SOD, GPx, Katalaz) yoğun olarak çalışılmıştır. Oksidatif stres artışının çeşitli beyin bölgelerinde yıkıcı ve hasar verici etkisi sonucu tablonun ağırlaştığı düşünülmektedir. Ancak oksidatif stres artışına hangi mekanizmanın ya da faktörlerin neden olduğu hala açıklığa kavuşmamıştır (14).

Bu çalışmada BB atak ve remisyon döneminde nörokimyanın farklı olduğunu göz önüne alarak vakaların mani atağında ve tedavi sonrası remisyon durumunda ve şizofreni tanılı hastalarda serum bakır, çinko, alüminyum düzeyleri, total tiyol ve native tiyol seviyeleri çalışılmıştır. Bu veri ile de dinamik disülfid (-S-S-) düzeyi hesaplanmıştır. Çalışmamız ile Cu, Zn ve Al'nin BB ve şizofreni tablosunda olası rolleri ve tiyol/disülfid homeostazisinin değerlendirilmesi ile oksidatif strese etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bipolar Bozukluk (BB)

2.1.1. Tanım

İki uçlu bozukluk, manik-depresif hastalık olarak da adlandırılan bipolar bozukluk (BB) manik, hipomanik ve depresif epizodların görüldüğü ve ataklar arası minimal belirtiler veya tamamen sağlıklı duygudurum ile normal işlevsellik düzeyinin görülebildiği kronik seyreden duygudurum bozukluğudur (15).

2.1.2. Tarihçe

Bipolar bozukluğun tanımlanması binlerce yıl öncesine dayanmaktadır. Milattan önce dördüncü ve beşinci yüzyıllarda Hipokrat ve onun okulu melankoliyi bugünküne yakın olarak tanımlamışlardır. Depresyon ve maniye tek bir hastalık olarak tanımlayan ise Kapadokyalı Arateus'tur (16).

Emil Kraepelin 19. yüzyıl sonunda iki ana psikotik hastalık tanımlamıştır: manik-depresif hastalık ve erken demans (dementia praecox). Manik-depresif hastalık ne kadar uzun sürerse sürsün demansa yol açmadığı belirtilmiştir. “Bipolar bozukluk” ise ilk kez Carlo Perris tarafından 1966’da ‘Acta Psychiatrica Scandinavica’da yayınlanmıştır. 1980’de DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III) ile birlikte “bipolar bozukluk” kelimesi kullanılmaya başlanmıştır (16).

Bipolar bozuklukta spektrum kavramı ilk kez Kraepelin ile gündeme gelmiştir. Kraepelin psikotik bozukluk ile manik-depresif hastalık arasındaki spektrumu tanımlarken diğer klinisyenler ise unipolar bozukluk ile bipolar bozukluklar spektrumu üzerinde durmuşlardır (16).

Bipolar bozukluk DSM-IV ile duygudurum bozuklukları içerisinde ve alt tipleri tanımlanarak yer almıştır (17).

DSM-V’te ise karma dönem tanısı çıkarılmış, bipolar bozukluk ve major depresyon ayrı başlıklar altında sınıflandırılmıştır. Bipolar bozukluk “Bipolar ve İlişkili Bozukluklar” olarak ele alınmıştır (18).

2.1.3. Tanı

Bipolar bozukluk 2013 yılında DSM-V’te “Bipolar ve İlişkili Bozukluklar” başlığı altında sınıflandırılmıştır. Bipolar I Bozukluk, Bipolar II Bozukluk, Siklotimik Bozukluk, Maddeye ya da İlaça Bağlı Bipolar Bozukluk, Başka Bir Tıbbi Duruma Bağlı Bipolar Bozukluk, Tanımlanmış Diğer Bipolar ve İlişkili Bozukluk, Tanımlanmamış Bipolar ve İlişkili Bozukluk şeklinde alt gruplara ayrılmıştır (18).

Bipolar bozukluk manik, hipomanik ve depresif epizodlar ile seyreden bir hastalıktır. Her bir epizod için DSM-V tarafından belirlenmiş tanı koymayı sağlayacak bazı kriterler vardır.

Manik epizod (DSM-V)

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılmayı gerektirmişse herhangi bir süre) süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (duygudurum irritabl ise dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde farklıdır:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma.
3. Normalden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Fikir uçuşmaları ya da birbiriyle yarışan düşünceler.
5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artma.

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek yüksek riskli aktivitelerde artış.

C. Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak kadar ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır.

D. Bu dönem bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz (18).

Hipomanik epizod (DSM-V)

A. Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı ve sürekli bir duygudurumun ve etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört ardışık gün süreyle, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunması.

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden üçü (ya da daha çoğu) (duygudurum irritabl ise dördü) sürmüştür, bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde farklıdır ve belirgin derecede olmuştur:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
2. Uyku gereksiniminde azalma.
3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
4. Fikir uçuşmaları ya da birbiriyle yarışan düşünceler.
5. Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir.
6. Amaca yönelik etkinlikte artma.
7. Kötü sonuçlar doğurabilecek yüksek riskli aktivitelerde artış.

C. Bu dönem kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha farklı, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.

D. Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir.

E. Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak kadar ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek kadar ağır değildir.

Psikoz özellikleri varsa söz konusu dönem tanım olarak mani dönemidir.

F. Bu dönem bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz (18).

Depresif epizod (DSM-V)

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

1. Çökmüş duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarının gözlenir (örn. ağlamaklı görünür). (Not: Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir).

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (özel anlatıma göre ya da gözlemlerle belirlenir).

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün yeme isteğinde azalma ya da artma. (Not: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır).

4. Neredeyse her gün uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün ajitasyon ya da yavaşlama (başkalarının gözlenebilir; yalnızca, özel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değildir).

6. Neredeyse her gün bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü).

7. Neredeyse her gün değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değildir).

8. Neredeyse her gün düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir).

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil) özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Bipolar I Bozukluğu tanısında,

En az bir manik epizod varlığı mevcut olmalıdır (18).

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır (manik epizod başlığı altında yer alan A-D tanı ölçütleri).

B. Mani ve majör depresyon dönem(ler)inin ortaya çıkışı şizoafektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da tanımlanmış ya da tanımlanmamış diğer bipolar ve ilişkili bozuklukla daha iyi açıklanamaz (18).

2.1.4. Epidemiyoloji

Bipolar bozukluk yaşam boyu prevalansı yaklaşık % 1 kabul edilmekteydi ancak yeni yayınlar bipolar ve ilişkili bozukluklar sınıflandırmasındaki hastalıklar değerlendirildiğinde ve eşik altı şiddetteki belirtilerin görüldüğü ve klinik olarak hasta olarak değerlendirilen, tedaviye ihtiyaç duyan ve tedaviden fayda gören popülasyon dahil edildiğinde oranın % 6,4'e kadar çıktığı görülmektedir (19).

Bipolar bozuklukta cinsiyetler arasında oran olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Başlangıç yaşı 18-20 yaş olarak kabul edilmektedir. Bipolar bozukluk ile ilişkili semptomların adölesan çağda daha sıklıkla görüldüğü ve manik atakların yirmili yaşların başında ortaya çıkmaya başladığı bildirilmiştir (20).

Omega 3 yağ asitleri açısından zengin ve sıklıkla deniz ürünleri tüketen toplumlarda (Hong Kong gibi) hastalığın daha az görüldüğü gösterilmiştir (21).

2.1.5. Etiyoloji

Bipolar bozukluğun patogenezi halen net olarak anlaşılamamıştır. Etiyoloji biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörleri içerebilir.

Genetik: Aile ve ikiz çalışmaları bipolar bozukluğun patogenezinde kalıtsal faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. BB tanılı hastanın birinci derece akrabası için yaşam boyu BB riski % 5 ila 10'dur. İsveç'te 2 milyon çekirdek aileyi kapsayan ulusal bir çalışmada, BB bir ebeveynde (göreceli risk 6.4, % 95 CI 5.9-7.1) veya kardeşte (göreceli risk 7.9, 7.1-8.8) mevcutsa BB riski artmıştır. Monozigotik ikizler için yaşam boyu bipolar bozukluk riski yüzde 40 ila 70'tir (22).

Bipolar bozuklukta yer alan aday genler kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. CACNA1C günümüzde BB ile en çok ilişkilendirilmiş ve çalışılmış olan gendir. 2013 yılında yapılmış oldukça geniş bir genom ilişkilendirme-bağlantı çalışması herhangi bir gen ya da gen bölgesinin hastalığın gelişiminde tek başına ya da yüksek ağırlıklı bir rol oynamadığını ortaya çıkarmıştır. Bir meta-analiz çalışma kardiyak β adrenerejik, kardiyak hipertrofi, CRH, endotelin 1, glutamat ve fosfolipaz C sinyali dahil olmak üzere diğer biyolojik yolların da bipolar bozuklukta rol oynadığını göstermektedir (22).

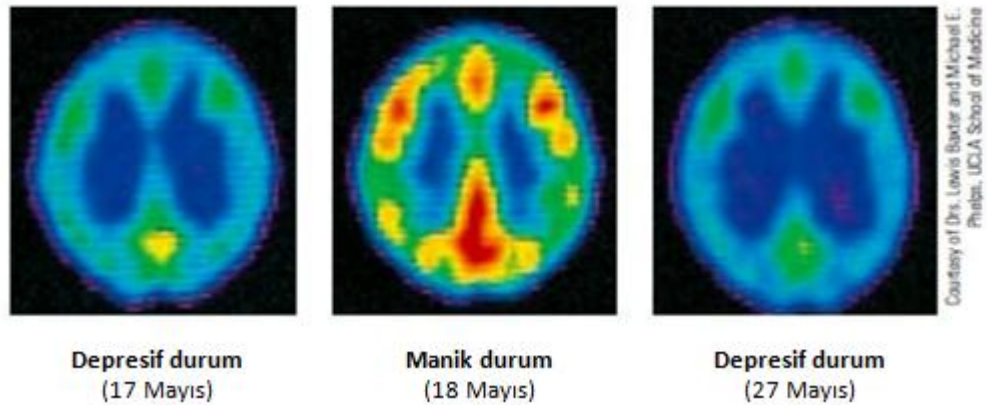
Bipolar bozukluğu olan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden alınan postmortem dokunun ribonükleik asit sekanslaması, bipolar bozuklukta gen ekspresyonunun değiştiğini göstermiştir. Bipolar bozukluğu olan hastaların dorsolateral prefrontal korteksinden doku üzerinde yapılan bir çalışmada, nöroplastisitede rol oynadığı düşünülen iki gen dahil olmak üzere dört gende down-regülasyon olduğu bulunmuştur. Anterior singulat giristan yapılan ikinci bir çalışmada ise psikotropik ilaçların hedefi olan nörotransmitter ve hormon reseptörlerini kodladığı düşünülen genlerin de dahil olduğu 10 gende down-regülasyon olduğu bulunmuştur (22).

Epigenetik, nükleotid baz dizisini değiştirmeyen ancak yine de gen ekspresyonunu değiştiren ve dolayısıyla muhtemelen bipolar duygudurum

epizodlarına katkıda bulunan kromozomlardaki değişiklikleri ifade eder. Epigenetik fenomen, toksinler (örn. metaller ve hava kirleticiler) gibi çevresel faktörleri ve deoksiribonükleik asidin metilasyonu ve histon asetilasyonu gibi değişiklikleri indükleyen erken yaşam deneyimleri veya kronik stresi içerebilir. Bipolar bozukluğu olan hastalardan (n = 8) ve sağlıklı kontrollerden (n = 8) alınan, bipolar bozukluğun glutamik asit dekarboksilazın spesifik metilasyon değişiklikleri ile ilişkili olduğunu tespit eden postmortem hipokampus dokusu çalışması BB patofizyolojisinde epigenetik faktörlere işaret eden kanıtlardandır (22).

Çok sayıda kanıt, bipolar bozuklukta beyin yapısının ve işlevinin değiştiğini göstermektedir. Ancak, gözlenen değişikliklerin etiyolojik nedenleri mi, sekelleri mi temsil ettiği ya da her ikisini birden mi temsil ettiği net değildir (22).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan bir araştırmada bipolar bozukluğu olan ve tedavi edilmemiş depresif hastaların prefrontal korteks ventralinde ve korpus kallozumda kan akımı ve metabolizma azalması olduğu bulunmuştur (23). Bir başka çalışmada enerji tüketimi manik ve depresif dönemlerde PET görüntülemesi ile gösterilmiştir (Şekil 1) (24).



Şekil 1. Bipolar bozukluk manik dönem ve depresif dönemde beyin enerji tüketimi F-18 FDG (Flor-18 Florodeoksiglukoz) PET görüntüleme (24)

Nöroinflamasyon: Bipolar bozuklukta serum inflamasyon belirteçleri artmaktadır ve bozukluğun bağışıklık sistemi düzensizliği ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Farklı çalışmalarda bazı sitokinler (örn. IL-4 ve TNF-alfa) ve sitokin reseptörleri, sağlıklı kontrollere kıyasla bipolar bozukluğu olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (22).

Psikososyal faktörler: Çoğu klinisyen uzun süredir stresli yaşam olayları ile bipolar hastalıkta depresif relaps insidansı arasında bir ilişki olduğuna inanmaktadır. Örneğin araştırmalar, ölüm, boşanma, sağlık ve mali krizler dahil olmak üzere büyük kayıpların depresif dönemlerle ilişkilendirilebileceği hipotezini desteklemektedir. Çalışmalar ayrıca depresyon gelişimini, erken yaşamda ölüm veya ayrılık yoluyla ebeveyn kaybı ile ilişkilendirmiştir. Açıktır ki, bu tür durumlar kendi başlarına depresyona neden olmak için yeterli değildir çünkü kayıp yaşayan nüfusun yüzde 20'sinden azı depresyon geliştirmektedir. Psikanalitik düşünce, sevilen nesnenin gerçek ya da hayali kaybına karşı yaşanan öfkenin varsayımsal olarak benliğe döndüğünü ileri sürer. Bu hipotez, depresyonda bulunan benlik saygısının kaybını açıklamaya çalışmaktadır (25).

Stres ile mani arasında bir bağlantı olduğuna inanılmaktadır ancak bu stres ve depresyon arasındaki duruma göre daha az araştırılmıştır. Bunun bir nedeni, manik dönem geçiren hastaların artan benlik saygısının onları durumlarını inceleme isteklerine daha az açık hale getirmesinden kaynaklanmaktadır (25).

Nörogörüntüleme, genetik, biyokimya ve çevresel etkenlerin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda henüz klinik düzeyde fark yaratacak bir belirtiye rastlanmamıştır. Ancak etyopatogenezi aydınlatmak, ayırıcı tanı, takip ve tedavi aşamalarında yardımcı olacak belirteçlerin bulunması için çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Elde edilen verilerin birlikte değerlendirilmesiyle bipolar bozukluk etyopatogenezi hakkındaki bilgilerimiz gittikçe artmaktadır (16).

2.1.6. Bipolar bozuklukta biyokimyasal etkenler

Bipolar bozuklukta nöromediyatörlerden özellikle serotonin (5-HT), noradrenalin (NA), dopamin, asetilkolin (ACh), gama amino bütirik asit (GABA), melatonin üzerine odaklanılmıştır. Ancak günümüzde araştırmacılar özellikle norepinefrin, dopamin ve serotonin üzerine odaklanmıştır. NA ve dopamin seviyeleri depresif epizodlarda azalma, mani epizodlarında ise artma ile seyretmektedir (26). Mani dönemi özellikle hiperdopaminerjik faz olarak nitelendiriliyor. L-Dopa gibi dopaminerjik sistemi uyaran ilaçlarla manik tabloların görülmesi ve dopaminerjik sistemi baskılayan antipsikotiklerle manik tabloların gerilemesi dopaminin etkisini düşündürmektedir (27). Ayrıca GABA salınımında azalma yine manik epizodlardan

sorumlu sayılıyor (28, 29). 5-HT, NA ve dopamin salınımında düzenleyici role sahip olduğu için serotonin düzeyi düşüklüğü her iki durum ile yakın ilişkilidir (29). Günümüzde bu nörotransmitterler ile ilişkili reseptör duyarlılığındaki değişiklikler, semptomların stabilizasyonundan nörotransmitter seviyelerindeki değişimlerden daha fazla sorumlu olabileceği düşünülüyor (26, 29).

Hastaların depresif ve manik epizod döngülerinden hangi etken ya da etkenlerin sorumlu olduğu tam olarak bilinmemektedir. 1960'larda beyinde elektrolit dengesizlikleri hipotezi üzerinde durulmuş ancak günümüzde tek başına bu hipotezin yetersiz olduğu düşünülmekle beraber hala tam mekanizma çözümlenememiştir (29).

2.1.7. Bipolar bozukluk ve oksidatif stres

Bipolar bozukluk nörokimyasal mekanizması tam olarak anlaşılamamış ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda hastalığın patofizyolojisinde oksidatif stresin etkili olabileceğine dair bulgular ortaya konmuştur (30, 31). Oksidatif stresin sinyal iletimi, hücresel esneklik ve yapısal plastisite üzerine olumsuz etkisi vardır ve genellikle nöron membranı, protein ve lipid peroksidasyonuna neden olacaktır (31). Hücre ölümünün tetiklenmesi ile de kritik beyin devrelerinde mizacı, duygudurumu ve motor davranışları düzenleyen mekanizmalarda bozulmalara yol açıp, bipolar bozuklukta görülen belirtilerin ortaya çıkışına neden olabileceği bildirilmiştir (32, 33).

Organizmada oluşan reaktif oksijen türleri fazla elektronlarını tiyol (-SH) içeren bileşiklere aktararak indirgenirken tiyol grupları okside (S-S) olur. Tiyol gruplarının okside olması disülfid bağlarının oluşmasına neden olur. Ancak bu geri dönüşümlü bir reaksiyondur ve oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Böylece dinamik tiyol-disülfid homeostazisi sağlanmış olur. Tiyol-disülfid homeostazisi antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzimatik aktivitenin düzenlenmesi ve hücresel sinyal iletiminde kritik rol oynamaktadır (34). Nörotransmisyonunda, glutamat gibi eksitator amino asitler tarafından reseptörler (NMDA, AMPA gibi) üzerindeki yüksek düzeyde ve uzun süreli aktivite artışı sinir hücrelerinde dejenerasyona yol açmaktadır. Özellikle NMDA reseptörleri Ca^{++} iletiminde ve nöron plastisitesindeki rolü ile oksidatif stres ve hücre ölümü açısından değerlendirildiğinde hayati öneme sahiptir. Glutamat eksitotoksitesi oksidatif strese

neden olarak sinir hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır. Bu durum Alzheimer gibi dejeneratif hastalıkların patogenezinde yer almaktadır (35). Son yıllarda şizofreni, BB ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklarda oksidatif metabolizmadaki dengenin bozulduğunu gösteren çalışmalar yapılmaktadır (34).

2.2. Şizofreni

2.2.1. Tanım

Şizofreni genellikle gençlik yıllarında başlayan, kognitif, emosyonel davranış ve algı bozukluklarıyla seyreden, henüz etiyolojisi tam olarak belirlenemeyen ve büyük ölçüde yeti yitimine ve yıkıma yol açan kronik bir psikiyatrik hastalıktır (36).

2.2.2. Tarihçe

Eugen Bleuler'e göre 'farklı psişik fonksiyonların ayrışması' ('die Spaltung der verschiednen psychischen Funktionen') şizofreni teriminin öncülü olan 'dementia praecox'un en önemli özelliklerindendir ve bu sebeple Yunanca skhizein (bölünme, ayrışma) –phren (zihin) köklerinden türetilen 'şizofreni' terimi bu klinik durumun tanımlanması için seçilmiştir. Her ne kadar Bleuler, Kraepelin ile aynı kavramı ifade ettiğini belirtse de şizofreni terimi 'dementia praecox' ile aynı klinik durumu tanımlamamaktadır. Ana bozukluk 4A belirtisi olarak tanımlanan duygulanımda (affect) ve çağrışımlarda (association) bozukluk, ambivalans ve otizmdir (autism). Duygulanımda küntleşme, ilgisizlik, uygunsuzluk gözlenir, çağrışımlarda da düzen ve süreklilik bozulmuştur. Ambivalans zıt duyguların aynı anda yaşanması, otizm ise kişinin kendi iç dünyasını kurması ve ona göre davranıp düşünmesini ifade etmektedir. Bazı yazarlar Bleuler'in çağrışımlarda gevşeme, bozulmaya ilgili yaptığı tanımlamanın aslında daha kapsamlı olduğunu ifade etmektedir. Bleuler'in yalnız düşünceye özgü bir patolojiye değil, düşünce, algı, eylem, duygu gibi farklı zihin işlevlerinin arasındaki ilişkinin bozulmasına vurgu yaptığı belirtilmektedir. Bleuler'e göre hastalığın belirtileri bu ana kayıplara ikincil ortaya çıkmaktadır (37).

Kurt Schneider belirtilerin kümelenmesi ve sıklığına dayanarak fenomenolojik bir yaklaşım benimsemiştir. Patognomonik olduğunu ileri sürdüğü bazı ölçütleri 'birinci sıra' belirtiler olarak tanımlamıştır. Bunlar duyulabilen

düşünceler, konuşan, tartışan, yorum yapan sesler, düşünce çalınması, düşünce etkilenmesi, sanrısız algılar şeklindedir (38).

2.2.3. Tanı

2013 yılında DSM-V’te şizofreninin tanı ölçütleri bildirilmiştir (18). Bunlar:

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

1. Sanrılar.
2. Varsanılar.
3. Dezorganize konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılabilir konuşma).
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatonik davranış.
5. Negatif belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışmama).

B. Bu bozukluğun başlangıcından itibaren geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi bir ya da birden çok alanda işlevsellik düzeyi bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa kişiler arası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik erişilmesi beklenen düzeye erişemez).

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre A tanı ölçütünü karşılayan en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve arta kalan (rezidüel) belirtileri kapsayabilir. Bu bozukluk prodromal ya da rezidü evreleri sırasında yalnızca negatif belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşik altı biçimleriyle (örn. yadırganacak kadar olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif) bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da iki uçlu (bipolar) bozukluk dışlanır çünkü ya açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa ayrıca şizofreni tanısı da konur (18).

2.2.4. Epidemiyoloji

Şizofreni prevalansı yaklaşık %1 olarak saptanmıştır (39). Şizofreni, kişisel ve ekonomik sorunlara yol açan önemli sağlık problemlerinden biridir. Kadınlarda ve erkeklerde görülme yaygınlığı eşittir. Erkeklerde başlangıç yaşı, kadınlara göre genellikle daha erken yaşlarda olmaktadır. En sık ortaya çıktığı yaş erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaş aralığındadır. 10 yaşından önce (erken başlangıçlı) ve 45 yaşından sonra (geç başlangıçlı) şizofreni başlangıcı nadir olarak görülmektedir (40). Bu hastalığın görülme sıklığının sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda yüksek olanlara göre 5 kat daha fazla olduğu ifade edilmiştir (41). Şizofrenisi olan kişilerin birinci dereceden akrabalarında şizofreni ortaya çıkma oranı, genel toplumun hastalığa yakalanma oranına göre 10 kat fazladır (42). Hastaların % 20-50'si intihar girişiminde bulunur. Ölümle sonuçlanan intihar oranı %10'dur (43).

2.2.5. Etiyoloji

Şizofreni etiyojisiyle ilişkili son yıllarda birçok kuram geliştirilmiştir. Ancak şizofreni etiyojisi henüz netlik kazanmamıştır. En önemli sebeplerinden biri şizofreni tanısı altında birbirinden farklı hastalıkların yer alması olasılığıdır. Farklı etiyojistik mekanizmalara ilişkin kanıtların ortaya atılmış olması, şizofreninin heterojen bir hastalık olduğunu ve çeşitli klinik görünümsergileyen farklı hastalıklardan oluştuğunu düşündürmektedir (44).

Şizofreninin yüksek olasılıkla çok etkenli, çok genli karma bir etkilenmenin olduğu ve hastalık geçişinin oldukça karışık olup, basit tek gen kalıtımına uymadığı söylenmektedir. Ailede şizofreni öyküsünün varlığı şizofreni oluşumu için en büyük risk etmenlerindendir (Tablo 1) (44). Şizofreni için yaşam boyu risk genel toplumda

%1 olarak belirlenirken şizofrenisi olanların birinci derece akrabalarında %10'a, her iki ebeveynde de şizofreni olanlarda %48'e çıktığı gösterilmiştir (44).

Tablo 1. Şizofreni Hastası Olan Aile Üyelerinde Hastalanma Riski (44)

	Prevalans (%)
Genel toplum	1
Şizofreni hastasının kardeşi	8
Bir ebeveyni şizofreni olan kişi	12
Şizofreni hastasının çift yumurta ikizi	12
Her iki ebeveyni de şizofreni olan kişi	40
Şizofreni hastasının tek yumurta ikizi	47

Çevresel riskler arasında obstetrik komplikasyonlar, enfeksiyonlar, madde kullanımı, göç ve sosyoekonomik durum yer almaktadır. Prenatal dönemde enfeksiyon ile şizofreni gelişimi arasındaki bağlantı immün yanıt, inflamasyon ve ilaç kullanımı ile açıklanmaktadır (45).

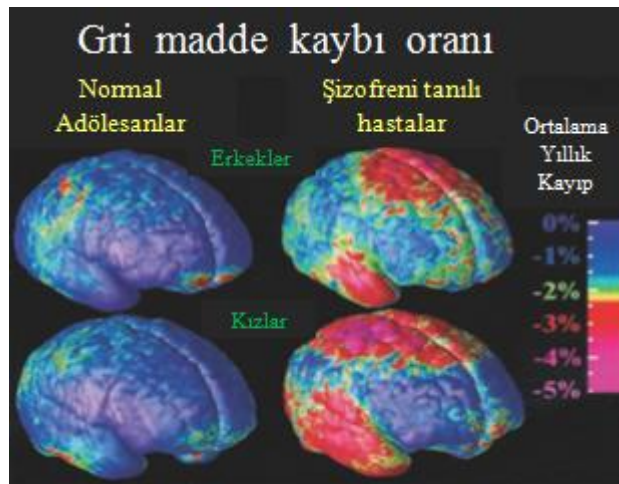
2.2.6. Şizofrenide biyokimyasal etkenler

Şizofrenide biyokimyasal çok sayıda araştırma özellikle nörotransmitterler üzerinde durmaktadır. En fazla adı geçen nörotransmitter dopamindir. Dopamin etkinliğini artıran psikostimulan ajanların (amfetamin gibi) normal kişilerde şizofreni benzeri bir tabloya yol açması ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden antipsikotiklerin (ör. mezolimbik bölge D2 blokajı ile) şizofreni belirtilerini geriletmesi şizofreni patofizyolojisini açıklamaya çalışan 'dopamin varsayımı'nı desteklemektedir. Şizofrenide bazı çevresel ve genetik yatkınlıklar sonucu düzensiz bir dopaminerjik sistem ortaya çıkmaktadır. Mezokortikal, mezolimbik, nigrostriatal, tuberoinfundibular ve talamus uyarıcı dopamin yolağı beyindeki dopamin yolaklarıdır. Mezolimbik dopamin yolağı beyin sapındaki ventral tegmental alanda bulunan dopaminerjik hücre gövdelerinden ventral striatumdaki nukleus akkumbensin akson terminallerine projekte olur. Bu mezolimbik yolakta bulunan dopaminerjik nöronların aşırı aktivasyonu sonucunda psikozun pozitif belirtileri olan sanrı ve halüsinasyon oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Negatif belirtilerin ise ventromedial prefrontal kortekse uzanan mezokortikal projeksiyonlarda dopaminerjik aktivitede azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (46).

Serotoninin hem negatif hem de pozitif bulgular üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Dopamin reseptörleri ile birlikte serotonin reseptörlerini etkileyen ilaçların daha az yan etki ve tedavide etkili olması serotonin antagonizması ile ilişkilendirilmiş ve bu durum şizofrenide serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimde bir bozukluk olduğu düşüncesini geliştirmiştir (47).

Glutamat eksitator etkisi ile dopamin nöron aktivitelerini değiştirerek, hiperaktivite, hipoaktivite ya da nörotoksositeye neden olabilmektedir. Antagonisti fensiklidin ile şiddetli psikotik semptomlara neden olduğu bulunmuştur. GABA'nın da dopaminerjik aktivitenin düzenlenmesinde rolü vardır. Kortikal GABAerjik ara nöronlarda azalma, prefrontal kortekste GABA-A reseptör konsantrasyonunda artma, hipokampusta GABA nöronlarının kaybı gibi bulgular elde edilmiştir ve beraberinde subkortikal dopaminerjik hiperaktivitenin ortaya çıktığı bildirilmiştir (48).

Beyin görüntüleme çalışmalarında lateral ve 3. ventriküllerde genişleme, kortikal gri cevherde hacim azalması ve bölgesel hacim azalmaları dikkat çekmektedir. Bir çalışmada adolesan çağda her iki cinsiyette de farklı beyin bölgelerindeki ilerleyici gri madde kaybı beş yıllık takip ile yüksek-çözünürlüklü MR görüntüleri elde edilmiştir (Şekil 2) (49).



Şekil 2. Şizofreni tanılı adolesan çağdaki hastalarda ilerleyici gri madde kaybı yüksek-çözünürlüklü MR görüntüleme (49)

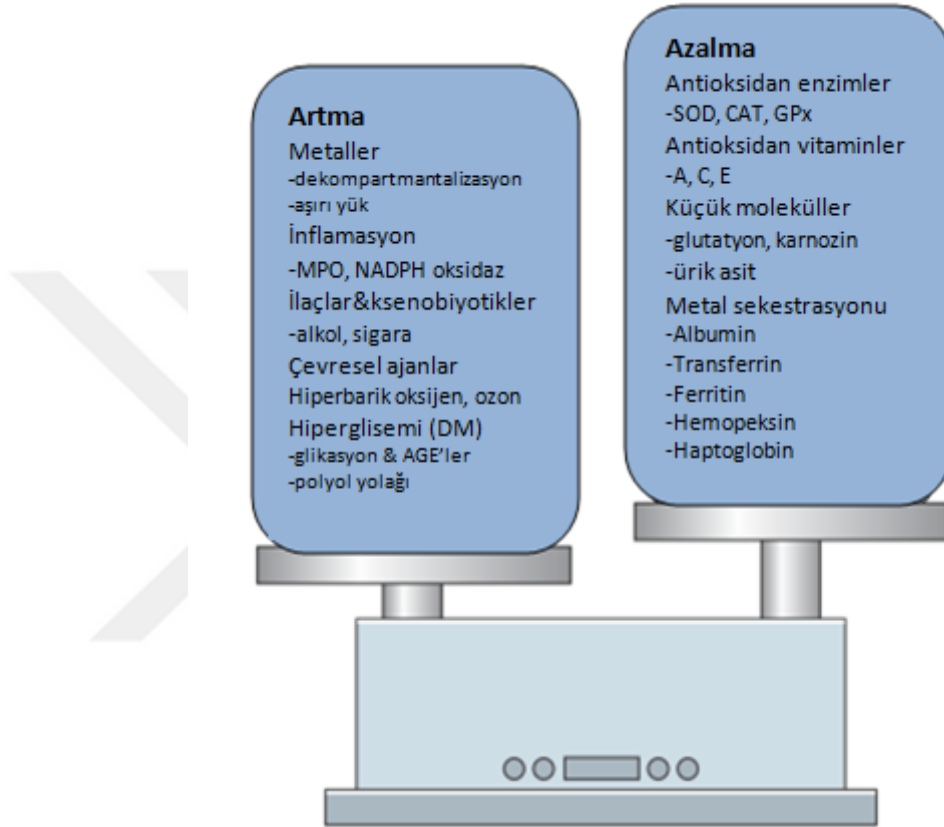
2.2.7. Şizofreni ve oksidatif stres

Normal koşullarda serbest oksijen radikalleri enzimatik olan veya olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılırlar. Beyindeki major redoks düzenleyicisi glutatyondur. Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikallerini hidrojen peroksit (H_2O_2), katalaz ve glutatyon peroksidaz ise H_2O_2 'yi su ve oksijene dönüştürür. Nonenzimatik sistemde albumin, seruloplazmin (bakır iyonlarını bağlar), transferrin (demir iyonlarını bağlar), ferritin, laktoferrin, hemopeksin gibi proteinler, C vitamini, E vitamini, Beta karoten, redükte glutatyon gibi maddeler yer almaktadır. Serbest oksijen radikalleri yeterince elimine edilemezse membran ve organellerde yer alan lipid yapılarda, reseptör ve enzimlerde bulunan protein yapılarda ve DNA'da oksidatif hücre hasarı meydana gelir (50, 51).

Şizofreni ile ilgili araştırmalarda hastalık patogenezi içerisinde oksidatif stres de yer almaktadır (52). Oksidatif stres, oksidan düzeyinin artması ve/veya antioksidan düzeyinin azalması sonucu oksidatif metabolizmadaki dengenin oksidatif yöne kayması sonucu ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres, hücre membranında ve diğer organellerde protein ve lipid peroksidasyonuna sebep olmaktadır. Son yıllarda şizofreni, BB ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklarda oksidatif metabolizmadaki dengenin bozulduğunu gösteren çalışmalar yapılmaktadır (53). Beynin oksidatif mekanizmalardaki değişikliklere duyarlılığı ve nöropsikiyatrik hastalıklarda nörodejeneratif değişikliklerin giderek artan yoğunlukta saptanması oksidatif hasarın nöropsikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde yer alabileceği düşüncesine neden olmuştur. Oksidanlar membranla ilişkili proteinler ile reaksiyona girerek enzimlerde hasara neden olabilir veya nörotransmitter alımını engelleyerek bazı psikiyatrik belirtilere yol açabilirler (54).

Lipid peroksidasyonunun son ürünleri tiobarbitürik asit reaktifleri (TBARS) ile saptanabilirler. En çok çalışılanlardan biri malondialdehittir. TBARS ve protein karboniller sırasıyla hücre lipid ve protein peroksidasyonunun göstergesi olarak kabul edilirler (55). Önemli serbest radikallerden bir diğeri ise nitrik oksittir. NO (nitrik oksit) endotele bağlı dilatatör olarak tanımlanmaktadır. Nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığıyla endojen olarak L-Arjininden üretilir. Mesajcı molekül olarak pek çok sistemde etki gösterir. Sinir sisteminin gelişiminde sinaps oluşumu,

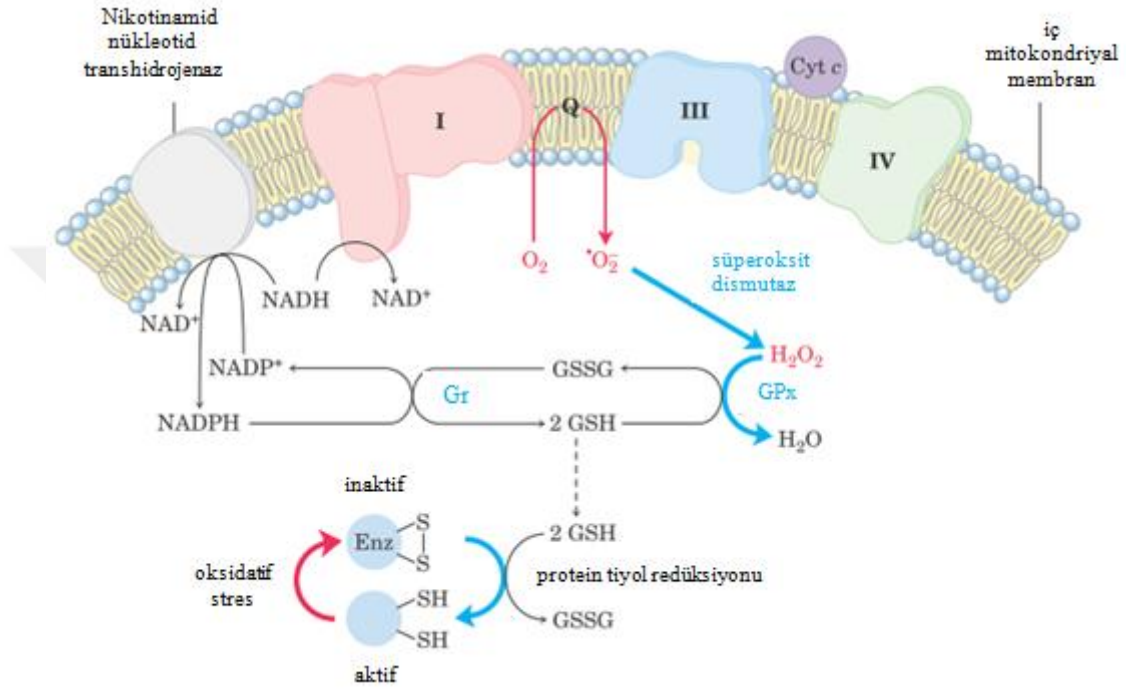
nörotransmitter salınımı ve gen ekspresyonu mekanizmaları aracılığıyla rol alır. Santral sinir sisteminde nörotransmisyon düzenlenmesinde ana haberci molekül olarak işlev gösterir. Noradrenalin ve dopamin salınımının düzenlenmesine ek olarak bu maddelerle etkileşerek sinaptik aktarımda bu maddelerin işlevlerini değiştirerek önemli rol alır (56).



Şekil 3. Oksidatif stres: prooksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması (57) (AGE, ileri glükasyon son ürünü; CAT, katalaz; GPx, glutasyon peroksidaz; MPO, myeloperoksidaz; SOD, süperoksit dismutaz).

Mitokondrilerde solunum zincirine elektron giriş hızı ile zincir üzerinden gerçekleşen elektron aktarma hızı aynı olmadığı zaman, kısmen indirgenmiş ubikinon radikali ($\cdot Q$) bir elektronunu O_2 'e verir. Kompleks I ve III'te süperoksit radikali ($\cdot O_2^-$) üretimi artar. Süperoksit, bir 4Fe-4S proteini olan akonitaz üzerine etki eder ve Fe^{2+} açığa çıkar. Fe^{2+} varlığında gerçekleşen Fenton tepkimesi sonucu, oldukça reaktif olan hidroksil serbest radikali ($OH\cdot$) oluşur. SOD, GPx ve redükte glutasyonun yer aldığı reaksiyonlar süperoksitin hasar yaratan etkilerine karşı hücreyi

korur. Redükte glutatyon (GSH), H_2O_2 'nin enzimlerde ve diğer proteinlerde yükseltgenmiş durumdaki Cys kalıntılarının (-S-S-) indirgenmesi için elektron verir. Yükseltgenmiş yapının (GSSG) NADPH ile indirgenmesi yoluyla GSH yeniden üretilir (Şekil 4) (58).



Şekil 4. Mitokondrilerde reaktif oksijen türü (ROS) oluşumu ve savunma (58)
(GPx, glutatyon peroksidaz; Gr, glutatyon redüktaz; GSH, redükte glutatyon; GSSG, okside glutatyon)

2.3. Tiyo-Disülfid Homeostazisi

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller, bir sülfür atomu ve karbon atomuna bağlı bir hidrojen atomundan oluşan bir sülfidril grubu (-SH) içeren organik bileşik sınıfıdır (34, 59). Sülfidril grubu içermesi ile hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahiptir. Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albumin (~ % 80) ve daha az diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmı da sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamilsistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır (34, 60). Disülfid bağı bir kovalent bağıdır, bu bağı -SS- bağı veya disülfid köprüsü de denir.

Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin tiyol grupları reaktif oksijen türlerinin primer hedef noktasıdır. Reaktif oksijen türleri ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek tersinir disülfid bağlarına dönüşür. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir. Tiyol ve disülfidlerin önemli rolleri bulunmaktadır. Proteinlerin yapılarının stabilizasyonunda ve fonksiyonlarının regülasyonunda, enzim fonksiyonlarının regülasyonunda, transport görevi gören yapılarda, reseptörlerde ve transkripsiyonda rolleri vardır. Dinamik tiyol-disülfid denge durumu antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir. Proteinlerin tiyol grupları düşük moleköl ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, sistein rezidüleri ve diğeri tiyol grupları ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenabilir ve böylece tiyol-disülfid dengesi sürdürölür. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda anormal tiyol-disülfid denge düzeylerinin; Diabetes Mellitus, Romatoid Artrit, farklı kanser tipleri, KVS hastalıkları, kronik böbrek hastalığı gibi hastalıklara ek olarak SSS'yi ilgilendiren Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi, multipl skleroz, amyotrofik lateral skleroz ve psikiyatrik hastalıklardan şizofreni, BB gibi nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalık tablolarının patogeneğinde yer aldığı ifade edilmiştir (61-74).

2.4. Eser elementler

Eser elementler günlük gereksinimi 100 miligramdan (mg) daha az olan inorganik moleküllerdir. Yetersiz alınması sonucu bir işlev bozukluğu ortaya çıkıyor ve fizyolojik alım ile bozukluk düzeliyor ise esansiyel eser element olarak ifade edilir. Esansiyel eser elementler sıklıkla bir enzimle (metalloenzim) veya başka bir proteinle (metalloprotein) kofaktör olarak rol almaktadır. İnsan ve hayvan dokularında kilogram başına mg veya daha az bulunurlar. Günlük gereksinimler insanlar için miligramlar olarak ifade edilir. Dokularda kilogram başına mikrogram veya daha az miktarlar ya da günlük gereksinimlerde mikrogram (μg) olarak ifade edilen elementler ultraeser element olarak da adlandırılmaktadır (75, 76).

Eser elementlerin kısıtlı alımı ile organizma yaşayabilir fakat biyolojik işlevlerinde yetersizlik durumu ortaya çıkmaktadır. Hem insanlarda eksiklik belirtileri hem de biyokimyasal işlevleri bakımından açıklanan eser elementler arasında özellikle demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), iyot (I), selenyum (Se), kobalt (Co), molibden (Mo) ve krom (Cr) bulunmaktadır. Farmakolojik özellikleri bakımından ise lityum (Li) ve flor (F)'dur (76).

Bir elementin alım aralığında optimal vücut dağılımını sağlayan mekanizmalar homeostatik regülasyon sistemini oluşturur. Bu sistem emilimi, depolamayı ve atılımı içermektedir. Bir elementin emilim hızı genellikle ilgili dokuda ya da barsak lümenindeki konsantrasyonunun artışı ile azalmaktadır. Metalloproteinler ve ferritin gibi depo proteinleri bakır, çinko, demir metabolizmasında fazla serbest metale karşı tamponlama yetenekleri nedeniyle oldukça önemlidir. Fekal atılım, diyet ile alımı, gastrointestinal emilim ve barsaklara endojen sekresyon gibi homeostatik regülatuar mekanizmaları yansıtmaktadır. Yiyecek ve içeceklerle aşırı alım, inhalasyon ve deriden absorpsiyon ile aşırı alınması sonucu organizmaya zararlı etkileri ortaya çıkmaktadır (76).

Bir eser elementin normalden daha yüksek miktarlarda bulunması, normal veya sınır konsantrasyon değerlerinde bulunan bir başka elementin metabolik etkileri ile etkileşime girmesine neden olmaktadır. Bir diyetle fazla miktarda çinko bulunması, intestinal bakır emiliminin bozulması sonucu bakır eksikliği bulgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bazı elementler birden fazla değerlik taşımaktadır, geçiş elementleri olarak da adlandırılırlar. İyon halindeki elementler aminoasitlerin yüklü gruplarıyla reaksiyona girmektedirler. Geçiş metalleri elektron alışverişi şeklinde gerçekleşen oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarında görev alırlar ve bu özellikleri ile serbest radikal reaksiyonlarının hızlanmasına neden olurlar. Fenton reaksiyonu ($H_2O_2 + Fe(II) \rightarrow Fe(III) + OH^- + OH^\cdot$) sonucu en zararlı serbest radikal olan hidroksil radikali oluşumuna neden olmaktadır.

Yüksek düzey maruziyet sonucu insanlar için toksik olduğu bilinen elementler ise özellikle arsenik, alüminyum (Al), kadmiyum (Cd), Cu, Fe, kurşun, civa, mangan, nikel, talyum'dur (76).

2.4.1. Bakır

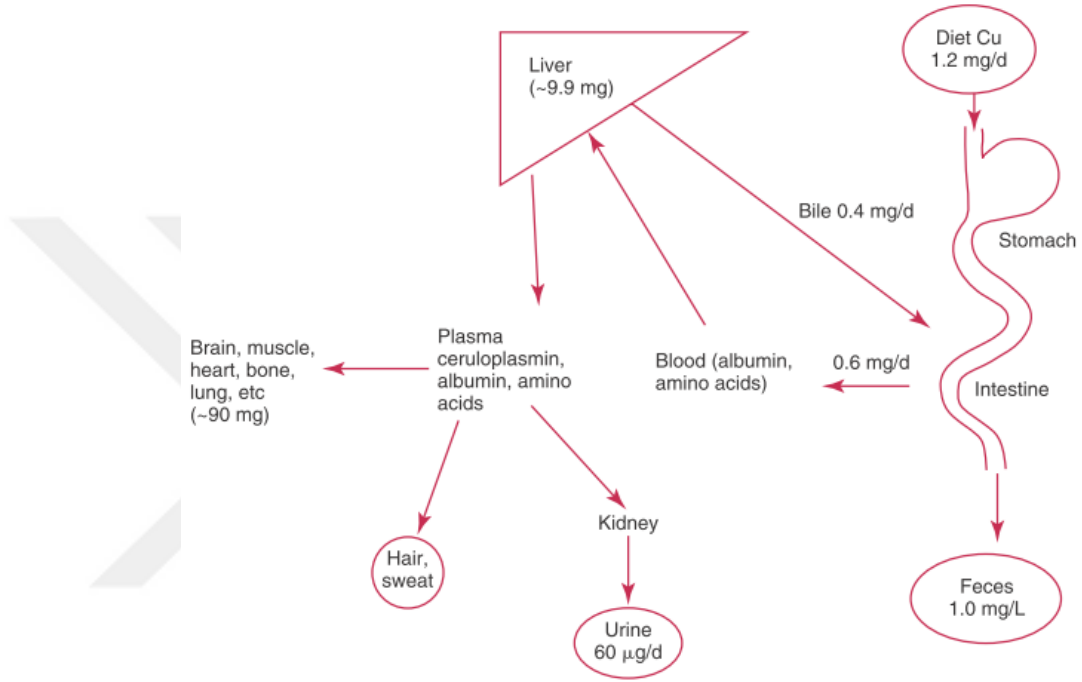
Bakır çok sayıda metalloprotein ile ilişkili ve birçok enzim için kofaktör olan önemli bir eser elementtir. Özellikle biyolojik sistemlerde +1 ve +2 değerlikli olarak bulunmaktadır. En önemli işlevleri oksidasyon redüksiyon reaksiyonları ile ilişkilidir. Bakır içeren enzimler moleküler oksijeni direkt olarak bağlayarak reaksiyona girerler. Sitokrom oksidaz, sitozolik SOD, katekolamin sentezinde dopamin beta hidroksilaz, ferooksidaz aktivitesine sahip olan seruloplazmin, melanin sentezinde rol alan tirozinaz, kollajen sentezinde çağraz bağların oluşumunda rol alan lizil oksidaz, katekolaminlerin metabolizmasında MAO, askorbat oksidaz enzimleri için kofaktör olarak görev almaktadır (76).

2.4.1.1. Metabolizması

Bakır emilimi yüksek oranda duodenumdan az bir kısmı ise mideden olur. Önerilen günlük alım 900 µg'dir. Barsaktan emilim alınan bakırın %50-80'i kadardır. Bakır emilimini cinsiyet (kadınlarda daha yüksek emilim yüzdesi), alınan miktar, diyetteki Zn, Cd içeriği, lifli besinler, fitat ve çeşitli aminoasitler etkilemektedir. Skleroderma, sprue, lenfosarkoma gibi intestinal diffüz hastalıklarda emilim yetersiz olabilir. Bakır intestinal mukoza hücrelerinde merkaptopeptid oluşumu yoluyla bakır bağlayan, sülfidril (-SH) grubu açısından zengin, 61 aminoasitlik bir protein olan metallothionein ile birleşir. Metallothioneinler her üç sülfidril grubu başına bir Zn veya Cd bağlarlar. Bu durum bu metallerin bakır emilimindeki antagonist etkilerini açıklamaktadır. Metallothionein sentezi Zn ve steroid yapıda bir ilaç olan deksametazon ile artmaktadır (76).

Emilen Cu, bakır-albümin veya bakır-histidin kompleksleri ile hızla karaciğere taşınır. Seruloplazmin, transkuprein, bakır-albümin, bakır-aminoasit komplekslerini içeren taşıma mekanizmalarıyla hücre içine taşınır. Kanıtlar bakırın hücre içinde hareketi ve protein yapılara girmesinin GSH ve metallothionein ile düzenlendiğini ileri sürmektedir. Dolaşımda çoğunlukla seruloplazmin, az bir kısmı ise albümin ve transkuprein ile bağlı olarak bulunmaktadır. Esas depo yeri karaciğerdir. Kas ve kemikte konsantrasyonları düşüktür fakat büyük kütleleri nedeniyle toplam vücut bakırının %50'sini oluşturur. Göreceli olarak yüksek miktarda beyin, böbrek ve kalpte de bulunmaktadır (76).

Bakır primer olarak feçesle atılır ve bu barsaktan emilmeyen formu, biliyer ve gastrointestinal sistem sekresyonlarından doğan bakırı içermektedir. İdrar, ter ve düşük miktarda menstrüel kayıp da olmaktadır. Bakır regülasyonunda anahtar organ karaciğerdir. Burada bakır depolanır, seruloplazmine bağlı olarak salınır. Ayrıca intestinal emilim mekanizması ve biliyer atılım, bakır homeostazisinin düzenlenmesinde rol oynar (Şekil 5) (77, 78).



Şekil 5. Bakır metabolizması (78)

2.4.1.2. Klinik önemi

Bakır eksikliği ya da toksisitesi ile ilişkili çeşitli bozukluklar görülmektedir (Tablo 2) (77, 78).

Tablo 2. Bakır eksikliği ve toksisitesi ile ilişkili durumlar

Bakır eksikliği	Bakır toksisitesi
Menkes sendromu (ATP7a gen defekti)	Wilson hastalığı (ATP7b gen mutasyonu)
Psikomotor retardasyon, demiyelinizasyon (sitokrom c oksidaz)	Nörolojik bozukluklar
Hipokromik anemi (hephaestin, seruloplazmin)	Hemolitik anemi
Pigmentasyon bozuklukları (tirozinaz)	Böbrek yetmezliği
Kemik ve eklem anormallikleri (lizil oksidaz)	Hepatit, karaciğer nekrozu
Tedavi ile ilişkili (Çinko tedavisi, Penisilamin)	Tedavi ile ilişkili

2.4.1.3. Laboratuvarda saptanması

Serum bakır ölçümünde atomik absorpsiyon spektrometresi (AAS) önerilen yöntem olmakla birlikte indüktif eşleşmiş plazma-atomik emisyon spektrometresi (ICP-AES), indüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi (ICP-MS) ve kolorimetrik olarak ölçülebilmektedir. Dietilditiyokarbamat, bisikloheksanon, okzaldihidrazon ve batokuproin kromojenleri kullanan fotometrik yöntemler de bulunmaktadır (76, 77). Serum veya plazma bakır konsantrasyonları, seruloplazmin konsantrasyonu, SOD (eritrosit), sitokrom c oksidaz (lökosit, trombosit) enzim aktivitelerini içeren çok sayıda gösterge yararlı olmaktadır. Serum bakır düzeyi erişkinlerde 70-140 ug/dL aralığı kabul edilmektedir. Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, enfeksiyon gibi durumlarda serum bakır düzeyi artarken, kortikosteroidler ve adrenokortikotropik hormon ise serum bakır düzeyini düşürme eğilimindedir (76, 77).

2.4.2. Çinko

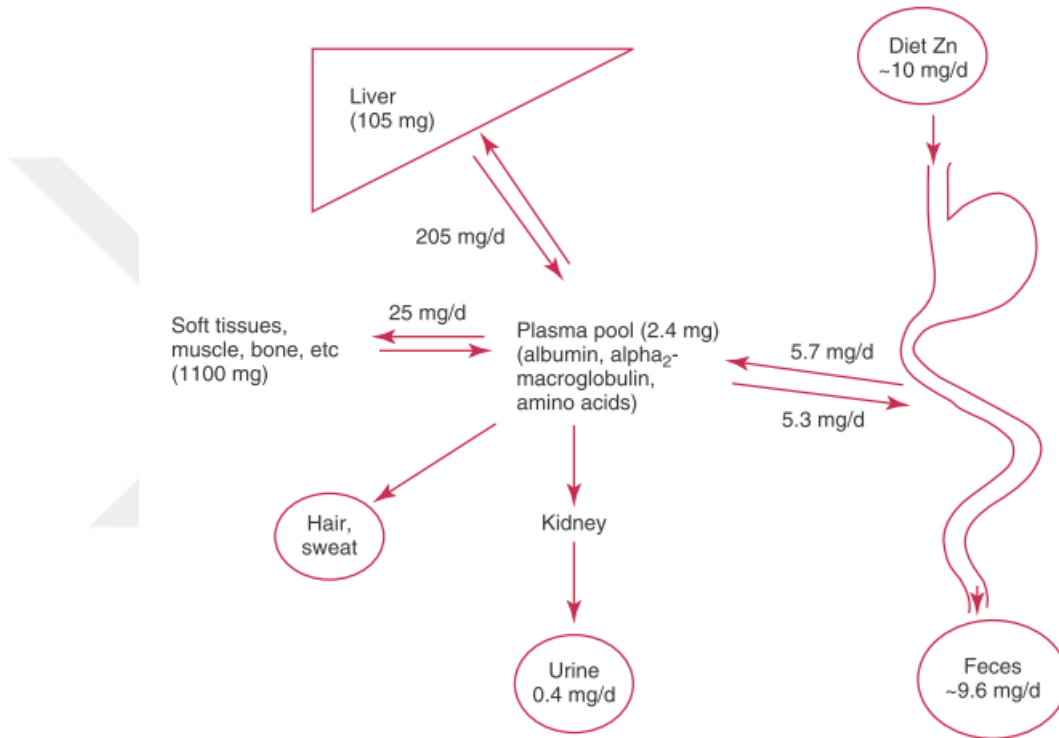
Vücutta demirden sonra en çok bulunan ikinci eser elementtir. Çinko 300'den fazla enzim için gerekli bir bileşendir. Karbonik anhidraz, sitozolik SOD, DNA ve RNA polimeraz, karboksipeptidaz, alkalen fosfataz, aminolevülinik asit dehidrataz, alkol dehidrogenaz, timidin kinaz çinko içeren önemli metalloenzimlerdir. Çinko atomları sıklıkla enzimlerin aktif bölgeleri ile ilişkilidir ve aynı zamanda birçok metalloenzimin yapısal kararlılığına ve konformasyonuna katkıda da bulunurlar (78).

Histidin veya sistein aminoasitleri ile çinko parmak denen stabil kompleksler oluşturur ve bu yapı transkripsiyon faktörlerinde, DNA ile ilişkili düzenleyici proteinlerde, tiroid, steroid ve kalsitriol reseptörlerinde bulunur. Redoks aktivitesinin olmaması sebebiyle bağlı olduğu proteinin daha dayanıklı olmasını sağlamaktadır. İyon kanalları ve biyolojik membranların bütünlüğünü, stabilitesini korumaktadır. Yara iyileşmesi, tad alma duyusu, fertilité, üreme ve insülin depolanmasındaki rolü, apoptozis inhibisyonu etkileri bilinmektedir (78).

2.4.2.1. Metabolizması

Besinlerle alınan çinkonun yaklaşık %30'u duodenum ve proksimal jejunumdan emilir. Emilim aktif, spesifik transport ligandları ve enerjiye bağımlı

olarak olmaktadır. Demir ve kalsiyum içeriği bakımından yüksek besinler ile fitatlar ve lifler çinko emilimini azaltmaktadır. Barsak epitel hücreleri içerisinde metallothioneinler içinde depolanmaktadır. Proteinden zengin besinler ile emilimi artar. Dolaşımda büyük oranda albumin, alfa₂ makroglobulin ile az miktarda transferrin ve aminoasitlere bağlanmaktadır. Esas atılım yolu dışkı ile olur. İdrar ve ter ile de bir miktar kayıp olmaktadır (Şekil 6) (78).



Şekil 6. Çinko metabolizması (78)

2.4.2.2. Çinko ve metallothioneinler

Metallothioneinler çinkonun emiliminin düzenlenmesinde, çinkonun hücre içinde depolanmasında veya çinkonun serbest bırakılmasında görevli proteinlerdir. Diyetle fazla miktar çinko alınır ise barsak epitel hücrelerinde metallothionein (MT) ekspresyonu indüklenerek emilimin azaltılması sağlanmaktadır. Hücre içinde en önemli çinko depoları MT'lerdir. MT'lerdeki çinko ihtiyaç duyulduğu zamanlarda dinamik şekilde hücre içerisindeki bölümlerde yer değiştirmektedir. Hücre içinde

serbest durumdaki çinko tiyol grubu içeren antioksidan enzimlerin güçlü bir inhibitörüdür. Bu zararlı etkinin azaltılması da yine MT'ler ile olmaktadır. Bu sayede serbest çinkonun oluşturacağı toksisite de engellenmiş olur (79, 80).

Metallotionein hidroksil radikali, süperoksit anyonu ve peroksinitrit gibi serbest radikalleri yakalar, doku ve DNA hasarını önler. Bu etkiler GSH etkilerinden 800 kat daha fazladır. Çinko beyin dokusunda mangan ve bakırdan daha fazla bulunur. En yüksek oranda serebellum, hipokampus, pineal bez ve retinadır. Serbest çinko sülfidril içeren enzimlerin inhibitörü olarak davranır. Çinko beyinde en fazla MT ile bağlanmaktadır. Bu sayede antioksidan enzim inhibisyonu azaltılmaktadır (81-84).

2.4.2.3. Klinik önemi

İnsanlarda besinsel çinko eksikliği dünya çapında oldukça yaygındır. Tolere edilebilecek günlük maksimum alım miktarı 40 miligramdır. Günlük 60 miligram üzeri alımlar intestinal Emilimi engelleme yolu ile bakır eksikliğine sebep olmaktadır. Çinko eksikliği ya da fazlalığı ile ilişkili çeşitli durumlar ve zararlı etkiler görülmektedir (78) (Tablo 3).

Tablo 3. Çinko eksikliği ve fazlalığı ile ilişkili durumlar

Çinko eksikliği	Çinko fazlalığı
Gelişme geriliği, İskelet anomalileri	Ataksi, nörolojik defisitler, letarji
Yara iyileşmesinde gecikme, alopesi	Pankreatit
TPN, Enfeksiyonlara yatkınlık, diyare	Bulantı, kusma, diyare
Akrodermatitis enteropatika (Zip4 gen mutasyonu)	Bakır eksikliği
Konjenital anomaliler, Hipogonadizm	Anemi
Tat duyusu ve sinir iletimi bozuklukları	Tedavi ile ilişkili durumlar

2.4.2.4. Laboratuvarında saptanması

Çinko düzeyinin belirlenmesinde spektrofotometrik yöntemler de vardır fakat yaygın olarak kullanılan AAS (atomik absorpsiyon spektrometre) yöntemidir. Serum çinko düzeyi normal aralığı erişkinlerde 70-120 ug/dl olarak kabul edilmektedir. 30 ug/dl altında ise eksiklik bulunmaktadır. İdrar çinko atılımı 0.2-1.3 mg/24h olarak

kabul edilir. Eritrosit çinko konsantrasyonları serumdaki düzeyin yaklaşık 10 katı olduğundan dolayı hemoliz durumu ölçümü etkileyecektir. Eksojen kortikosteroidler ve oral kontraseptif kullanımı ile çinko düzeyi düşük saptanabilir. (76, 78).

2.4.3. Alüminyum

Alüminyum (Al) yeryüzünde oksijen ve silisyumdan sonra en fazla bulunan üçüncü elementtir. Fizyolojik koşullarda besinler ile günlük alım 5-10 mg'dır. Böbrek glomerülleri tarafından etkin bir şekilde filtre olur ve elimine edilir. Bu sebeple renal yetmezlikli bireyler ve özellikle de diyaliz tedavisi görenler alüminyum toksisitesi açısından risk taşımaktadırlar (85-87).

Diyet ile alınan alüminyumun %1'den daha az bir kısmı absorbe olur. Sitrat varlığı emilimin artışına sebep olacaktır. Alüminyum tuzları vasküler sisteme geçip kana karışarak yüksek oranda transferrine bağlanır. Alüminyum transferrin reseptör aracılı endositozu yolu ile kan beyin bariyerini geçer. Ancak geçen miktar Al-transferrin kompleksinin % 0,005 kadarıdır (87).

Antiasit olarak kullanılan alüminyum bileşikleri besinlerdeki fosfatları bağlayarak hipofosfatemiyeye neden olabilirler. Kemikte kalsiyum yerine geçerek osteoid oluşumunu engelleyebilir. Bu nedenlerle eskiden böbrek hastalarında hiperfosfatemiyeye tedavisinde kullanılmış fakat sekonder hiperparatiroidiyeye özgü bulgular osteomalazi, demans ve mikrositer anemi gibi durumlar sebebi ile kullanımı azalmıştır (87).

Alüminyum kronik maruziyeti sonucu sıçanlarda beyinde en çok hipokampüste biriktiği gözlenmiştir. İn vitro çalışmalarda Al maruziyeti ile interlekin-2 ve tümör nekroz faktör-alfa oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Kronik yüksek doz ile indüklenen modellerde hipokampüste SOD aktivitesinin azaldığı fakat MDA düzeyinin arttığı görülmüş ayrıca demir, çinko, bakır, mangan içeriğinin arttığı ve metal iyon dengesinin bozulması ile hipokampus hasarında artış gözlenmiştir (87).

2.4.3.1. Alüminyum nörotoksitesi

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar ile alüminyumun nörotoksik olduğu, kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde artışa neden olduğu, önemli bazı enzimlerin aktivitesinde değişikliğe sebep olduğu ortaya konulmuştur (87). Dünyada çok sayıda

insanı etkileyen nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde alüminyum nörotoksisitesinin de bulunduğu düşünülmektedir (Tablo 4) (87).

Tablo 4. Alüminyum nörotoksisitesi ile ilişkilendirilen durumlar

Alzheimer hastalığı;	demir homeostazisinin bozulması nöronal iletimin bozulması nörofibriler yumak oluşumunda etkisi
Parkinson hastalığı;	eser element homeostazisinin bozulması alfa-sinüklein agregasyonuna etkisi
Amyotrofik lateral skleroz (ALS);	Al serebrospinal sıvıda birikim eğilimi göstermiş olması
Otizm;	serum ve saç örneklerinde alüminyumun yüksek düzeyde saptanmış olması

2.4.3.2. Laboratuvarıda saptanması

Serum alüminyum düzeyi insanlarda genellikle 1 ug/dl'nin altındadır (88). Renal yetmezlikli hastalarda 6 ug/dl'nin üzerinde alüminyum düzeyleri ile parathormon konsantrasyonunun 65 ng/L'nin altında olması ensefalopati, osteomalazi semptomları ile birlikte alüminyum ilişkili kemik hastalığını göstermektedir. 2-6 ug/dl arası alüminyum düzeyi bulunan hastalarda mutlaka günlük maruziyetin azaltılması gerekmektedir. Desferoksamin üremik ve diyaliz hastalarında intoksikasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Alüminyum düzeyinin belirlenmesinde ICP-MS ve AAS yöntemi kullanılmaktadır (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu onayı (27.11.2019 tarih ve 259 sayılı karar) alındıktan sonra Ağustos 2020 tarihine kadar Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği ve Polikliniğinde değerlendirilip çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan, DSM-V tanı kriterlerine göre 32 bipolar bozukluk (atak ve remisyon dönemi ayrı ayrı değerlendirilmek üzere) tanısı almış ve 32 şizofreni tanısı ile takipli olan (antipsikotik kullanımı olan, klinik olarak stabil) toplam 64 hasta ve çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan 32 sağlıklı gönüllü bilgilendirme ve onaylarının alınması sonrası çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma grupları; 32 bipolar bozukluk manik atak grubu ve bu vakaların remisyon durumu (YMRS<7) 32 şizofreni tanısı almış grup ve 32 kontrol grubu olmak üzere dört gruptan oluşmaktadır.

Bipolar bozukluk vakalarının seçimi için; bipolar bozukluk manik dönem tanısı almış olmak, 18-65 yaş aralığında okur yazar olmak ve yapılan bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmak üzere gönüllü olmak esas alınırken, şizofreni için; bilinen şizofreni tanısıyla takipli olmak, 18-65 yaş aralığında okur yazar olmak ve yapılan bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmak için gönüllü olmak esas alınmıştır. Kontrol grubu için ise sağlıklı olmak, 18-65 yaş aralığında okur yazar olmak ve yapılan bilgilendirme sonrası çalışmaya katılmak için gönüllü olmak çalışmaya dahil olma kriterleridir.

Bipolar bozukluk için, şizofreni, şizofreniform bozukluk, şizoaffektif bozukluk, paranoid bozukluklar, deliryum veya kişilik bozuklukları tanısı, alkol ya da madde kullanım bozukluğu olması, malignite tanısının olması, aktif enfeksiyon geçiriyor olmak, gebelik, laktasyon dönemi, belirtilerin genel tıbbi bir hastalığın veya madde kullanımının doğrudan etkilerine bağlı olması çalışmaya dahil olmama kriterleridir. Şizofreni için, bipolar bozukluk, şizoaffektif bozukluk, şizotipal kişilik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, beden dismorfik bozukluk, deliryum, posttravmatik stres bozukluğu tanısı, alkol ya da madde kullanım bozukluğu olması, malignite tanısının olması, aktif enfeksiyon geçiriyor olmak, gebelik, laktasyon

dönemi, belirtilerin psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğuna, şizoaffektif bozukluğa, genel tıbbi bir hastalığın veya madde kullanımının doğrudan etkilerine bağlı olması çalışmaya dahil olmama kriterleridir. Kontrol grubu için ise gebelik, laktasyon dönemi, vitamin ve/veya mineral takviyesi alıyor olmak çalışmaya dahil olmama kriterleridir.

Hastaların rutin tetkikleri için istenen kanlarından ya da atak döneminde hastaneye acilen başvuran hastalardan alınan kan numunelerinden ve sağlıklı gönüllülerden alınan venöz kan örnekleri 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum numuneleri dört porsiyona ayrılarak eppendorf tüplerinde -80°C'de çalışma gününe kadar saklanmıştır.

3.1.Kullanılan malzeme ve cihazlar

Derin dondurucu : Kirsch Bosch -80°C (Almanya)

Santrifüj cihazı : Nüve NF 1200 R model soğutmalı (Türkiye)

Santrifüj cihazı : Eppendorf 5415 R eppendorf (Almanya)

Otomatik pipetler : Eppendorf (Almanya), Gilson (Fransa)

Vorteks cihazı : Nüve NM 100 (Türkiye)

Biyokimya otoanalizörü: Beckman Coulter AU5800 (ABD)

Atomik absorpsiyon spektrometri (AAS) cihazı: Perkin Elmer AAnalyst800 (ABD)

Oyuk katot lambası: Lumina HCL 2 Lamp (Al, Cu, Zn ölçümü için) : Perkin Elmer (ABD)

Bakır kalibratörü: Copper 1,000 µg/mL 2%HNO₃ Pure 125 mL Perkin Elmer (ABD)

Çinko kalibratörü: Zinc 1,000 µg/mL 2%HNO₃ Pure 125 mL Perkin Elmer (ABD)

Alüminyum kalibratörü: Aluminium 1,000 µg/mL 2%HNO₃ Pure 125 mL Perkin Elmer (ABD)

Bakır, çinko ve alüminyum iç kalite kontrol: Seronorm™ Trace Elements Serum L-1, L-2 (Norveç)

Native Thiol Assay kiti: Rel Assay Diagnostics (Türkiye)

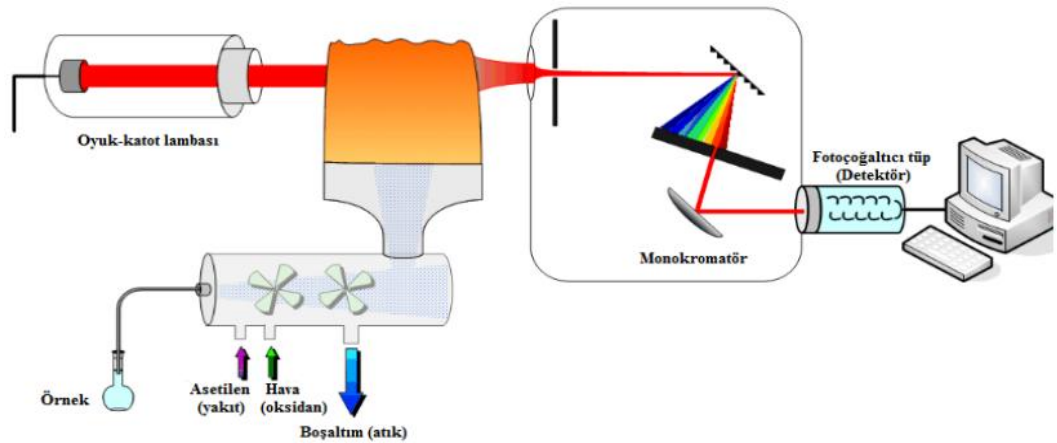
Total Thiol Assay kiti: Rel Assay Diagnostics (Türkiye)

3.2. Serum bakır, çinko, alüminyum çalışma prensibi

Serum bakır, çinko ve alüminyum düzeylerinin ölçümü AAS cihazı (Perkin Elmer AAnalyst800, ABD) ile yapılmıştır.

Atomik absorpsiyon spektrometri yöntemi eser miktardaki elementlerin kantitatif analizi için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem ışık kaynağından çıkan ışınların gaz halindeki atomlar tarafından absorpsiyonu sonrası ışık şiddetindeki azalmanın ölçülmesi ve Lambert-Beer kanununa göre standartların absorbans-konsantrasyon grafiğinden yararlanılarak örnekteki eser element konsantrasyonunun belirlenmesi prensibine dayanır. Numune alev içine gaz karışımı (asetilen-hava gibi) ile püskürtülür. Atomik buhar haline getirilerek ışın demetine maruz bırakılır. Absorbe olmadan geçen kısım dedektöre ulaşır.

Bu cihazlar ışık kaynağı (oyuk katot lambası) ve atomlaştırıcı kısımlar dışında, çalışılacak dalga boyunun geçirilmesini sağlayan monokromatör ve dedektör gibi bileşenleri de içerir (Şekil 7).



Şekil 7. AAS cihazı akış şeması ve prensibi (89)

Bakır ölçümü için stok standart (copper 1,000 µg/mL % 2 HNO₃ Pure 125 mL, Perkin Elmer, ABD) kullanılarak 5 nokta standart hazırlanmıştır (12,5 ug/dl, 25 ug/dl, 50 ug/dl, 100 ug/dl, 200 ug/dl) ve 15 mA lamba akımı, 324,8 nm dalga boyunda bu konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans verileri alınmıştır. Prosedür sonunda absorbans-konsantrasyon grafiğinden yararlanılarak tüm numunelerin serum konsantrasyonları ug/dl olarak hesaplanmıştır. Çalışma içi CV: % 6,44, çalışmalar arası CV: % 8,36 (n=10).

Çinko ölçümü için stok standart (zinc 1,000 µg/mL % 2 HNO₃ Pure 125 mL, Perkin Elmer, ABD) kullanılarak 5 nokta standart hazırlanmıştır (12,5 ug/dl, 25 ug/dl, 50 ug/dl, 100 ug/dl, 200 ug/dl) ve 15 mA lamba akımı, 213,9 nm dalga boyunda bu konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans verileri alınmıştır. Prosedür sonunda absorbans-konsantrasyon grafiğinden yararlanılarak tüm numunelerin serum konsantrasyonları ug/dl olarak hesaplanmıştır. Çalışma içi CV: % 5,93, çalışmalar arası CV: % 5,48 (n=10)

Alüminyum ölçümü için stok standart (aluminium 1,000 µg/mL % 2 HNO₃ Pure 125 mL, Perkin Elmer, ABD) kullanılarak 5 nokta standart hazırlanmıştır (0,25 ug/dl, 0,5 ug/dl, 1 ug/dl, 2 ug/dl, 4 ug/dl) ve 30 mA lamba akımı, 309,3 nm dalga boyunda bu konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans verileri alınmıştır. Prosedür sonunda absorbans-konsantrasyon grafiğinden yararlanılarak tüm numunelerin serum konsantrasyonları ug/dl olarak hesaplanmıştır. Çalışma içi CV: % 6,41, çalışmalar arası CV: % 7,6 (n=10)

3.3. Serum total tiyol, native tiyol, dinamik disülfid çalışma prensibi

Serum total tiyol ve native tiyol düzeyleri otomatize kolorimetrik ticari kit (Rel Assay Diagnostics Total-Native Assay kit, Türkiye) ile biyokimya otoanalizöründe (Beckman Coulter AU5800, ABD) belirlenmiştir.

Örnekteki disülfid bağları (-S-S-) sodyum borohidrit (NaBH₄) tarafından serbest fonksiyonel tiyol gruplarına (-SH) indirgenmektedir. Total ve native tiyol gruplarını içeren total tiyol grupları 5,5'-ditiobis- (2-nitrobenzoik) asit (DTNB) ile gerçekleşen reaksiyon sonrası belirlenmiştir. Kullanılmayan NaBH₄ kalıntıları formaldehit ile uzaklaştırılmıştır. Bu sayede DTNB'nin fazladan indirgenmesi ve DTNB

reaksiyonundan sonra üretilen disülfıt bağının daha da indirgenmesi önlenmiştir. Total tiyol için S1 standart (0 umol/l) ve S2 standart (586 umol/l) native tiyol için S1 standart (0 umol/l) ve S2 standart (461 umol/l) kullanılarak, 700/415nm dalga boyunda lineer kalibrasyon eğrisi elde edilerek serum total tiyol ve native tiyol düzeyleri belirlenmiştir. Total tiyol ve native tiyol düzeyleri arasındaki farkın yarısı alınarak dinamik disülfıt miktarı da umol/l olarak hesaplanmıştır (34).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS v.17.0 (SPSS Windows version, Chicago, IL, USA) paket programından yararlanıldı. Tüm parametreler açısından (total tiyol, native tiyol, dinamik disülfıt, çinko, bakır, alüminyum, çinko/bakır oranı) verilerin homojen dağılıma uyup uymadığını değerlendirmek için Levene Homojenite testi kullanılmıştır. Sadece alüminyum verileri normal dağılıma uymazken, diğer parametreler açısından veriler homojen dağılıma uymaktadır. Alüminyum açısından grup verilerinin karşılaştırılması için nonparametrik Kruskal Wallis testi kullanılmış, diğer veriler açısından gruplar arası karşılaştırma için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Post hoc test olarak Bonferroni kullanılmıştır. Bipolar bozukluk atak ve remisyon dönemi verilerinin karşılaştırılması için verilerin öncelikle Kolmogorov Smirnov testi ile homojen dağılıma uyup uymadığı değerlendirilmiştir. Total tiyol, native tiyol, çinko, bakır ve alüminyum değerleri açısından normal dağılıma uyduğu için Bağımlı gruplarda t testi ile değerlendirme yapılmıştır, disülfıt ve çinko/bakır oranı için Wilcoxon testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

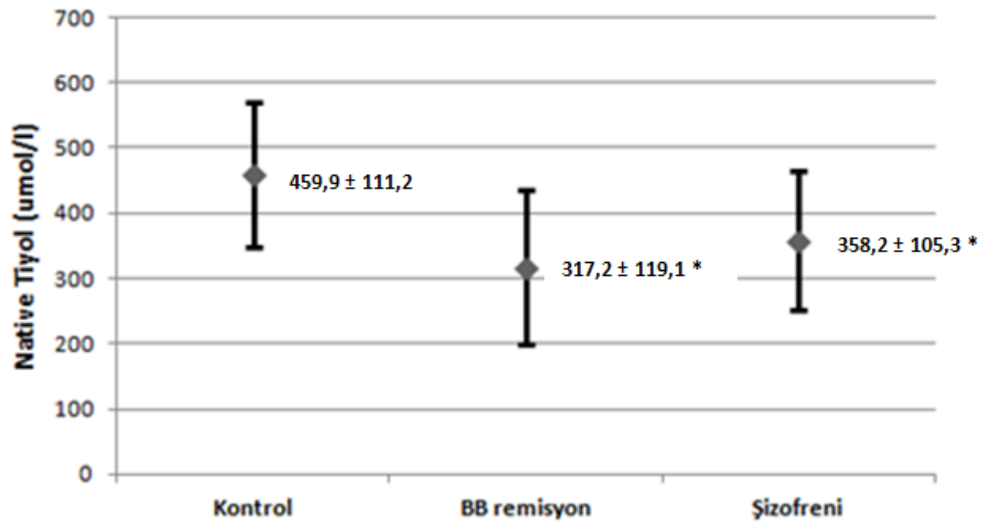
4. BULGULAR

Çalışmaya DSM-V tanı kriterlerine göre 32 bipolar bozukluk (ataak ve remisyon dönemi ayrı ayrı değerlendirilmek üzere) tanısı almış ve 32 şizofreni tanısı almış (antipsikotik kullanımı olan, klinik olarak stabil) ve 32 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

Bipolar bozukluk grubu yaş ortalaması 34,9 olup 19 kadın ve 13 erkekten, şizofreni grubu yaş ortalaması 39,2 olup 9 kadın ve 23 erkekten ve kontrol grubu yaş ortalaması 36,1 olup 22 kadın ve 10 erkekten oluşmaktadır.

Kontrol grubu, BB remisyon grubu ve şizofreni grubu karşılaştırıldığında alüminyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken ($p=0.196$) tiyol parametreleri, Zn, Cu düzeyleri ve Zn/Cu oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

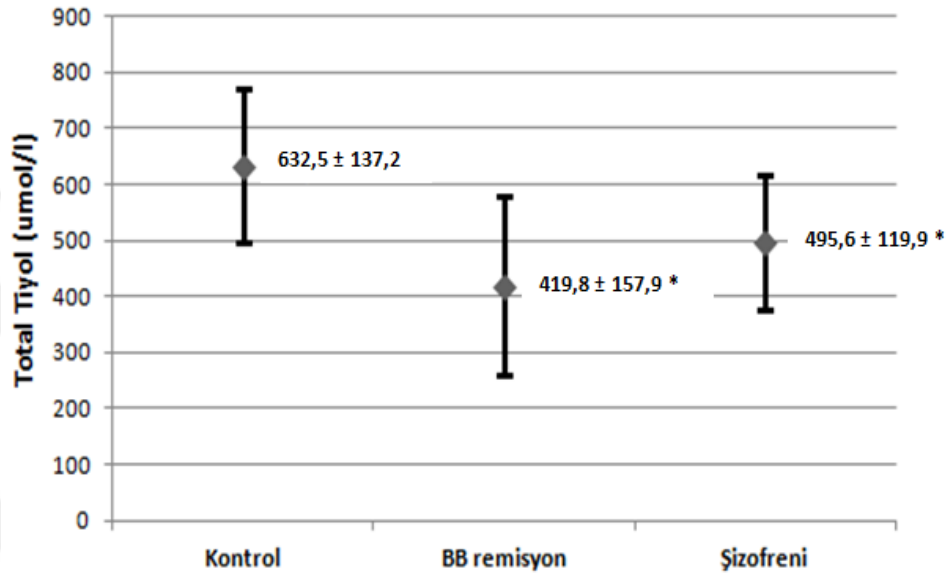
Native tiyol düzeyleri açısından BB remisyon grubu ve şizofreni grubu arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p=0.44$) hem BB remisyon grubunda hem de şizofreni grubunda kontrol grubuna göre native tiyol düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$) (Şekil 8) (Tablo 5).



Şekil 8. Gruplar arası native tiyol düzeyleri (ortalama ± SS)

‘*’ Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder ($p<0.05$).

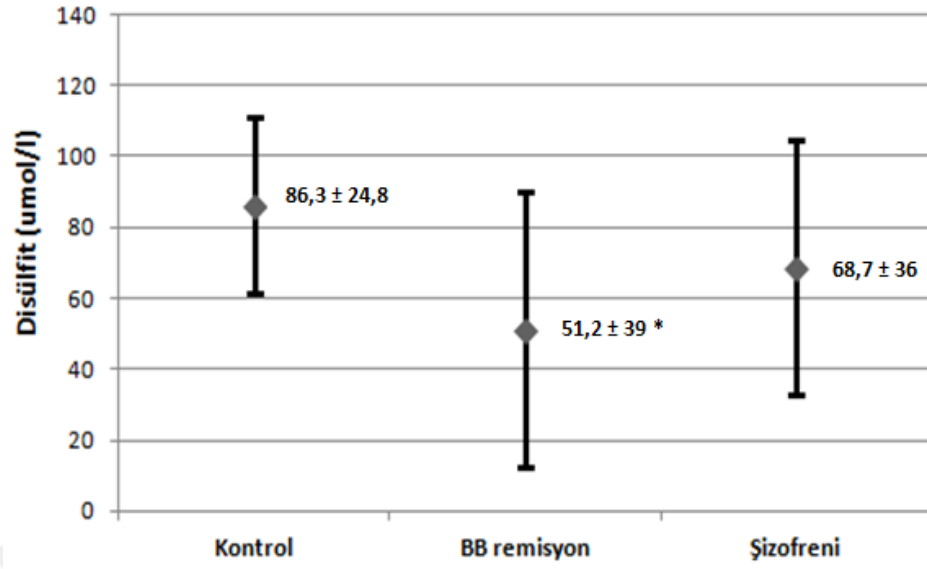
Total tiyol düzeyleri açısından BB remisyon grubu ve şizofreni grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamakta ($p=0.095$) ancak hem BB remisyon grubunda hem de şizofreni grubunda kontrol grubuna göre total tiyol düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$) (Şekil 9) (Tablo 5).



Şekil 9. Gruplar arası total tiyol düzeyleri (ortalama ± SS)

‘*’ Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder ($p<0.05$).

BB remisyon grubunda kontrol grubuna göre disülfid düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Şizofreni grubu ile kontrol grubu arasında, ya da BB remisyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.121$, $p=0.126$) (Şekil 10) (Tablo 5).



Şekil 10. Gruplar arası disülfid düzeyleri (ortalama ± SS)

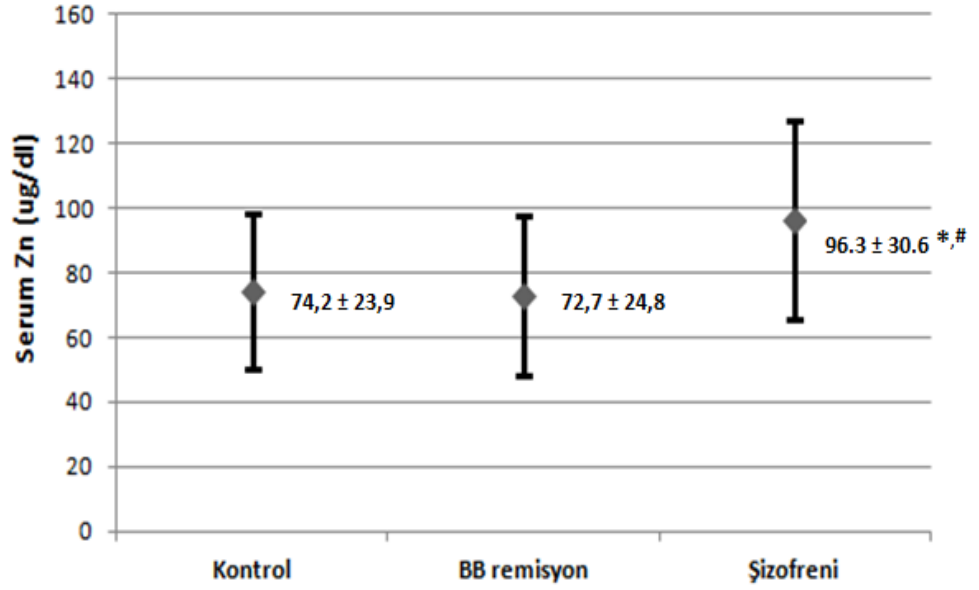
‘*’ Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Tablo 5. Gruplar arası tiyol düzeyleri

	Kontrol (n=32)	BB remisyon (n=32)	Şizofreni (n=32)
Native tiyol (umol/l)	459,93 ± 111,28	317,28 ± 119,18 *	358,28 ± 105,37 *
Total tiyol (umol/l)	632,56 ± 137,24	419,8 ± 157,99 *	495,69 ± 119,97 *
Disülfid (umol/l)	86,31 ± 24,85	51,26 ± 39,06 *	68,7 ± 36,02

‘*’ Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder (p<0.05). Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

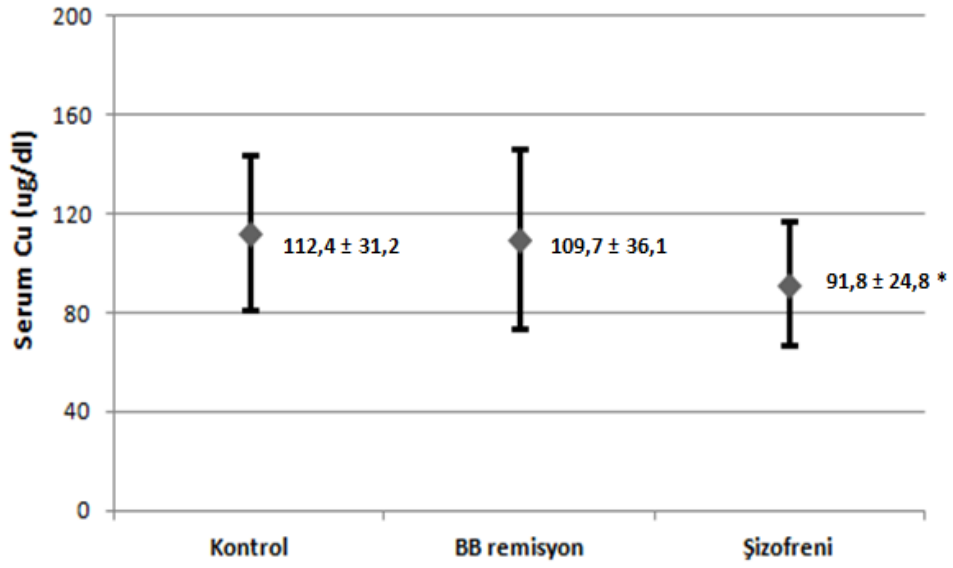
Çinko düzeyleri açısından BB remisyon grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p=1.000$) şizofreni grubu ile hem BB remisyon grubu hem de kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.004$) (Şekil 11) (Tablo 6).



Şekil 11. Gruplar arası çinko düzeyleri (ortalama ± SS)

‘*’ Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder. ‘#’ BB remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

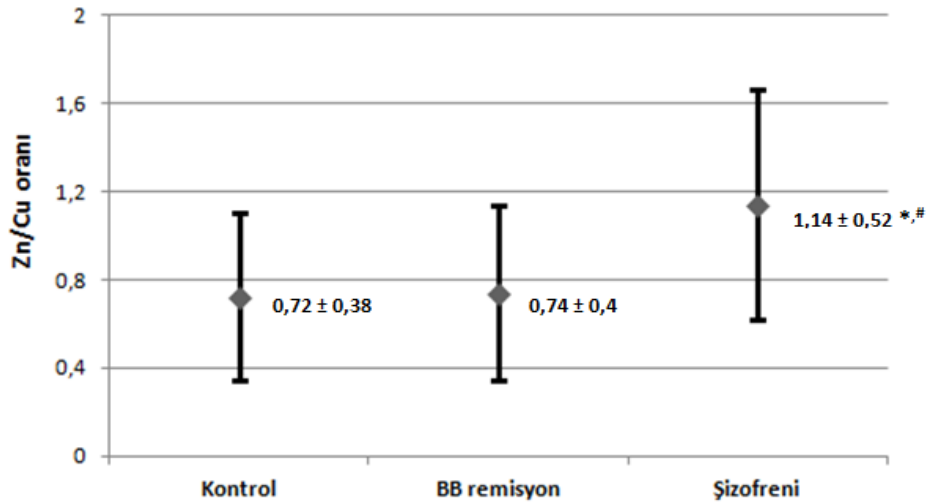
Bakır düzeyleri açısından BB remisyon grubu ile hem kontrol grubu hem de şizofreni grubu arasında anlamlı farklılık bulunmazken (sırasıyla $p=1.000$, $p=0.072$) şizofreni grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.029$) (Şekil 12) (Tablo 6).



Şekil 12. Gruplar arası bakır düzeyleri (ortalama ± SS)

‘*’ Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

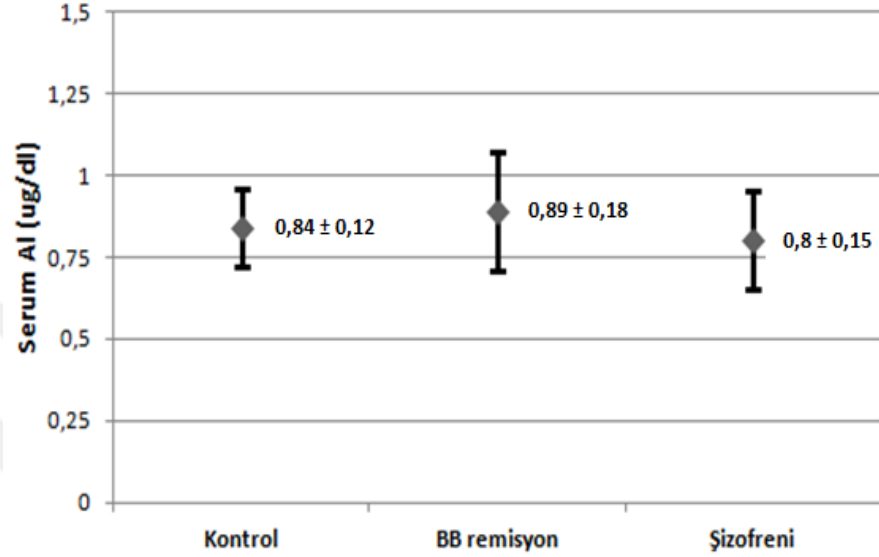
Zn/Cu oranı değerlendirildiğinde BB remisyon grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p=1.000$) şizofreni grubu ile hem BB remisyon grubu hem de kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$) (Şekil 13) (Tablo 6).



Şekil 13. Gruplar arası Zn/Cu oranı karşılaştırması (ortalama ± SS)

‘*’ Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder. ‘#’ BB remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Serum alüminyum düzeyleri açısından kontrol grubu, BB remisyon grubu ve şizofreni grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.196$) (Şekil 14) (Tablo 6).



Şekil 14. Gruplar arası Al düzeyleri (ortalama ± SS)

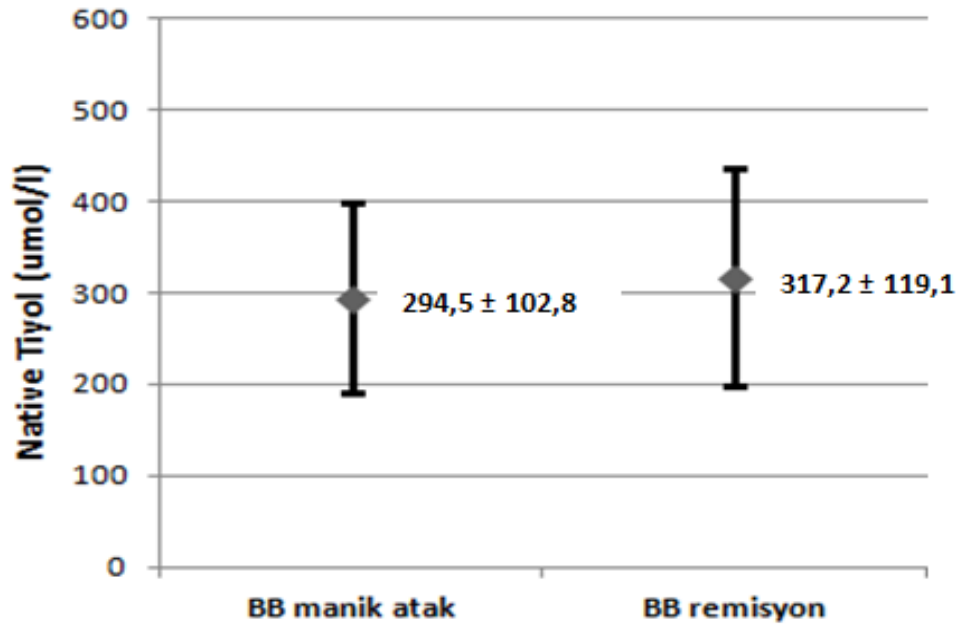
Tablo 6. Gruplar arası eser element düzeyleri

	Kontrol (n=32)	BB remisyon (n=32)	Şizofreni (n=32)
Zn (ug/dl)	74,2 ± 23,94	72,73 ± 24,81	96,31 ± 30,61 *, #
Cu (ug/dl)	112,4 ± 31,22	109,7 ± 36,12	91,86 ± 24,89 *
Zn/Cu oranı	0,72 ± 0,38	0,74 ± 0,4	1,14 ± 0,52 *, #
Al (ug/dl)	0,84 ± 0,12	0,89 ± 0,18	0,8 ± 0,15

‘*’ Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder ($p<0.05$). ‘#’ BB remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder ($p<0.05$). Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

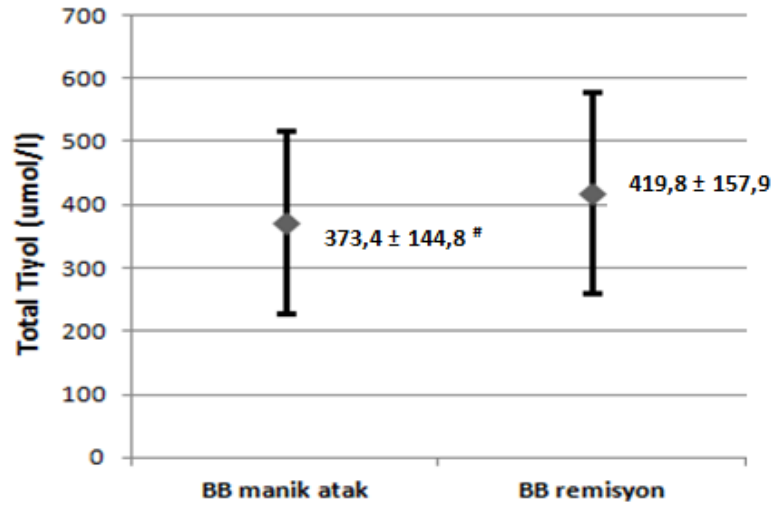
Çalışmamızda Bipolar Bozukluk grubunun serum numuneleri atak döneminde ve remisyon döneminde olmak üzere iki ölçümden oluşmaktadır.

Native tiyol düzeyleri açısından BB manik atak dönemi ve remisyon dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.105$) (Şekil 15) (Tablo 7).



Şekil 15. BB atak ve remisyon dönemi native tiyol düzeyleri (ortalama ± SS)

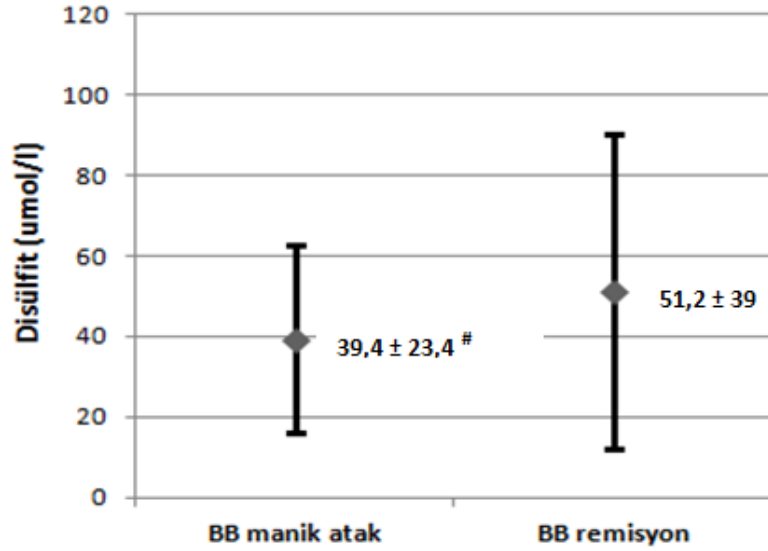
Total tiyol düzeyleri açısından BB manik atak dönemi ve remisyon dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.014$) (Şekil 16) (Tablo 7).



Şekil 16. BB atak ve remisyon dönemi total tiyol düzeyleri (ortalama ± SS)

‘#’ BB remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder. Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

Disülfid düzeyleri değerlendirildiğinde BB manik atak dönemi ve remisyon dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.043$) (Şekil 17) (Tablo 7).



Şekil 17. BB atak ve remisyon dönemi disülfid düzeyleri (ortalama ± SS)

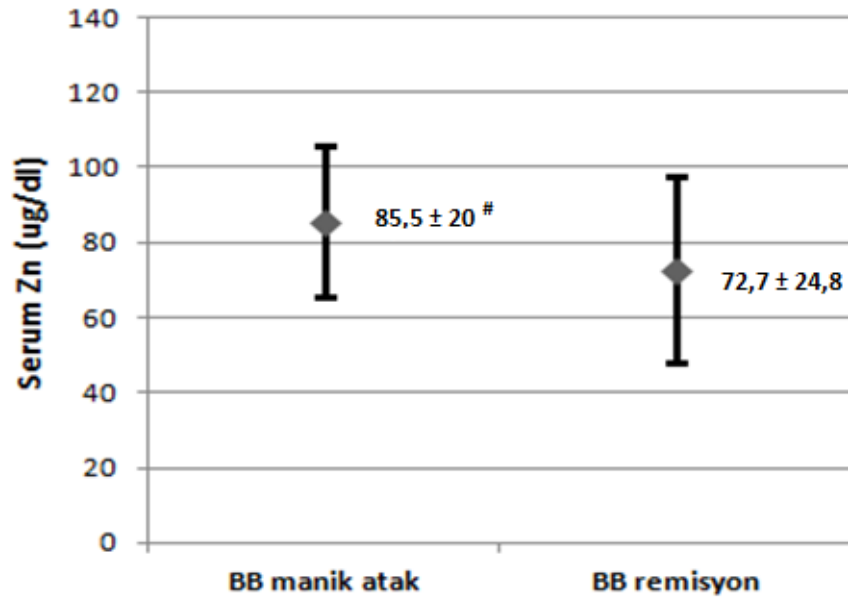
‘#’ BB remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder. Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

Tablo 7. Bipolar Bozukluk atak ve remisyon dönemi tiyol düzeyleri

	BB manik atak (n=32)	BB remisyon (n=32)
Native tiyol (umol/l)	294,5 ± 102,88	317,28 ± 119,18
Total tiyol (umol/l)	373,44 ± 144,8 #	419,8 ± 157,99
Disülfid (umol/l)	39,47 ± 23,43 #	51,26 ± 39,06

‘#’ BB remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder ($p < 0.05$). Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

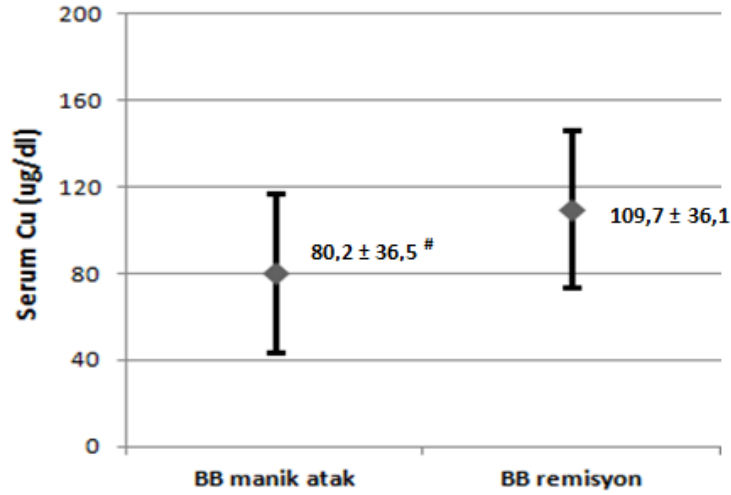
Çinko düzeyleri açısından BB manik atak dönemi ve remisyon dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0.001$) (Şekil 18) (Tablo 8).



Şekil 18. BB atak ve remisyon dönemi çinko düzeyleri (ortalama ± SS)

‘#’ BB remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder. Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

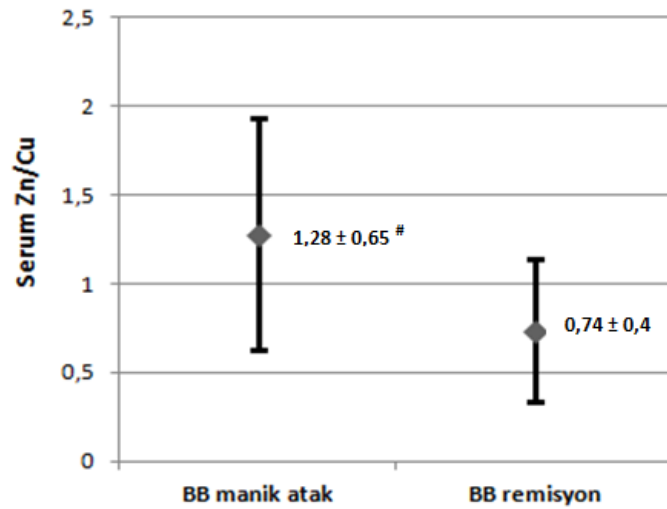
Bakır düzeyleri açısından BB manik atak dönemi ve remisyon dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$) (Şekil 19) (Tablo 8).



Şekil 19. BB atak ve remisyon dönemi bakır düzeyleri (ortalama ± SS)

‘#’ BB remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

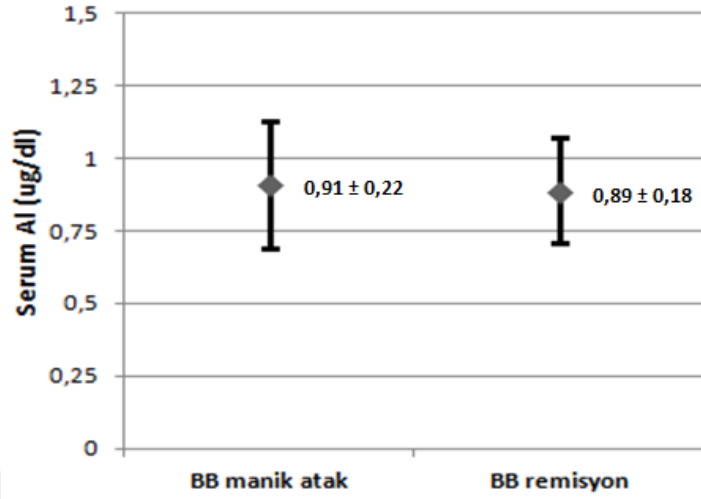
Zn/Cu oranı değerlendirildiğinde BB manik atak dönemi ve remisyon dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$) (Şekil 20) (Tablo 8).



Şekil 20. BB atak ve remisyon dönemi Zn/Cu oranı karşılaştırması (ortalama ± SS)

‘#’ BB remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.

Alüminyum düzeyleri açısından BB manik atak dönemi ve remisyon dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.592$) (Şekil 21) (Tablo 8).



Şekil 21. BB atak ve remisyon dönemi alüminyum düzeyleri (ortalama ± SS)

Tablo 8. Bipolar Bozukluk atak ve remisyon dönemi eser element düzeyleri

	BB manik atak (n=32)	BB remisyon (n=32)
Zn (ug/dl)	85,54 ± 20,09 [#]	72,73 ± 24,81
Cu (ug/dl)	80,29 ± 36,54 [#]	109,7 ± 36,12
Zn/Cu oranı	1,28 ± 0,65 [#]	0,74 ± 0,4
Al (ug/dl)	0,91 ± 0,22	0,89 ± 0,18

[#] BB remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder ($p<0.05$). Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Oksidatif stres özellikle emosyonları, mizacı, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde hasara neden olabilecek önemli bir faktördür. Oksidan düzeyinin artması ve/veya antioksidan düzeyinin azalması sonucu oksidatif metabolizmadaki dengenin bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Bu dengenin bozulması membran, protein veya lipid peroksidasyonuna sebep olmaktadır. Oksidatif stres, redoks durumunu etkileyen önemli bir faktördür ve tiyol gruplarının neden disülfid gruplarına metabolize edildiğini açıklamaktadır.

Tiyol-disülfid homeostazisi hücrel işlevlerde önemli rol oynamaktadır. Serbest radikallerin neden olduğu hasarın önlenmesinde önemli rol alan non-enzimatik antioksidan moleküller olan tiyoller, oksijen radikallerinin öncelikli hedefidir. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme derecesi, amino asit içerikleriyle ilgilidir. Doymamış bağlar ve -SH grupları içeren moleküller ve homosistein, sistein, triptofan, tirozin, ve histidin gibi amino asitleri serbest bırakan proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenebilmektedir (34, 101).

1979'da ilk olarak belirlenen tiyol-disülfid homeostazisi sadece tek yönde ölçülerek yapılmaktaydı (34). Erel ve arkadaşları (2014) tarafından geliştirilen yeni, otomatize kolorimetrik yöntem bu homeostazın her iki yönde ölçülmesine izin vermektedir (34).

Bipolar Bozukluk, şizofreni ve anksiyete bozuklukları gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklarda oksidan-antioksidan dengesinin bozulduğunu, antioksidan enzim ve peptidlerin olumsuz yönde değiştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle bu hastalıklarda görülen klinik tablonun etyopatogenezinde oksidatif dengenin bozulması da yer alabilir (53).

Bipolar Bozuklukta oksidatif belirteçler değerlendirildiğinde farklı dönemlerinde farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır (90). BB tanılı hastalarda katalaz (CAT) ve myeloperoksidaz (MPO) aktiviteleri incelendiğinde manik ve depresif dönemde remisyon dönemine göre CAT aktivitesi anlamlı derecede düşük bulunmuş, MPO düzeyleri ise BB tanılı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (91).

Erzin ve ark. (2018) tarafından tiyol-disülfid homeostazisinin değerlendirildiği yakın tarihli çalışmada BB tanılı hastalarda mani ve remisyon döneminde total ve native tiyol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (73).

Şizofreni tanılı hastalarda da oksidatif stresin rolüne yönelik yapılmış olan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (92, 93). Bu çalışmalarda, SOD, GPX, CAT, malondialdehit (MDA) ve tiyobarbutirik asit reaktif türleri (TBARS) de dahil ve bunlarla sınırlı olmamak üzere çok sayıda enzim ve metabolit ölçülmüş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (94-98).

Şizofreni hastalarında monomerik redükte glutatyon (GSH) düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu ve şizofreni hastalarında okside glutatyon (GSSG) düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Monomerik GSH (indirgenmiş GSH) in vivo olarak glutatyonun başlıca formudur ve reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından oksitlenmiş bir forma (glutatyon disülfür veya GSSG) metabolize edilmektedir (99). Şizofreni hastalarında serum gama-glutamilsistein (γ -GluCys) ve redükte glutatyon (GSH) düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmektedir (100).

Hem redükte glutatyon (GSH) hem de gama-glutamilsistein (γ -GluCys), plazma tiyol havuzunun küçük bir bölümünü oluşturur ve önemli bir antioksidan madde olan sülfidril ($-SH$) grubunu içerir. Çalışmalar, yüksek risk fenotipi olan şizofreni hastalarında, düşük riskli fenotipli hastalara göre plazma total sistein düzeyinin daha düşük olduğunu bildirmiştir. Düşük riskli fenotipli hasta grubu ile karşılaştırıldığında, yüksek riskli fenotipli hasta grubunda serbest sistein seviyeleri anlamlı derecede yüksekti. Düşük riskli fenotip grubu ve kontrol grubu arasında total sistein ve serbest sistein seviyeleri benzer bulunmuştur (101).

Ünal ve ark. (2018) tarafından yapılan ve şizofreni tanılı hastalarda akut evrede tiyol-disülfid homeostazisinin ilk defa değerlendirildiği yakın tarihli çalışmada şizofreni tanılı hastalarda total ve native tiyol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, disülfid/native tiyol oranı ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (74).

Biz çalışmamızda iki şekilde değerlendirme yaptık. Öncelikle kontrol grubu ile şizofreni ve BB remisyon dönemi verilerini değerlendirdik. Bu değerlendirmede

kontrol grubuna göre total tiyol, native tiyol seviyelerinin her ikisi de anlamlı düzeyde düşmüştü. Disülfid düzeyleri açısından ise BB remisyon grubunda kontrol grubuna göre disülfid düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Şizofreni ve BB hastalık tablolarında ilaç ile kontrol altında olunan fazda bile total tiyol ve native tiyol tüketiliyor gibi görünmektedir. Disülfid düzeyi hesaplama ile bulunan bir değerdir ve paralel olarak her iki grupta da disülfid düzeyi de düşük bulunmuştur, ancak BB tablosunda bu düşüklük belirgindir. Tedavi altında remisyon fazında olan hastalarda total tiyol ve native tiyol tüketiminin altında yatan sebep kullanılmakta olan ilaçlardan, bu ilaçların karaciğer ya da böbrek oksidatif sistemleri üzerine etkisinden, ya da tamamen hastalık tablosunun yarattığı nörokimyasal değişikliklerin bir sonucu olabilir. Nitekim BB ve şizofreni grubundaki disülfid düzeylerindeki artışın kısıtlılığı veya kontrol grubuna göre daha düşük bulunması bu dengenin böbrek ve karaciğer fonksiyonlarından etkilenmesi ve tiyol-disülfid homeostazında stabilite eksikliği ile açıklanabilmektedir (67). Diğer taraftan Amani (2007) şizofreni hastalarının beslenme alışkanlıklarının zayıf olduğunu ve yağdan zengin yiyecekleri, yüksek glikozlu içecekleri tercih ettiğini belirlemiştir (102). Elmslie ve ark. bipolar bozukluğu olan hastaların toplam enerji alımı, toplam günlük sakkaroz alımı, karbonhidratlardan enerji yüzdesi, toplam sıvı alımı ve tatlandırılmış içecek alımının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (103). Bu nedenle azalmış tiyol seviyesinin yalnızca tiyollerin disülfür bağlarına dönüşmesine sekonder olmayabileceği, aynı zamanda toplam tiyol eksikliği ve native tiyol düşüklüğünün beslenme alışkanlıkları ile ilişkili olabileceği de düşünülmelidir. Kullanılan antipsikotik ve duygudurum düzenleyici ilaçların da oksidasyon sürecini etkileyebildiği bildirilmiştir (104, 105). Lityum alan gruptakilerin en düşük TBARS düzeylerine sahip olduğu, atipik antipsikotik alan hastaların ise daha yüksek oksidatif stres belirteçlerine sahip olduğu bulunmuştur (105).

Çalışmamızda ikinci değerlendirmemiz, BB grubunun serum numuneleri atak ve remisyon dönemi ölçümlerinin değerlendirilmesi üzerine idi. BB manik atak döneminde her üç parametre de remisyon dönemine göre düşmüştür ancak total tiyol düzeyleri ile disülfid düzeyleri BB manik atak döneminde, BB remisyon dönemine göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Hastalık tablosu alevli dönemde iken tiyol tüketimi ön plana geçmektedir.

Farklı bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda total tiyol ve native tiyol çalışılmış ve hastalık tablosu ile beraber total ve native tiyol düzeylerinde düşme saptanmıştır. Panik bozukluğu hastalarında yapılan bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde kontrol grubuna göre panik bozukluğu bulunan hastalarda native tiyol ve total tiyol düzeylerinde azalma saptanmıştır (106). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda oksidatif stresi değerlendiren bir çalışmada, native tiyol değerleri tedavi edilmeyen hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve tedavi sonrası native tiyol değerleri kontrol grubu ve tedavi öncesine göre daha yüksek düzeylerde saptanmıştır (107).

Eser elementler özellikle çinko (Zn) ve bakır (Cu) canlı organizmada birçok enzim için vazgeçilmez kofaktörlerdir. Geçiş metallerinin birçok metabolik süreç için gerekli olduğunu ve homeostazlarının yaşam için çok önemli olduğunu gösteren artan kanıtlar vardır (108). Çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda eser element düzeyleri değerlendirilmiş ve normal düzeyin altına inmesi ya da üstüne çıkması durumunda BB ve şizofreni de dahil çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların etiyoloji ve patofizyolojisinde rol alabileceği gösterilmiştir. (5-13).

Yeni tanı konmuş yaşlı erkek şizofreni hastalarında, sağlıklı kardeşlerine göre Zn ve Cu düzeylerinde hafif bir artış saptanmıştır. Bu metallerin her ikisinin de beynin gelişimi için gerekli olduğu bilinmektedir (109). Özellikle Zn glutamatın limbik sistemdeki nörotransmisyonunda rol almaktadır. Ayrıca, süperoksit dismutaz (SOD) ve timidilat sentaz gibi DNA sentezi ve onarımında yer alan enzimlerin normal işlevi için de gereklidir. Bununla birlikte Cu da SOD, dopamin beta hidroksilaz gibi enzim aktiviteleri için gereklidir fakat fazla Cu önemli nörolojik sonuçlara (Wilson hastalığı gibi) sebep olabilmektedir (110, 112).

Şizofreni hastalarında Zn konsantrasyonu hakkında farklı bulgular bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar şizofreni hastalarında normal kontrollere göre daha düşük Zn konsantrasyonu bulurken, diğerleri sağlıklı kontrollere kıyasla şizofreni hastalarında plazmada/ serumda daha yüksek konsantrasyonda Zn bulmuşlardır (11, 111).

Serum Cu seviyeleri ile şizofreni riski arasındaki ilişkiye dair epidemiyolojik kanıtlar tartışmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri ve Sırbistan'daki çeşitli çalışmalar, sağlıklı kontrollere kıyasla şizofreni hastalarında serum bakırının arttığını bildirmiştir

fakat Romanya ve Çin'deki çalışmalarda ise bizim çalışmamıza benzer şekilde şizofreni vakalarında bakır düzeylerinde düşüklük olduğu gözlemlenmiştir. Bu tutarsız bulguların önceki çalışmaların nispeten küçük örneklem büyüklüklerinden ve ırksal faktörlerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (112). Diğer taraftan Antipsikotik kullanımı ile Zn konsantrasyonunun etkilendiği rapor edilmiştir (113, 114).

Bipolar bozukluk tanılı hastalarda kontrol grubuna göre serum çinko seviyelerinin düşük olduğu veya anlamlı farklılık olmadığı, serum bakır seviyelerinin ise yüksek olduğu çok sayıda çalışma bulunmaktadır fakat González-Estecha ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada ise manik dönemdeki hastalarda özellikle de kokain veya esrar kullanımını ifade eden hastalarda Zn seviyelerinin yüksek olduğu, Cu seviyelerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (115).

Manik hastalarda artan çinko düzeylerini açıklayabilecek bir hipotez, bu elementin tüketilen ilaç nedeniyle artışı olmasını düşündürmektedir (116, 117). Bizim çalışmamızda da hem manik atak grubunda hem de şizofreni grubunda çinko düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Bu konuda daha fazla araştırma gerektiği ifade edilmektedir (115).

Bakırın barsaktan absorpsiyonu çinko ve mangan düzeylerinden etkilenmektedir (118). Çinko ince barsakta bakır ile yarışmakta, bakır absorpsiyonunu ve metabolizmasını etkilemektedir. Çinkonun yüksek düzeyde bulunması veya yüksek düzeyde çinko alımı bakır seviyelerinde düşüklüğe sebep olmaktadır (118). Bu nedenle klinik olarak değerlendirme yapılacağı zaman Zn/Cu oranının değerlendirilmesinin daha anlamlı olacağı bildirilmiştir. Serumda optimal Zn/Cu oranı 0.7 – 1.0 aralığı olarak ifade edilmektedir (118).

Büyük oranda karaciğer ve böbreklerde sentezlenen metallotioneinler (MT) çinko ve bakır konsantrasyonlarının dengede devam etmesinde önemli rol oynamaktadır (118).

Metallotioneinler içerdikleri çok sayıda sülfidril (-SH, tiyol) grupları sayesinde öncelikle antioksidan süreçler olmak üzere çeşitli patofizyolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Özellikle çinkonun emiliminin düzenlenmesinde, çinkonun depolanmasında veya çinkonun serbest bırakılmasında görevli proteinlerdir. Hücre

içinde en önemli çinko depoları MT'lerdir (79, 80). Hücre içinde serbest durumdaki çinko tiyol grubu içeren antioksidan enzimlerin güçlü bir inhibitörüdür. Bu zararlı etkinin azaltılması da yine MT'ler ile sağlanmaktadır. Bu sayede serbest çinkonun oluşturacağı toksisite de engellenmiş olur (79, 80). Metallothionein hidrosil radikali, süperoksit anyonu ve peroksinitrit gibi serbest radikalleri yakalar, doku ve DNA hasarını önler. Bu etkiler GSH etkilerinden 800 kat daha fazladır (81-84). Çinko beyinde en fazla MT ile bağlanmaktadır. Bu sayede de antioksidan enzim inhibisyonu azaltılmaktadır (81-84).

Bizim çalışmamızda serum çinko ve bakır düzeyleri değerlendirildiğinde her grupta serum seviyelerinin normal aralıkta olduğu fakat şizofreni grubunda, hem BB remisyona göre hem de kontrol grubuna göre çinko düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. BB manik atak dönemi ve remisyona dönemi karşılaştırıldığında ise manik atak döneminde çinko seviyelerinin remisyona dönemine göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Bakır düzeyleri değerlendirildiğinde ise şizofreni grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüklük gözlenmiştir. Benzer şekilde BB manik atak döneminde serum bakır seviyeleri remisyona dönemine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Klinik olarak daha anlamlı olduğu ifade edilen (118) Zn/Cu oranı değerlendirildiğinde BB remisyona grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmazken, şizofreni grubunda hem BB remisyona grubuna göre hem de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($1,14 \pm 0,52$) saptanmıştır. Benzer şekilde BB manik atak döneminde, remisyona dönemine göre Zn/Cu oranı anlamlı derecede yüksek ($1,28 \pm 0,65$) saptanmıştır. Hem şizofreni grubunda hem de BB manik atak grubunda tespit edilen değerler serum Zn/Cu oranı için optimal kabul edilen aralığın (0.7-1.0) oldukça üzerinde bulunmuştur.

Kronik yüksek doz Al maruziyeti ile oluşturulan modellerde hipokampüste SOD aktivitesinin azaldığı ve MDA düzeyinin arttığı görülmüş ayrıca demir, çinko, bakır, mangan içeriğinin arttığı ve metal iyon dengesinin bozulması ile hipokampus hasarında artış gözlenmiştir (87). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda alüminyumun nörotoksik olduğu, kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde artışa neden olduğu, önemli bazı enzimlerin aktivitesinde değişikliğe sebep olduğu ortaya

konulmuştur (87). Bu nedenle serum alüminyum seviyelerinin BB ve şizofreni gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklarda da toksik düzeylerde saptanması durumunda olası rolünün değerlendirilmesinin daha doğru olacağını düşündürmektedir.

Biz de çalışmamızın son aşamasında demans ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilen Al değerlendirildi (5-13). Çalışmamızda serum Al düzeylerinin bütün gruplarda normal aralıkta (<1 ug/dl) olduğu görülmüş ve gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hasta gruplarımızın Al maruziyeti ya da oluşan klinik tabloya ya da artan oksidatif stres tablosuna Al'nin katkısı yok gibi görünmektedir.

Sonuçta yaptığımız çalışma ile ilaç tedavisi almakta olan BB remisyon ve şizofreni hastalarında oksidatif stresin indirekt göstergesi olarak total ve native tiyol tüketildiğini gözlemledik. Bu tiyol gruplarının kaynakları albumin, glutatyon, metallotioneinlerdir. Bu proteinlerin tiyol grubunda tükenmenin bir sonuç mu yoksa klinik tablonun nedeni mi olduğunu ortaya koymak için daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır. Diğer taraftan Zn yüksekliği ve Cu düşüklüğü ile seyreden şizofreni ve BB manik atak dönemi açısından tiyol (-SH, sülfidril) grupları açısından zengin olan metallotioneinlerin tüketilmesi, Zn bağlayarak tabloyu kompanse etme çabası Zn/ Cu dengesizliğine yol açabilir. Total ve native tiyol düzeylerinde saptanan anlamlı düşüklük ile birlikte eser element dengesindeki (Zn/Cu) bozulmanın ve tiyol-disülfid homeostazisinin kaybının BB manik dönem ve şizofreni tablolarının patofizyolojisinde rolü var gibi görünmektedir. Fakat tüm bu veriler düşünüldüğünde oksidatif stresi değerlendiren çalışmalarda, hastalığın evresini, beslenme alışkanlıklarını, kullanılan duygudurum düzenleyiciler ve antipsikotik türünü ve yaşam tarzı değişikliklerini dikkate almak gerekmektedir. Antipsikotiklerin türü, dozu, kullanım süresinde standardizasyon sağlanarak oluşacak homojen bir grup ile değerlendirme daha sağlıklı olacaktır.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, ileride yapılacak çalışmalarda bu bulguların farklı bir tasarım ve çok daha büyük örneklem büyüklüğüyle doğrulanması ihtiyacını ortaya koymaktadır. Diğer taraftan eş zamanlı olarak total tiyol kaynaklarının da ölçülmesi verilerin yorumlanmasına katkı sağlayacaktır. Bu da hem eser elementlerin hem de tiyol-disülfid homeostazisinin şizofreni ve bipolar bozukluk etyopatogenezindeki rolünün netliğe kavuşturulmasını sağlayabilecektir.

6. ÖZET

Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Tanılı Hastalarda Tiyol-Disülfid Homeostazisi ve Serum Bakır, Çinko, Alüminyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Bipolar Bozukluk (BB) ve Şizofreni, büyük oranda yeti yitimine yol açan ve yıkıcı seyri sırasında yüksek mortalite riski taşıyan kronik, nöropsikiyatrik hastalıklardandır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından en çok işgücü kaybına neden olan hastalıklar arasında kabul edilmektedir. Literatürde eser elementlerin ölçümü ile tiyol/disülfid dengesinin bir arada yorumlandığı ve BB atak-remisyon dönemi ile şizofreninin bir arada değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda BB atak ve remisyon dönemlerinde ve şizofreni hastalarında her üç metal elementin düzeylerini ve total, redükte tiyol seviyelerini değerlendirerek olası oksidatif denge değişikliğini protein oksidasyonu üzerinden saptamayı ve bu metal elementlerle ayrı ayrı ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya DSM-V tanı kriterlerine göre 32 bipolar bozukluk (atak ve remisyon dönemi ayrı ayrı değerlendirilmek üzere) tanısı alan ve 32 şizofreni tanısı almış toplam 64 hasta ve 32 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Serum total ve native tiyol düzeyleri otomatize kolorimetrik yöntem ile belirlenmiştir. Serum bakır, çinko ve alüminyum düzeyleri ise atomik absorpsiyon spektrometri (AAS) yöntemi ile ölçülmüştür.

Hem BB remisyon grubunda hem de şizofreni grubunda kontrol grubuna göre, ayrıca BB manik atak döneminde remisyon dönemine göre native tiyol düzeyleri ve total tiyol düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Disülfid düzeyleri açısından ise şizofreni grubu ile hem kontrol grubu hem de BB remisyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, BB remisyon grubunda kontrol grubuna göre ve BB manik atak döneminde remisyon dönemine göre disülfid düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Her üç metal element serum seviyeleri her grupta normal aralıkta bulunmuştur fakat hem şizofreni grubunda hem de BB manik atak grubunda çinko seviyeleri daha yüksek, bakır seviyeleri ise daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle BB manik atak dönemi ve şizofreni grubunda serum Zn/Cu oranı optimal kabul edilen aralığın oldukça üzerinde bulunmuştur. Serum Al düzeyleri açısından ise gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Metallotioneinler gibi tiyol (-SH, sülfidril) grupları açısından zengin olan proteinlerin rolü ve çalışmamızda total ve native tiyol düzeylerinde saptanan anlamlı düşüklük birlikte değerlendirildiğinde eser element dengesindeki (Zn/Cu) bozulmanın ve tiyol-disülfid homeostazisinin kaybının BB manik dönem ve şizofreni tablolarının etyopatogenezinde yer alabileceği söylenebilir. Fakat tüm bu veriler düşünüldüğünde oksidatif stresi değerlendiren çalışmalarda, hastalığın evresini, beslenme alışkanlıklarını, kullanılan duygudurum düzenleyiciler ve antipsikotik türünü ve yaşam tarzı değişikliklerini dikkate almak gerekmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, ileride yapılacak çalışmalarda bu bulguların farklı bir tasarım ve daha büyük örneklem büyüklüğüyle doğrulanması ihtiyacını ortaya koymaktadır. Bu da hem eser elementlerin hem de tiyol-disülfid homeostazisinin şizofreni ve bipolar bozukluk etyopatogenezindeki rolünün netliğe kavuşturulmasını sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, Eser elementler, Şizofreni, Tiyol



7. SUMMARY

Evaluation of Thiol-Disulfide Homeostasis and Serum Levels of Copper, Zinc, Aluminium in Patients Diagnosed with Bipolar Disorder and Schizophrenia

Bipolar Disorder (BD) and Schizophrenia are chronic neuropsychiatric diseases that cause disability to a great extent and carry a high mortality risk during their destructive course. It is accepted by the World Health Organization among the diseases that cause the most labor loss. In the literature, there is no study in which the measurement of trace elements and thiol/disulfide homeostasis are interpreted together and bipolar attack-remission period and schizophrenia are evaluated together. In our study, we aimed to determine the possible oxidative balance changes through protein oxidation by evaluating the levels of three metal elements, total-native thiol levels in bipolar disorder attack and remission periods and in schizophrenia patients and to evaluate their relationship with metal elements separately.

A total of 64 patients with a diagnosis of 32 bipolar disorder (attack and remission period to be evaluated separately) and 32 schizophrenia according to DSM-V diagnostic criteria and 32 healthy volunteers were included in the study. Serum total and native thiol levels were determined by automated colorimetric method. Serum copper, zinc and aluminum levels were measured by atomic absorption spectrometry (AAS) method.

Native thiol levels and total thiol levels were found to be significantly lower in both the BD remission group and the schizophrenia group compared to the control group, and also during the bipolar manic episode compared to the remission period. In terms of disulfide levels, there was no statistically significant difference between the schizophrenia group and both the control group and the BD remission group while the disulfide levels were significantly lower in the BD remission group compared to the control group and in the BD manic episode period compared to the remission period.

Serum levels of three metal elements were in the normal range in each group, but zinc levels were higher and copper levels were lower in both the schizophrenia group and the BD manic episode group. Therefore, the serum Zn/Cu ratio was found to be above the optimal range in the BD manic episode and schizophrenia group. There was no significant difference between the groups in terms of serum Al levels.

Impairment in trace element balance (Zn/Cu) and loss of thiol-disulfide homeostasis may be included in the etiopathogenesis of BD manic episode and schizophrenia when the role of proteins rich in thiol (-SH, sulfhydryl) groups such as metallothioneins and the significant low levels of total thiol and native thiol in our study are evaluated together. However, it is necessary to consider the stage of the disease, eating habits, the type of mood stabilizers and antipsychotics used, and lifestyle changes in studies evaluating oxidative stress.

The results obtained from our study reveal the need to confirm these findings with a different design and larger sample size in future studies. This will enable clarification of the role of both trace elements and thiol-disulfide homeostasis in the etiopathogenesis of schizophrenia and bipolar disorder.

Keywords: Bipolar disorder, Schizophrenia, Thiol, Trace elements



8. KAYNAKLAR

1. Mathers C, Boerma T, Fat DM. The global burden of disease: 2004 update. Available from: who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/ .
2. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996;276(4):293-9.
3. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2(5):e141.
4. Barbato, A. Schizophrenia and public health. Geneva:World Health Organization. 1998.
5. Janka Z. Tracing trace elements in mental functions. *Idegyogy Sz*. 2019;72(11-12):367-379.
6. Chowdhury MI, Hasan M, Islam MS, Sarwar MS, Amin MN, Uddin SMN, et al. Elevated serum MDA and depleted non-enzymatic antioxidants, macro-minerals and trace elements are associated with bipolar disorder. *J Trace Elem Med Biol*. 2017;39:162-168.
7. Alimonti A, Ristori G, Giubilei F, Stazi MA, Pino A, Visconti A, et al. Serum chemical elements and oxidative status in Alzheimer's disease, Parkinson disease and multiple sclerosis. *Neurotoxicology*. 2007;28(3):450-6.
8. Shohag H, Ullah A, Qusar S, Rahman M, Hasnat A. Alterations of serum zinc, copper, manganese, iron, calcium, and magnesium concentrations and the complexity of interelement relations in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Trace Elem Res*. 2012;148(3):275-80.
9. Mustak MS, Rao TS, Shanmugavelu P, Sundar NM, Menon RB, Rao RV, et al. Assessment of serum macro and trace element homeostasis and the complexity of inter-element relations in bipolar mood disorders. *Clin Chim Acta*. 2008;394(1-2):47-53.
10. Rahman A, Azad MA, Hossain I, Qusar MM, Bari W, Begum F, et al. Zinc, manganese, calcium, copper and cadmium level in scalp hair samples of schizophrenic patients. *Biol Trace Elem Res*. 2009;127(2):102-8.
11. Nechifor M, Vaideanu C, Palamaru I, Borza C, Mindreci I. The influence of some antipsychotics on erythrocyte magnesium and plasma magnesium, calcium, copper and zinc in patients with paranoid schizophrenia. *Journal of the American College of Nutrition*. 2004;23(5):549S-51S.
12. Craven C, Duggan PF, Buckley N, Gaughran F. Serum zinc levels in patients with schizophrenia and their mothers. *Schizophr Res*. 1997;26(1):83-4.
13. Naylor GJ, Smith AH, Bryce-Smith D, Ward NI. Trace elements in manic depressive psychosis. *J Affect Disord*. 1985;8(2):131-6.
14. Erdem M, Akarsu S, Pan E, Kurt YG. Derleme: İki Uçlu Bozukluk ve Oksidatif Stres. *Journal of Mood Disorders*. 2014;4(2):70-9.
15. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):3-19.

16. Akdeniz F, Savaş H, Aksoy İ. Bipolar bozukluk, Bipolar bozuklukta etiyoloji;çevresel risk, genetik, nörobiyoloji ve biyomarkerler. In: Karamustafahoğlu KO, editor. Temel ve Klinik Psikiyatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2018;283-294.
17. Amerikan Psikiyatri Birliği (Çeviri: Koroğlu E.). Ruhsal bozuklukların tanısı ve sayımsal el kitabı: Yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR) 4. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2007;489-526.
18. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association 2013.
19. Cederlöf M, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Serlachius E, Ludvigsson JF. Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. BMC Psychiatry. 2016;4;16(1):207.
20. Fogarty F, Russell JM, Newman SC, Bland RC. Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Mania. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1994;376:16-23.
21. Goodwin RD, Jacobi F, Bittner A, Wittchen HU. Duygudurum bozukluklarının epidemiyolojisi. In: Oral T, editor. Duygudurum Bozuklukları Temel Kitabı. İstanbul: Sigma Publishing 2007;33-54.
22. Stovall J. Bipolar disorder in adults: Epidemiology and pathogenesis. Keck P, Solomon D, editor. UpToDate. Last updated Jan 15, 2020. from <https://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis>
23. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature. 1997; 386:824-827.
24. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, et al. Cerebral Metabolic Rates for Glucose in Mood Disorders: Studies With Positron Emission Tomography and Fluorodeoxyglucose F 18. Arch Gen Psychiatry. 1985;42(5):441-447.
25. Bowlb J. The process of mourning. International Journal of Psychoanalysis. 1961;42:317-40.
26. Miklowitz D, Johnson S. The psychopathology and treatment of bipolar disorder. Annual review of clinical psychology. 2006;2;199-235.
27. Angst J. The course of affective disorders. Psychopathology 1986;19(2):47-52.
28. Schneider MR, DelBello MP, McNamara RK, Strakowski SM, Adler CM. Neuroprogression in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2012 Jun;14(4):356-74.
29. Hunter R, Fraser K, Martin M, Hudson S. Bipolar disorder - Aetiology and pathophysiology. Hospital Pharmacist. April 2004;11(4):129-132.
30. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. Neurochem Res. 2010;35:1295-301.
31. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser Jr V, Vargas RS, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. Neurosci Lett. 2007;421:33-6.
32. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Deana OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2011;35:804-17.

33. Zarate CA, Singh J Jr, Manji HK. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59:1006-20.
34. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-332.
35. Tsai GE, Ragan P, Chang R, Chen S, Linnoila VM, Coyle JT. Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry*. 1998 Jun;155(6):726-32.
36. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2002;47(9):833-43.
37. Yağcıoğlu EA, Ayhan Y. Şizofreni: kavramın tarihçesi, epidemiyoloji, klinik özellikler ve seyir. In: Karamustafalıoğlu KO. *Temel ve Klinik Psikiyatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2018;201.
38. Schneider, K. *Clinical Psychopathology*. New York: Grune and Stratton. 1959.
39. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*. 2008;30:67-76.
40. Kaplan H, Sadock B. Kaplan and Sadock's *Synopsis of Psychiatry*. 1998; 375-456.
41. Bird j, Harrison G. *Examinationnotes in psychiatry*. 2nd edition. Wright Bristol. 1987; 203.
42. Köroğlu E. *Klinik Psikiyatri*. Ankara: HYB Basım Yayın. 2015.
43. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC psychiatry*. 2004;4(1):37.
44. Can G, Mısır E, Küçükçoban O, Binbay T, Alptekin K. Şizofreni etiyoloji. In: Karamustafalıoğlu KO. *Temel ve Klinik Psikiyatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2018;217.
45. Saka MC, Atbaşoğlu EC. Şizofreni epidemiyolojisi. In: Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu E, Herken H, editors. *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği. 2007;p.13-28.
46. Stahl MS. *Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi* (Çev. Ed. T Alkın). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi. 2015.
47. Köroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: HYB Basım Yayın. 2007.
48. Işık E, Coşkunol H, Evren C, Işık U. *Şizofreni ve Alkol Madde Bağımlılığı*. İstanbul: Sigma Publishing. 2015.
49. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(20):11650-11655.
50. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford: Oxford University Press. 2007;440-613.
51. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annual review of biochemistry*. 1989;58:79-110.

52. Koga M, Serritella AV, Sawa A, Sedlak TW. Implications for reactive oxygen species in schizophrenia pathogenesis. *Schizophr Res*. 2015.
53. Nagano T, Mizuno M, Morita K, Nawa H. Pathological Implications of Oxidative Stress in Patients and Animal Models with Schizophrenia: The Role of Epidermal Growth Factor Receptor Signaling. *Curr Top Behav. Neurosci*. 2015.
54. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;21:1-26.
55. Khairova R, Pawar R, Salvatore G, Juruena MF, De Sousa RT, Soeiro-De-Souza MG, et al. Effects of lithium on oxidative stress parameters in healthySubjects. *Mol Med Report*. 2012;5:680-2.
56. Yanik M, Vural H, Tutkun H, Zoroglu SS, Savas HA, Herken H, et al. The role of the arginine nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254:43-7.
57. Baynes J. Oxidative stress and inflammation. In: Baynes J, Dominiczak M. *Medical Biochemistry*. Elsevier. 2018;616.
58. Nelson D, Cox M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4th edition. New York: W.H. Freeman and Company. 2004;722.
59. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2 Suppl.):653S–69S.
60. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:244–53.
61. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(5):551–64.
62. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(6):749–62.
63. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules*. 2010;15(12):8890–903.
64. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(4):495–509.
65. Prabhu A, Sarcar B, Kahali S, Yuan Z, Johnson JJ, Adam KP, et al. Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res*. 2014; 74(3):787–96.
66. Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y, et al. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys*. 2010;47(6):353–8.
67. Rodrigues SD, Batista GB, Ingberman M, Pecoits-Filho R, Nakao LS. Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2012;34(3–4):231–7.
68. Sbrana E, Paladini A, Bramanti E, Spinetti MC, Raspi G. Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Electrophoresis*. 2004;25(10–11):1522–9.
69. Calabrese V, Lodi R, Tonon C, D'Agata V, Sapienza M, Scapagnini G, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci*. 2005;233(1–2):145–62.

70. Smeyne M, Smeyne RJ. Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med.* 2013;62:13–25.
71. Steele ML, Fuller S, Maczurek AE, Kersaitis C, Ooi L, Münch G. Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells. *Cell Mol Neurobiol.* 2013;33(1):19–30.
72. Kuo LM, Kuo CY, Lin CY, Hung MF, Shen JJ, Hwang TL. Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells. *Molecules.* 2014; 19(3):3327–44.
73. Erzin G, Kotan VO, Topçuoğlu C, Özkaya G, Erel Ö, Yüksel RN, et al. Thiol/disulphide homeostasis in bipolar disorder. *Psychiatry Research.* 2018; 261:237–42.
74. Ünal K, Erzin G, Yüksel RN, Alisik M, Erel Ö. Thiol/disulphide homeostasis in schizophrenia patients with positive symptoms. *Nordic Journal of Psychiatry.* 2018; 72(4):281–284.
75. Strathmann FG, Bakowska E, Rockwood AL. Trace and toxic elements. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. *Clinical chemistry: principles, techniques and correlations.* 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins. 2013; 390–409.
76. Milne DB. Trace Elements. In: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001; pp652–653.
77. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2008; p500.
78. Shenkin A, Roberts NB. Vitamins and Trace elements. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2012; pp948–983.
79. Kelly EJ, Quaife CJ, Froelick GJ, Palmiter RD. Metallothionein I and II protect against zinc deficiency and zinc toxicity in mice. *The journal of nutrition.* 1996;126(7):1782–90.
80. Ayaz M, Turan B. Selenium prevents diabetes-induced alterations in $[Zn^{2+}]_i$ and metallothionein level of rat heart via restoration of cell redox cycle. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology.* 2006;290(3):H1071–80.
81. Abel J, de Ruiter N. Inhibition of hydroxyl-radical-generated DNA degradation by metallothionein. *Toxicology letters.* 1989;47(2):191–6.
82. Cai L, Klein JB, Kang YJ. Metallothionein inhibits peroxynitrite-induced DNA and lipoprotein damage. *The journal of biological chemistry.* 2000;275(50):38957–60.
83. Sharma S, Rais A, Sandhu R, Nel W, Ebadi M. Clinical significance of metallothioneins in cell therapy and nanomedicine. *International journal of nanomedicine.* 2013;8:1477–88.
84. Nakajima K, Suzuki K. Immunochemical detection of metallothionein in brain. *Neurochemistry international.* 1995;27(1):73–87.
85. Porter WH, Moyer TP. Clinical Toxicology. In: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001; pp652–653.
86. Moyer TP. Toxic metals. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2012; pp1191–1192.

87. Sipahi H, Palabıyık SŞ, Balcı S, Şahin G. Alüminyum toksisitesi ve nörodejeneratif hastalıklardaki rolü. *Türkiye Klinikleri J Neur*. 2015;10(1): 6-14.
88. Williamson MA, Snyder LM. Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests (Interpretation of Diagnostic Tests), 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011;pp1092-1093.
89. Atomik absorpsiyon spektrofotometresi. In: Kimya Teknolojisi. MEB Ankara. 2012;pp4-25.
90. Tsai MC, Huang TL. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) is a state biomarker of oxidative stress in bipolar patients in a manic phase. *J. Affect. Disord*. 2015;173:22–26.
91. Selek S, Altındag A, Saracoglu G, Aksoy N. Oxidative markers of myeloperoxidase and catalase and their diagnostic performance in bipolar disorder. *J. Affect. Disord*. 2015;181:92–95.
92. Bitanirwe BKY, Woo T-UW. Oxidative stress in schizophrenia: An integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:878–893.
93. Wood SJ, Yücel M, Pantelis C, Berk M. Neurobiology of Schizophrenia Spectrum Disorders: The Role of Oxidative Stress. *Annals Academy of Medicine*. 2009;38(5):396-401.
94. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1677-81.
95. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2008;50:16-20.
96. Padurariu M, Ciobica A, Dobrin I, Stefanescu C. Evaluation of antioxidant enzymes activities and lipid peroxidation in schizophrenic patients treated with typical and atypical antipsychotics. *Neurosci Lett*. 2010;479:317-20.
97. Miljevic C, Nikolic M, Nikolic-Kokic A. Lipid status, antioxidant enzyme defence and haemoglobin content in the blood of long-term clozapine-treated schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:303-7.
98. Rao YR, Devi U, Suja MS, Chinnasamy P. Altered oxidant and antioxidant status in different symptoms of schizophrenia and its effect on acute, chronic patients. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 2014;3(4):1536-1547.
99. Ballesteros A, Jiang P, Summerfelt A, Du X, Chiappelli J, O'Donnell P, et al. No Evidence of Exogenous Origin for the Abnormal Glutathione Redox State in Schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013 May;146(1-3):184–189.
100. Fukushima T, Iizuka H, Yokota A, Suzuki T, Ohno C, Kono Y, et al. Quantitative Analyses of Schizophrenia-Associated Metabolites in Serum: Serum D-Lactate Levels Are Negatively Correlated with Gamma-Glutamylcysteine in Medicated Schizophrenia Patients. *PLOS ONE*. 2014 Jul 8;9(7):e101652.
101. Gysin R, Kraftsik R, Boulat O, Bovet P, Conus P, Comte-Krieger E, et al. Genetic Dysregulation of Glutathione Synthesis Predicts Alteration of Plasma Thiol Redox Status in Schizophrenia. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011;15(7):2003-2010.
102. Amani R. Is dietary pattern of schizophrenia patients different from healthy subjects? *BMC Psychiatry*. 2007 May 2;7:15.

103. Elmslie JL, Mann JJ, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J.Clin.Psychiatry*. 2001;62:486–491.
104. Shao L, Young LT, Wang J-F. Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells. *Biol. Psychiatry*. 2005;58:879–884.
105. Bengesser SA, Lackner N, Birner A, Platzer M, Fellendorf FT, Queissner R, et al. Mood stabilizers, oxidative stress and antioxidative defense in euthymia of bipolar disorder. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2016;15:381–389.
106. Kulaksizoglu B, Kulaksizoglu S. Thiol-disulfide homeostasis in patients with panic disorder. *IJCM*. 2017;8:34.
107. Guney E, Cetin FH, Alisik M, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and oxidative stress: a short term follow up study. *Psychiatry Res*. 2015;229:310–317.
108. Darrah TH, Campbell ME, Prustman-Pfeiffer JJ, Poreda RJ and Hannigan RE. Chapter 10: Trace Element Composition of Modern Human Bone. In: Censi P, Darrah T. and Erel Y. Eds. *Medical Geochemistry*. Dordrecht: Springer. 2013;167-191.
109. Ana MA, Lucila A, Maria PZ, Carl LK, Patricia IO, Gerardo G and Mackenzie AK. The Role of Zinc in the Modulation of Neuronal Proliferation and Apoptosis. *Neurotoxin Research*. 2010;17:1-14.
110. Nawaz R, Zahir E, Siddiqui S, Usmani A and Shad K. The Role of Trace Metals and Environmental Factors in the Onset and Progression of Schizophrenia in Pakistani Population. *World Journal of Neuroscience*. 2014;4:450-460.
111. Cai L, Chen T, Yang J, Zhou K, Yan X, Chen W, et al. Serum trace element differences between schizophrenia patients and controls in the Han Chinese population. *Scientific Reports*. 2015;5:15013.
112. Liu T, Lu Q-B, Yan L, Guo J, Feng F, Qiu J, et al. Comparative Study on Serum Levels of 10 Trace Elements in Schizophrenia. *PLoS ONE*. 2015;10(7): e0133622.
113. Paulsen BS, Cardoso SC, Stelling MP, Cadilhe DV, Rehen SK. Valproate reverts zinc and potassium imbalance in schizophrenia-derived reprogrammed cells. *Schizophr Res*. 2014;154(1–3):30–35.
114. Chen X, Li Y, Zhang T, Yao Y, Shen C, Xue Y. Association of Serum Trace Elements with Schizophrenia and Effects of Antipsychotic Treatment. *Biol Trace Elem Res*. 2018 Jan;181(1):22-30.
115. González-Estecha M, Trasobares EM, Tajima K, Cano S, Fernández C, López JL, et al. Trace elements in bipolar disorder. *J Trace Elem Med Biol*. 2011 Jan;25 Suppl 1:S78-83.
116. Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ. Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3:181–8.
117. Salloum IM, Thase ME. Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000;2:269–80.
118. Styczeń K, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Reczyński W, Misztak P, et al. Study of the Serum Copper Levels in Patients with Major Depressive Disorder. *Biol Trace Elem Res*. 2016 Dec;174(2):287-293.

EK

Ek 1: Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS)

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselabilen
2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali
3. Yükselmiş; yersiz şakacılık
4. Oforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

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

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır
2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır
3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor
4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

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

8) Düşünce içeriği

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar
4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar
6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri
8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

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

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık
2. Ozensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması
3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj
4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor
2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor
3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor
4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor