

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**LİTYUM VE VALPROAT ALAN BİPOLAR
HASTALARDA OKSİDATİF STRES VE SÜPEROKSİT
DİSMUTAZ AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan
Funda AKPINAR**

**Danışman
Prof. Dr. Figen NARİN**

Yüksek Lisans Tezi

**Kasım 2012
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**LİTYUM VE VALPROAT ALAN BİPOLAR
HASTALARDA OKSİDATİF STRES VE SÜPEROKSİT
DİSMUTAZ AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan
Funda AKPINAR**

**Danışman
Prof. Dr. Figen NARİN**

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSY-11-3278 nolu proje ile desteklenmiştir.

**Kasım 2012
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı : Funda AKPINAR

İmza:



“Lityum ve Valproat Alan Bipolar Hastalarda Oksidatif Stres Ve Süper Oksit Dismutaz Aktivitesinin Değerlendirilmesi” adlı **Yüksek Lisans Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Funda AKPINAR

Danışman

Prof.Dr. Figen NARİN

Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Sabahattin MUIHTAROĞLU

Prof.Dr. Figen NARİN danışmanlığında **Funda AKPINAR** tarafından hazırlanan “**Lityum ve Valproat Alan Bipolar Hastalarda Oksidatif Stres Ve Süper Oksit Dismutaz Aktivitesinin Değerlendirilmesi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

.... / / 2012

JÜRİ:

Danışman : Prof.Dr. Figen NARİN

Üye : Prof.Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Üye : Doç.Dr.Saliha DEMİREL ÖZSOY

İmza

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması ve gerçekleştirilmesinde emeğini esirgemeyen başta danışman hocam Prof.Dr.Figen NARİN'e, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Doç.Dr. Gülden BAŞKOL'a ve Arş.Gör.Dr.Ayşen CANIKLIOĞLU'na, Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Doç.Dr.Saliha DEMİREL ÖZSOY ve başta Arş.Gör.Dr.Cengiz UYSAL olmak üzere tüm asistanlarına teşekkür ederim.

Bu çalışma boyunca benden desteğini esirgemeyen sevgili aileme de yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Funda AKPINAR

Kayseri, 2012

LİTYUM VE VALPROAT ALAN BİPOLAR HASTALARDA OKSİDATİF STRES VE SÜPEROKSİT DİSMUTAZ AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Funda AKPINAR

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Kasım 2012

Danışman: Prof.Dr. Figen NARİN

KISA ÖZET

Bu çalışmada; sağlıklı kişiler ile, lityum ve valproat alan bipolar hastalarda oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla protein ileri oksidasyon ürünü (AOPP), malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeyleri ile antioksidan enzimlerden biri olan süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin önemi araştırıldı.

Lityum kullanan 20, valproat kullanan 20 olmak üzere toplam 40 bipolar bozukluğu olan hastalar ve 20 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. AOPP ve MDA düzeyleri spektrofotometrik metodlarla ölçüldü. SOD aktivitesi ve NO düzeyi ise ELISA tekniği ile uygun ticari kitler kullanılarak belirlendi. İstatistiksel değerlendirme için Student-t testi kullanıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bipolar bozukluğu olan hastalarda, serum NO ve MDA düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptanırken ($p<0,05$), bipolar bozukluğu olan hastalardaki serum AOPP düzeyi ve SOD aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Bipolar hastalarda oksidatif stres belirteçlerinden olan NO ve MDA düzeylerinin yüksek bulunması, hastaların oksidatif stres altında olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler : Bipolar bozukluk, malondialdehid, nitrik oksit, lityum, valproat.

EVALUATION OF THE OXIDATIVE STRESS AND SUPEROXIDE DISMUTASE ACTIVITY IN THE PATIENTS TAKING LITHIUM AND VALPROATE

Funda AKPINAR

Erciyes University Health Sciences Institute

Department of Biochemistry

Post Graduate Project , November 2012

Consultant: Prof.Dr. Figen NARİN

ABSTRACT

In this project we aimed to compare the effects of the oxidative stress of healthy individuals and the people that use valproate and lithium by measuring advanced oxidation protein product (AOPP), malondialdehyde (MDA), and nitric oxide (NO) also the importance of antioxidant activity of superoxide dismutase (SOD).

Twenty patients using Lithium, 20 patients using valproate; totally 40 patients having bipolar disorder and 20 healthy person were taken into the study. AOPP and MDA levels were calculated using spectrophotometric methods. Activity of SOD and NO levels were determined by using ELISA technique with appropriate commercial kits. Statistical analysis was done by Student-t test. P values were accepted as statistically significant when they were less than 0.05.

In the patients with bipolar disorder serum NO and MDA levels were increased statistically significant ($p<0,05$) but there wasn't statistically significance in the AOPP levels and SOD activity when compared to the control group ($p>0,05$).

Increased levels of oxidative stress markers (NO and MDA) in the patients with bipolar disorder points out that these patients may be under the effect of oxidative stress.

Keywords: Bipolar disorder, Malondialdehyde, nitric oxide, lithium, valproate

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI	iii
KABUL ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT... ..	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR	xii
 1. GİRİŞ VE AMAÇ	 1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyolojisi	6
2.1.2.1. Cinsiyet Ve Yaş	6
2.1.2.2. Aile Öyküsü	7
2.1.2.3. Sosyoekonomik Ve Kültürel Durum.	7
2.1.3. Etyolojisi	7
2.1.3.1. Genetik.....	7
2.1.3.2. Biyokimyasal Nedenler.....	8
2.1.3.3. Psikososyal etkenler.....	8
2.1.4. Koruyucu Tedavide Duygudurum Düzenleyiciler	8
2.1.4.1. Lityum.....	8
2.1.4.1.1. Koruyucu Tedavide Lityum	9
2.1.4.2. Valproat.....	10
2.1.4.2.1.Koruyucu Tedavide Valproat.....	11
2.2. OKSİDATİF STRES.....	11
2.2.1. Serbest Radikaller.....	12
2.2.2. Reaktif Oksijen Türleri	12

Sayfa no

2.2.2.1. Süperoksit Radikali	13
2.2.2.2. Nitrik Oksit.....	14
2.2.3. İleri Protein Oksidasyon Ürünleri.....	15
2.2.3.1. Protein Oksidasyon Belirteçlerinin Klinik Önemi	16
2.3. SERBEST RADİKALLERİN KAYNAKLARI	17
2.4. SERBEST RADİKALLERİN YOL AÇTIĞI HASARLAR	17
2.5. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	18
2.5.1. Antioksidanlar	19
2.5.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	19
2.5.1.2. Malondialdehid (MDA)	20
2.6. BİPOLAR BOZUKLUKTA OKSİDATİF STRESİN ETKİSİ.....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. GEREÇ	23
3.1.1. Çalışma Grubu	23
3.1.2. Çalışma Planı	24
3.2. YÖNTEM.....	24
3.2.1 NO Düzeyi Ölçümü.....	24
3.2.2 SOD Ölçümü	27
3.2.3 AOPP Ölçümü	29
3.2.4 MDA Tayini.....	30
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	39
6. KAYNAKLAR	48
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1	BB'lar (DSM IV).....	5
Tablo 2.2	Biyolojik önemi olan bazı serbest radikaller	12
Tablo 4.1.	BB tanısı almış lityum yada valproat kullanan gruplar ile kontrol grubu arasında yaş, AOPP, NO, MDA düzeyleri ve SOD aktivitelerinin karşılaştırılması;	34
Şekil 2.1	Lityumun etken maddesi olan lityum karbonatın kimyasal yapısı	10
Şekil 2.2	Valproik asitin kimyasal yapısı	11
Şekil 2.3	Serbest oksijen radikallerinin oluşumu	13
Şekil 2.4	MDA'dan schiff bazı oluşumu	20
Şekil 3.1.	Griess reaksiyonu	25
Şekil 3.2	Nitrat standart grafiği.....	26
Şekil 3.3	SOD standart grafiği	28
Şekil 3.4	Kloramin T standart grafiği.....	30
Şekil 3.5	MDA'nın TBA ile reaksiyonu ve oluşan renkli TBA-MDA kompleksin yapısı.....	31
Şekil 3.6	MDA standart grafiği.....	32
Şekil 4.4	Gruplar arasında SOD aktivitesi ve NO düzeyleri	36
Şekil 4.5	Gruplar arasında AOPP düzeyleri	36
Şekil 4.6	Gruplar arasında MDA düzeyleri.....	37

KISALTMALAR

3-NT	: 3-nitrotrozin
5HT	: Serotonin
AOPP	: İleri protein oksidasyon ürünleri
BB	: Bipolar bozukluk
BB-I	: Bipolar bozukluk-I
BB-II	: Bipolar bozukluk-II
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BTA-BB	: Başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk
BMI	: Vücut Kütle İndeksi
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
Cu-Zn SOD	: Bakır-çinko süperoksit dismutaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSM	: Ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı
diTyr	: Ditrozin
EC-SOD	: Ekstraselüler süperoksit dismutaz
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
eNOS	: Endotalyal NOS
FMN	: Flavin mononükleotid
FAD	: Flavin adenin dinükleotit
GABA	: Gama amino butirik asit
GSSG	: Okside glutatyon
G6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
GSH	: Redükte glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSH-Rd	: Glutatyon redüktaz
HAc	: Asetik asit
HDS	: Hamilton Depresyon Skoru
HO ₂ ⁻	: Perhidroksil
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit

HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
ICD	: Hastalıkların ve bunlarla ilişkili sağlık sorunlarının uluslararası sınıflandırılması
MDA	: Malondialdehit
MDB	: Majör depresif bozukluk
MHPG	: 3-metoksi-4 hidroksifenilglükol
Mn-SOD	: Manganez süperoksit dismutaz
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NBT	: Nitroblue tetrazolium
NNED	: N-(1 naftil) etilendiamin hidroklorit
NE	: Norepinefrin
NO	: Nitrik oksit
NO ₂ ⁻	: Nitrit
NO ₃ ⁻	: Nitrat
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
O ₂ ⁻	: Süperoksit anyonu
OH	: Hidroksil
ONOO ⁻	: Peroksinitrit
PCO	: Protein karbonil ürünü
P-SH	: Protein tiyol
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
ROO ⁻	: Peroksil radikal
SDS	: Sodyum dodesil sülfat
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
RNA	: Ribonükleik asit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SPSS	: Statistical Packages for Social Sciences (Sosyal Bilimler için istatistik paketi)
TBA	: Tiyobarbitürik asit
UB	: Unipolar bozukluk
VMA	: Vanilmandelik asit
YMS	: Young Mani Skoru

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar bozukluklar (BB), tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma (mikst) epizodlarla seyreden, bu epizodlar arasında ise kişinin sağlıklı haline büyük oranda dönebildiği duygu durumu bozukluklarıdır (1).

Yaşam boyu prevalansı yaklaşık % 1 civarındadır. Bu hastalıkta hem fiziksel hem psikiyatrik açıdan mortalite ve morbidite oranları yüksektir. BB tekrarlayıcı bir seyir gösterir ve tekrarlamalar arttıkça işlevsellik daha belirgin bir biçimde bozulur. Bu nedenle sürdürüm tedavisi yani epizodların tekrarlamasının önlenmesi oldukça önemlidir. Bu konuda etkinlikleri en iyi bilinen ilaçlar lityum ve valproattır. Bu ilaçlar hem atakların tedavisinde hem de atakları önlemek amacıyla remisyon dönemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır (2).

BB'un etyolojisinde; genetik, psikososyal ve biyokimyasal mekanizmalar rol oynamaktadır.

Bu hastalığın etyolojisinde genetiğin önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir. Aile öyküsünde BB'un bulunması BB geliştirme riskini artırmakta ve aile hikâyesi olan hastalardaki BB daha erken yaşlarda başlamaktadır (3).

BB'un patofizyolojisinde rol oynayan biyokimyasal mekanizmalar ise tam olarak aydınlatılamamıştır. Monoamin nörotransmitter aktivitesi bozuklukları ve hücre içi iletim bozukluklarının patofizyolojide rol oynayabilecekleri öne sürülmüştür. Son yıllarda oksidatif stres de bu alanda ilgi çeken bir konu olmuştur (4).

Son zamanlarda yapılan alışmalar, BB’u olan hastalarda çok önemli antioksidan enzimlerdeki değişikliklerle tutarlı bir şekilde artmış lipid peroksidasyon ürünlerini rapor etmişlerdir (4).

Sonuçlar oksidatif stresin, hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunabileceği ve çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda reaktif oksijen türlerinin (ROT) kritik rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (5).

Oksidatif stres, ROT ve reaktif nitrojen türleri (RNT) gibi serbest radikallerin akümülasyon ve/veya düşük antioksidan defans nedeniyle yüksek pro-oksidan durumlara doğru dengesizliğin olduğu bozukluklarda ortaya çıkar (6). BB’un tedavisinde kullanılan lityum, valproat gibi duygudurum dengeleyici ilaçların ve antipsikotiklerin de oksidatif stres üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Lityumun uzun süreli tedavide duygudurum düzenleyici etkisi yanı sıra hücreyi glutamat eksitotoksitesinden koruyucu, nörotrofik bir etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimleri arttırarak, serbest oksijen radikallerini inaktive etmek suretiyle hücresel oksidatif stresi ve nöronal hasarı da azalttığı bildirilmiştir. Antipsikotiklerin de kullanımı bu enzim düzeylerinin yükselmesine neden olarak, serbest radikallerin nörodejeneratif ve nörotoksik etkilerine karşı koruyucu olduğunu düşündürmüştür (7). Lityum ve valproatın oksidatif hasarı azaltarak nöroprotektif etki gösterdikleri hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (8).

Çalışmamızda, BB’u olan hastalarda oksidatif stres markırlarının değerlendirilmesi ve hastaların aldıkları tedavi ile stres parametrelerinin ne şekilde değiştiğinin araştırılması ve beraberinde antioksidan enzimlerin aktivitelerinin tedavi ile ne derece değiştiğinin yanı sıra oksidatif stresin nlenebilirliğine katkısının ne olabileceğinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

BB’lu hastalarda bozulmuş olduğu öne sürülen oksidatif dengenin, lityum ve valproat gibi duygudurum dengeleyici ilaçlar tarafından düzeltiliyor olabileceği öne sürülebilir.

Bu çalışmada, bu hipotezi araştırmak amacıyla, lityum ve valproat alan ve remisyonunda olan BB’lu hastalarda oksidatif stres ve antioksidan parametreleri ölçülerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması planlanmıştır.

Bugüne kadar BB’lu hastalarda yapılan nitrik oksit (NO) ve antioksidan enzimlerin düzeyinin değerlendirilmesi ile ilgili bir çok çalışma yapılmasına rağmen bunları

beraber değerlendiren bir çalışmaya henüz literatürde rastlanmamıştır. Bu hastalarda böyle bir çalışma ile tedavinin, daha iyi değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tanım

BB, belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karışık dönemlerle giden ve bu dönemler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği kronik seyirli ve dönemlerle seyreden bir duygulanım bozukluğudur (9).

Hastaların yaşamları süresince içine girdikleri tüm hastalık dönemlerinin büyük kısmı depresif, daha küçük bir kısmı ise hipomanik ya da manik dönemlerden oluşmaktadır (10).

Mani, hastalığın çekirdek özelliği olup, varlığı kesin tanı konulmasını sağlar (11).

İki uçtaki hecmeleri oluşturan depresyon ve mani arasındaki ilişki 2000 yıldır bilinmektedir. Her iki dönemin ortak özelliği, kişinin duygu durumunda olağan gidişten farklı nitelikte ve süreklilik gösteren emosyonel bir yaşantı olmasıdır. Bu farklılık, depresif dönemde duygulanımda izlenen elem ve keder yönünde (disfori) ya da manik dönemde izlenen neşe tarzında (öföri) bir artıştır. Mani belirtilerinin süre ve şiddet olarak daha hafif seyrettiği durumlar ise ‘hipomani’ olarak adlandırılır (12).

Hem depresif hem de manik döneme ait belirtilerin bir arada bulunduğu karışık özellikli olgularda ise, duruma neşeden çok iritabilite (huzursuzluk) hakim olup (disforik mani), bu durumlara da tipik görünümlü durumlar kadar sık rastlanmaktadır.

Manik ya da depresif dönemler bir yıl içinde dört veya daha fazla izleniyorsa, bu duruma ‘‘Hızlı Döngülü İki uçlu Bozukluk’’ adı verilmekte olup, bu tablolar kadınlarda daha sık olarak izlenmektedir (13).

Amerikan Psikiyatri Birliği tanı ölçütlerini içeren DSM-IV’te BB’lar başlığı altında dört tip bozukluk tanımlanmıştır. Bunlar bipolar bozukluk I (BB-I), bipolar bozukluk II (BB-II), siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluktur (BTA-BB). Her bir alt tip için de en son içinde bulunulan episod adlandırılması istenmiştir.

BB’lar başlığı altındaki bu alt tiplerin ayırt edici özellikleri tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. BB’lar (DSM-IV): Her bir alt tip tanısı için gerekli olan koşullar ilgili başlık altında tanımlanmıştır (14).

BB I	BB II	Siklotimik Bozukluk	BTA BB
En az bir manik ya da karma dönem. Depresif dönem olmasa da tanı konulması için yeterlidir.	En az bir hipomanik ve depresif dönem. Hipomani görülmeden tanı konamaz. Bu alt tipte tanı koymak için depresyonun varlığı da gereklidir.	En az 2 yıl süreyle hipomanik belirtiler ve major depresif dönem tanı ölçütlerini karşılamayan depresif belirtilerin olduğu bir çok dönem	Belirtiler özgül bir BB tanı ölçütlerini Karşılamaz.

DSM IV' e göre BB gidişi içinde karşılaşılan duygudurum dönemleri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır;

- Major depresif dönem
- Manik dönem
- Karma (mixed) dönem
- Hipomanik dönem
- “Antidepresanla tetiklenen manik kayma” ise DSM-IV’de “Madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu” başlığı altında sınıflandırılmaktadır (14).

2.1.2. Epidemiyoloji

Duygulanım bozuklukları arasında BB, majör depresyona göre daha az sıklıkla rastlanılan bir hastalıktır.

Epidemiyolojik araştırmalar, tüm duygudurum bozuklukların 40 yaşın altında daha sık izlendiğini ortaya koymuştur.

BB’in yaşam boyu yaygınlığı farklı ırk ve kültürlerde değişkenlik göstermez; bu da hastalığın çevresel faktörlerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir (15).

2.1.2.1. Cinsiyet Ve Yaş

BB’ta cinsiyet oranı tüm alt gruplar birlikte değerlendirildiğinde yaklaşık olarak eşittir (16).

BB I kadınlarla erkeklerde eşit oranlarda görülmesine karşın, BB II kadınlarda daha sık görülür. BB I erkeklerde daha çok bir manik dönemle, kadınlarda ise daha çok bir majör depresif dönemle başladığı bildirilse de veriler kesin değildir. Doğum sonrası dönemde BB depresif dönemin sıklığı göreceli olarak yüksektir ve postpartum depresyon hastalarının çoğu bipolar bozukluğa sahiptir. Hastalığın her iki cinsiyette de eşit oranda görülmesi nedeniyle, BB’lardaki cinsiyet farklılıkları çok fazla ilgi görmemiş ve yeterince incelenmemiştir. BB’un yaşam boyu yaygınlığı kadın ve erkek arasında farklılık göstermemekle birlikte, hastalığın dönemsel özellikleri ve gidişinde çeşitli cinsiyet farklılıkları bulunmaktadır. Manik dönemler erkeklerde, depresif dönemler kadınlarda daha siktir. Kadınlarda, karma durumlar ve hızlı döngü daha sık görülmektedir (17).

2.1.2.2. Aile Öyküsü

BB tanılı hastaların birinci derece akrabalarında, BB tanı riskinin % 3- 8 arasında değiştiği bildirilmiştir. Normal popülasyon da ise bu oran çok daha düşüktür (% 0.4- 1.6). Hem anne hem de babada BB varsa çocuklarında duygudurum bozukluğu gelişme olasılığı % 50- 75 arasındadır (18).

2.1.2.3.Sosyoekonomik ve Kültürel Durum

BB sosyal sınıfla çok ilişkili gözükmemektedir. Üst sosyoekonomik düzeyde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar olmasına rağmen, veriler kesin değildir (16).

2.1.3.Etyoloji

2.1.3.1.Genetik

BB'un etyolojisinde, enfeksiyöz ajanlar, doğum travmaları, çevresel faktörlerin etkili olduğu öne sürülse de temelde bir genetik yatkınlık olduğu bir gerçektir. Son yıllarda yapılan birçok genetik çalışma, bu bozuklukta genetik etkenlerin önemini vurgulamaktadır.

Daha ötesi, genetik ve çevresel etkenlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir.

BB'ta genetik bir geçişin önemi çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur.

Aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve evlat edinme çalışmaları genetik etkenlerin rolünü desteklemektedir (19).

BB ve Majör Depresif Bozukluk (MDB), birlikte ele alındığında; monozigot ikizlerdeki konkordansın (%79.5), dizigot ikizlerden (%23) 3.5 kat fazla olduğu saptanmıştır. Monozigotlarda konkordansın tam olmaması, penetransı tam olmayan gen ve çevresel nedenlerin rolünü düşündürmektedir.

BB depresyonda, Unipolar bozukluk (UB)'a göre genetik etkenler daha önemlidir (20).

Ancak genetik geçişin biçimi henüz aydınlatılamamıştır. Bunun çok sayıda genle ilişkili olduğu, bunlardan bazılarının hastalığa yatkınlık için daha fazla bir etkinlikte olduğu ve çevresel faktörlerin sorumlu olduğu karmaşık bir geçiş düşünülmüştür. Bulgular; BB'un klasik mendel genetik yasalarıyla kalıtsal geçiş göstermediğini ve tek bir genetik alanla belirlenen dominant geçişe de uymadığını, birden fazla geni ilgilendiren (polimorfikpoligenik) ve birçok işlevsel etkenin rol oynadığı (multifaktöryel) bir kalıtım ile genetik geçiş gösterdiğini desteklemektedir (21).

2.1.3.2. Biyokimyasal Nedenler

Biyokimyasal çalışmalar daha çok biyojenik aminler üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Patofizyolojide norepinefrin (NE) ve serotonin (5HT) üzerinde durulmaktadır. Manide NE aktivitesinde artış vardır. Sağlıklı kontrollere kıyasla manik hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS), 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol (MHPG) ve idrar NE, vanilmandelik asit (VMA) düzeylerinin daha yüksek bulunduğu ve lityum sağaltımıyla BOS, MHPG ve idrar NE düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı belirlenmiştir (22).

2.1.3.3. Psikososyal Etkenler

İlk atağı genellikle önemli bir yaşam olayı kamçılar, fakat bu yaşam olaylarının çoğu özgül değildir. Manik ve depresif dönemlerin yinelenmesi, beyin biyokimyasını değiştirebilir, çevresel stresörlere ve tetikleyicilere hassas hale getirebilir, böylece takip eden dönemlerin oluşmasını kolaylaştırabilir (23).

2.1.4. Koruyucu Tedavide Duygudurum Düzenleyiciler

Koruyucu tedavi temelde duygudurum düzenleyiciler ile yapılmaktadır. "Duygudurum düzenleyici" kavramı ilk kez 1980'lerde gündeme gelmiş ve genel olarak kabul görmüştür. İlk tanımlaması; BB'un en azından bir yönüne etki eden (mani, depresyon, döngü sıklığı, dönem sayısı, eşikaltı belirtiler) ve hastalığın diğer yönlerini daha kötü hale getirmeyen ilaçlar şeklindedir.

Günümüzde ise duygudurum düzenleyici kavramı hastalığın bir ucuna karşı etkin olan ve diğer uca kaymayı da engelleyebilen ilaçlar için kullanılmaktadır (24).

2.1.4.1. Lityum

Psikiyatri alanında ilk kullanımı 1950'lerde başlamış olsa da gerçek anlamda kullanımı 1970'li yıllara kadar uzanır. 1949'da Cade, deney hayvanlarında lityum üratın yüksek dozlarda letarji oluşturduğunu fark etmiş ve sonrasında lityum karbonatın etkin bir antimanik ajan olduğunu saptamıştır (25).

Lityum en yaygın olarak karbonat tuzu şeklinde kullanılır. Ağız yoluyla alındığında gastrointestinal sistemden tama yakın oranda emilir. 2-4 saatte plazmada en yüksek düzeye ulaşır. Yarılanma süresi 18-24 saattir, kararlı durum düzeyine 4-6 günde ulaşılır. Vücut sıvılarında ve dokularda heterojen olarak dağılır. Beyinde özellikle hipofizer

dokuda birikir. Büyük bölümü böbrekler yoluyla, çok azı da feçes, tükürük, sperm, anne sütü ve terle atılır (25).

Lityum; hücre zarı, ikincil haberciler, nörotransmitter sistem ve hücre çekirdeği üzerinde çeşitli mekanizmalarla değişikliklere yol açar, ancak depresif ve manik epizodlar üzerindeki olumlu etkisinin düzeneği henüz tam olarak anlaşılamamıştır (26).

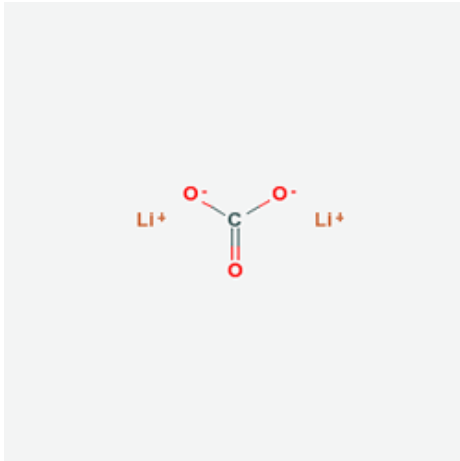
Antimanik etkinliği antidepresan etkinliğinden daha fazladır. Antimanik etkinlik yaklaşık 1-3 haftada ortaya çıkar. Akut dönemde yüksek doz lityum tedavisi ile daha kısa sürede daha iyi yanıtlar alınabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Yüksek doz ilaç kullanımıyla ortaya çıkan yan etkiler ve antimanik etkinliğin uzun sürede ortaya çıkması lityumun mani tedavisinde tek başına kullanımını engellemektedir. Bu dönemde lityum benzodiyazepinler ve antipsikotik ilaçlarla birlikte kullanılabilir, ancak antipsikotik ilaçların tardif diskinezi riski unutulmamalıdır. Lityumun antidepresan etkinliğinin gözlenmesi için yüksek dozlarda kullanımı önerilmektedir (27).

2.1.4.1.1. Koruyucu Tedavide Lityum

Lityum, BB'un koruyucu tedavisinde halen ilk akla gelen ilaçtır. Bu konudaki ilk sistematik çalışma Schou ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (28).

Literatürde BB türünün ve cinsiyetin lityum tedavisine verilen yanıtla ilişkisini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. BB II'un kadınlarda daha çok görülmesi ve kadınların tedaviye uyumunun daha fazla olması lityuma daha iyi yanıt verdikleri kanısını uyandırmaktadır. Yapılan araştırmalar BB II hastalarının lityum korumasına, BB I hastalara benzer ve bir miktar daha iyi yanıt verdiği ve bu durumun cinsiyetten bağımsız olduğunu göstermiştir (29).

Lityuma yanıtı olumsuz etkilediği düşünülen psikotik özelliklerin baskın olması, karma durumlar, hızlı döngülülük, depresyon-mani-ötimi döngüsüyle ilgili veriler net değildir. Lityum klasik seyirli, duygudurumla uyumsuz psikotik belirtilerin ve ek tanıların eşlik etmediği BB hastalarında ilk tercihtir ve BB tedavisinde "altın standard" olmaya devam etmektedir (30).



Şekil.2.1. Lityumun etken maddesi lityum karbonatın kimyasal yapısı

2.1.4.2. Valproat

Valproat yağ asidi ve karboksilik asitten oluşan bir antiepileptiktir. Amid ve ester türevleri de asıl molekül gibi antiepileptik aktiviteye sahiptir. Primer amidine “valpromid” denir ve valproik asitten iki kat daha potenttir. Valproat preparat olarak sodyum tuzu ya da asit olarak bulunur. Divalproeks, valproik asit ve sodyum valproatın belli oranda karışımından oluşmuştur (31).

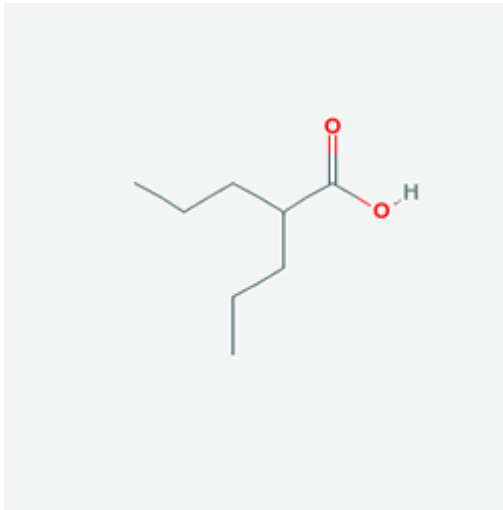
Valproat gastrointestinal sistemden hızla emilir. İki saat içinde plazmada en yüksek düzeye ulaşır. Divalproeks sodyum ise barsaktan daha yavaş emilir ve ancak 3-8 saatte plazmada zirve seviyesine ulaşır. 14 günde kararlı-durum düzeye ulaşır. İlacın serbest kısmı kan-beyin bariyerini aşarak BOS’a geçer. Yarı ömrü yaklaşık 10-16 saattir. Karaciğer mikrozomal enzim sisteminin oksidasyonu ile yıkılır ve atılır. Valproatın antiepileptik ve duyu durum düzenleyici etkilerinin düzeneği kesin olarak bilinmemektedir. Beyinde inhibitör bir nörotransmitter olan Gama aminobutirik Asit (GABA)’nın etkinliğini artırır. Limbik kindlingi önleyerek manik belirtileri ve epileptik nöbetleri engeller (31).

Valproat, plasebo kontrollü randomize 2 çalışmada monoterapi olarak üstün etkinliğine dayanılarak akut bipolar maninin tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç idaresinin (Food Drug Association-FDA) onayını lityumdan sonra alan ikinci ilaçtır. Valproat BB’te manik atak sıklığını azaltır. Etkili kan düzeyi sağlandıktan birkaç gün sonra antimanik etki ortaya çıkmaya başlar (32).

2.1.4.2.1.Koruyucu Tedavide Valproat

Valproat 1966 yılından beri BB tedavisinde sınırlı olarak kullanılmaktadır. Bowden ve arkadaşlarının yaptığı 12 aylık takibin değerlendirildiği çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada valproatın birincil koruyucu etkinliğinin (herhangi bir atağı önleyici etkisinin) plasebodan ve lityumdan farksız olduğu bildirilmiştir (33).

Yan etki profili de diğerlerinden daha iyi olduğu için çocuk, ergen ve yaşlılarda rahatlıkla kullanılabileceği bildirilmekte olup, hemen tüm tedavi kılavuzlarında lityuma alternatif ilk seçenek olarak yer almaktadır (34).



Şekil 2.2: Valproik asitin kimyasal yapısı

2.2.OKSİDATİF STRES

Serbest radikaller, organizmalarda sürekli olarak oluşturulan ve antioksidan savunma sistemi tarafından düzenli olarak ortadan kaldırılan moleküllerdir. Bu mekanizmada serbest radikallerin oluşumu ile bunların antioksidan sistem tarafından ortadan kaldırılması arasında bir denge söz konusudur ki bu dengeye oksidatif denge adı verilir. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerin olumsuz etkilerinden zarar görmez. Antioksidan savunma mekanizmasının yetersiz kalması veya serbest radikal oluşumunun artması nedeniyle oksidatif dengenin serbest radikaller yönüne kayması durumunda oksidatif stres meydana gelir (35).

Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROT); süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($OH^{\cdot-}$), peroksil radikali ($ROO^{\cdot-}$) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerini oluştururlar (36).

2.2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron bulunduran, kısa ömürlü, kararsız, düşük molekül ağırlıklı reaktif atom veya moleküllerdir. Serbest radikallerin reaktivitesi karşı spin yönünün bir elektron kazanma isteğinden dolayı oluşur (37).

Serbest radikaller başlıca 3 temel mekanizma ile oluşurlar.

1. Kovalent bağların homolitik kırılması: $A:B \rightarrow A^\cdot + B^\cdot$

2. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi veya bir molekülün heterolitik bölünmesi: $A:B \rightarrow A^\cdot + B^+$

3. Normal bir moleküle elektron transferi $A + e^- \rightarrow A^\cdot$

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu oluşmaktadır ve ROT, RNT ve diğer reaktifler olmak üzere üç gruba ayrılır (38).

Tablo 2.2 Biyolojik Önemi Olan Bazı Serbest Radikaller (39).

Radikaller	Non- radikaller
Süperoksit, $O_2^\cdot$	Hidrojen peroksit, H_2O_2
Hidroksil, $OH^\cdot$	Hipokloröz asit, $HOCl$
Peroksil, RO_2	Ozon, O_3
Alkoksil, RO	Singlet oksijen, O
Hidroperoksit, HO_2	Peroksinitrit, $ONOO$
Nitrik oksit, NO	Hidroperoksid, $L(R)OOH$

2.2.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Serbest oksijen radikali biyokimyasında kilit rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, $O_2^\cdot$, H_2O_2 , geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalleridir. Radikal tanımına göre oksijen diradikal yapıya sahip bir moleküldür. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar.

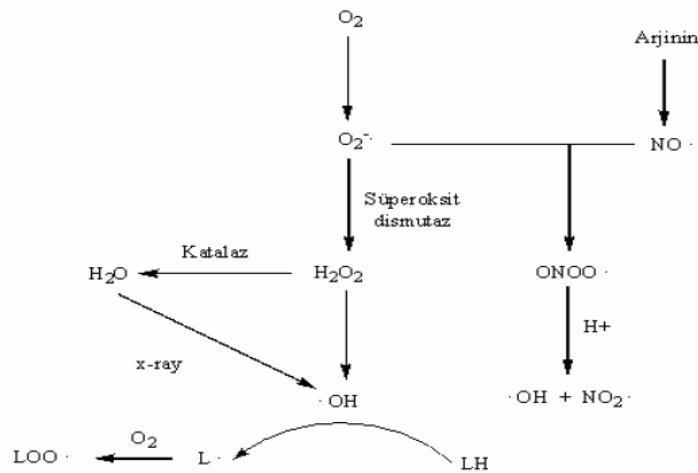
Oksijene bir elektron eklenmesi sonucu süperoksit anyonu, iki elektron eklenmesi sonucu H_2O_2 , üç elektron eklenmesi sonucu hidroksil radikali ve en son dört elektron eklenmesi ile su oluşur (40).

Oksijen radikalleri endojen (nötrofil fagositoz sistemi vb.) ve eksojen (x ışınları, sigara, pestisitler ve ilaçlar vb.) kaynaklı olabilirler.

Serbest oksijen radikalleri hücrelerin lipid, protein, karbohidrat ve deoksiribo nükleik asit (DNA) gibi yapılarına etki ederler (35).

Bu oksijen metabolizması ürünlerinin uzaklaştırılması enzimatik (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve enzimatik olmayan (glutatyon, vitamin A, C, E, melatonin, albumin, bilirubin, ürik asit vb.) hücrel savunma mekanizmaları ile kontrol edilmektedir (40).

ROT terimi, okside edici etkileri olan hem oksijen türlerini hem de bazı nonradikal bileşikleri ifade eden geniş bir terimdir. Tüm oksijen radikalleri ROT'tur, ancak tüm ROT lar oksijen radikali değildir (41).



Şekil 2.3. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu (42).

2.2.2.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\bullet-}$)

Moleküler oksijen dış orbitalinde paylaşılmamış iki elektron bulundurur. Bu elektronlar paylaşılmadığında, ayrı orbitallerde bulunduklarında ve spinleri aynı yönde olduğunda en düşük enerji seviyesindedir. Bu dış orbitallerden her biri birer elektron daha alabilir. Bu orbitallerin tek bir elektron alması sonucu süperoksit radikali oluşur.

Süperoksit radikali hem oksidan hem de indirgendir. Bu özelliği ile adrenalin, dopamin, aksoibat veya hidroksil amini oksitler, nitroblue tetrazolium veya sitokrom C'yi indirgerler (43).

Süperoksit bir radikal olmakla birlikte çok zararlı değildir. Ancak H_2O_2 kaynağı olması ve geçiş metallerini indirgeyebilmesinden dolayı oldukça önemlidir. İki molekül süperoksit proton alarak hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene dönüşür (44).



2.2.2.2. Nitrik Oksit (NO)

Memelilerde NO'nın varlığı ilk kez 1916 yılında gösterilmiş, 1985 yılında ise aktive olmuş makrofajların NO saldığı bulunmuştur.

NO; suda ve yağda çözünebilen, solüsyon içinde yarılanma ömrü 30 saniye olan, kolaylıkla nitrit (NO_2^-) ve nitrata (NO_3^-) oksitlenebilen renksiz, stabil bir gazdır. Lipofilik özelliği nedeniyle, hücreler arasında kolaylıkla difüze olabilmektedir.

Biyolojik sistemlerde NO, oksihemoproteinlerle NO_3^- 'e ve $O_2^{\cdot-}$ anyonu eşliğinde $ONOO^-$ 'e dönüşür (45).

Memelilerde NO sentezleyen üç değişik Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) enzimi vardır. Tip 1 NOS (nöronalNOS) ve Tip 3 NOS (endotelyal-eNOS) genel olarak belirli hücrelerden konstitutif tarzda salgılanmaktadır. Bu NOS izoformları hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonlarında artışa yol açan fizyolojik uyarılara ve agonistlere bir cevap olarak daha az miktarda NO oluşumuna yol açarlar. Üçüncü izoform olan Tip 2 NOS (inducBBle-iNOS) genel olarak istirahat halindeki hücrelerde bulunmamaktadır. Fakat birçok sitokin veya lipopolisakkarit gibi bakteriyel ürünler tarafından uyarılma sonrasında, hücrelerden Tip 2 NOS salınmaktadır (46).

NOS, NO sentezinde substrat olarak L-arginin, ko-substrat olarak NADPH ve koenzim olarak da flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mono nükleotid (FMN), tetrahidrobiyopterin, indirgenmiş tiyol ve hem molekülünü kullanır. Bu kofaktörler elektron taşınmasında redoks grubu olarak görev alırlar. Sonuçta oksijen molekülünden bir oksijen atomu argininin terminal guanidin nitrojen grubuna aktarılır ve ortaya çıkan bileşikten L-sitrülin ve NO oluşur (47).

NO normal şartlarda sürekli olarak salınırken, çeşitli fizyolojik agonistler ve farmakolojik ajanlar da eNOS (Endotelyal nitrik oksit sentetaz) enzimini stimüle ederek

NO sentezini arttırlar. Endotel kaynaklı NO kardiovasküler sistemde çeşitli etkilere sahiptir (48).

NO ve O_2^- · serbest radikaldirler (en dış yörüngede eşleşmemiş elektron taşırlar). O_2^- · iyonu NO ile karşılaştığında hızla reaksiyona girer ve nitrojen oksit (NOO^-) oluşur. Reaktif oksijen türlerinin insanda NO düzeyini azalttığına dair kanıtlar vardır.

NO, biyolojik aktivitesini temel olarak 2 mekanizma ile gösterir (49).

Bu mekanizmalar:

1- NO aracılı siklik guanozin monofosfat (cGMP) bağımlı,

2- cGMP bağımsız mekanizmadır.

NO molekülü pikomolar düzeylerde cNOS ile fizyolojik ve koruyucu etki gösterir. NO, fizyolojik şartlarda mukus salgısını ve epitel hücrelerde sıvı sekresyonunu artırarak mikroplara, toksinlere ve safra tuzları gibi iritan maddelere karşı koruyucu etki gösterir. Endotel kaynaklı NO farklı organlarda kan basıncı, kan akımı ve vasküler tonusun fizyolojik olarak düzenlenmesinde rol oynar. NO salınımı farklı reseptör bağımlı (asetilkolin, bradikinin, histamin, adenin nükleotidler ve serotonin) ve bağımsız (serbest yağ asitleri) agonistlerce uyarılabilir.

NO'nın DNA hasarını arttırıcı etkisi vardır. Ayrıca NO demirsülfür içeren enzimlerin fonksiyonunu değiştirir, mitokondrial solunumu bozucu zararlı etkiler gösterir (50).

2.2.3. İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (AOPP)

1996'da kronik üremik hastaların plazmasında, ileri protein oksidasyon ürünleri (Advanced oxidation protein products; AOPP) olarak adlandırılan, yeni bir oksidatif stres belirtici tespit edilerek çalışma şekli klinik kimya analizlerine programlanmıştır. (51). AOPP, ditirozin içeren çapraz bağı protein ürünleri olarak tanımlanmaktadır. Diğer taraftan AOPP'nin yapısal olarak ileri glikasyon son ürünlerine benzediği bildirilmektedir.

AOPP, protein oksidasyonunun derecesini belirlemede duyarlı bir belirteçtir. Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, AOPP düzeylerinin, protein oksidasyonunun göstergesi olan plazma ditirozin ve ileri glikasyon son ürünü olan pentozidin düzeyleri ile korelasyon gösterdiği, fakat lipit peroksidasyon markeri olan tiyobarbütirik asit (TBA) ile reaksiyonlaşan maddelerle korelasyon göstermediği bildirilmiştir (52).

2.2.3.1. Protein Oksidasyonu Belirteçlerinin Klinik Önemi

Proteinler oksidanlara maruz kaldıklarında birçok kovalent değişikliğe uğrar. Bu değişikliklerden bazıları serbest radikallerin protein molekülleri üzerine direkt etkileri sonucu oluşabildiği gibi, bazıları da oksidasyon yan ürünlerinin proteinlere kovalent olarak bağlanması ile meydana gelir. Proteinlerin radikal aracılı hasarı; elektron kaybı, metal-iyon katalizli reaksiyonlar, lipid ve şekerlerin otooksidasyonu ile başlatılabilmektedir.

Protein karbonil ürünü (PCO) oluşumu ile karakterize edilen metal katalizli protein oksidasyonu;

- Protein tiyol (P-SH) gruplarının kaybı
- 3- nitrotirozin (3-NT)
- ditirozin (diTyr) oluşumu olarak sıralanabilir.

Potansiyel olarak bütün amino açıl yan zincirleri oksidatif modifikasyona uğrayabilme özelliğindedir (53).

Bazı oksidatif protein modifikasyonları, hem oksidasyona uğrayan amino asit bakiyesi, hem de oluşturulan ürünler bakımından gayet spesifikdir. Bazı oksidatif protein modifikasyonları ise global özellik taşır, çok sayıda amino asit bakiyesinde değişikliğe yol açarak, yine çok sayıda ürün oluşturabilir. Protein oksidasyonunun saptanmasında yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), izotop dilüsyon gaz kromatografisi-kütle spektrofotometrisi, Western blot ve spektrofotometri teknikleri kullanılmaktadır (54).

Lipit peroksidasyon ürünleri ile karşılaştırıldığında, PCO gruplarının oksidatif stres belirteci olarak kullanılmasının bazı avantajları vardır. PCO'nun bu avantajları arasında nispeten erken dönemde oluşması ve stabil olması sayılabilir. Yanlış katlanmış proteinler, doğal proteinlere göre geri dönüşümsüz bir protein modifikasyonu olan karbonilasyona daha yatkındır (55).

Hastalarda erken dönemde oluşan PCO grupları, oksidatif stresin diğer parametreleri olan glutatyon disülfid (GSSG) ve malondialdehit ile karşılaştırıldığında uzun dönem kan dolaşımında kalır. PCO'lerinin yüksek düzeyde bulunması sadece oksidatif streste artışı değil, aynı zamanda protein fonksiyon bozukluğunu göstermektedir (56).

2.3 SERBEST RADİKALLERİN KAYNAKLARI

Serbest radikaller; organizmalarda normal metabolik aktivitede meydana gelen oksidasyon redüksiyon reaksiyonları sırasında, organizmada yabancı maddelerin (ksenobiyotiklerin) metabolize edilmesinde veya organizmanın radyasyon gibi dış etkilere maruz kalması sonucunda oluşabilir (57).

Aktifleşmiş fagositler, radyasyon, alışkanlık yapan maddeler (alkol, uyuşturucu), çevresel ajanlar (hava kirliliği yapan fotokimyasallar, pestisitler, sigara dumanı, anestezikler) ve stres biyolojik kaynaklara örnek olarak verilebilir (58).

Küçük moleküllerin oksidasyonu (tiyoller, hidrokarbonlar, katekolaminler, flavinler), enzimler ve proteinler, nükleer membran transport sistemi (sitokrom P450, sitokrom b5), peroksizomlar (oksidazlarflavoproteinler), plazma membranı, oksidatif stres yapıcı durumlar (iskemi, travma, intoksikasyon) da intrasellüler kaynaklara örnek olarak verilebilir (59).

2.4. SERBEST RADİKALLERİN YOL AÇTIĞI HASARLAR

Serbest radikaller, genelde iç ve dış etkenlere bağlı olarak üretimindeki artış ve antioksidan sistemin yetersizliğine bağlı olarak başta membran lipidleri olmak üzere, proteinler, karbonhidratlar ve DNA'ya önemli zararlar verebilmektedirler.

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden en çok etkilenen yapı membran lipidleridir (59).

Hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona neden olurlar.

Bunun sonucunda membran akışkanlığında bozulma ve permeabilite değişiklikleri meydana gelir (60).

Proteinlerin serbest radikal hasarlarından ne derece etkileneceği proteinin aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi daha yüksek olduğundan triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenebilmektedirler (61).

Proteinlerin tiyol gruplarının oksidasyonu, enzim fonksiyonundaki kayıplara, membran iyon ve metabolit transportunda aksamalara ve kontraktıl fonksiyonlarda bozulmalara neden olmaktadır (62).

Serbest radikallerin proteinler üzerinde neden olduğu başlıca değişiklikler şunlardır (63);

- Aminoasitlerin modifikasyonu,
- Proteinlerin fragmentasyonu,
- Proteinlerin agregasyonu ve çapraz bağlanmalar,

Serbest radikallerin etkisiyle, monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehid yapısında ürünler meydana gelir. Okzoaldehidler, DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağ oluşturabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Bu yüzden kanser ve yaşlanma gibi olaylarda etkili oldukları düşünülmektedir (64).

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikallerin mutajenik etkilerinden dolayı DNA üzerinde önemli hasarlara neden olduğu bilinmektedir (65).

DNA'nın yarılması, DNA-protein çapraz bağları, purinlerin otooksidasyonu gibi bazı durumlar reaktif oksijen türlerinin özellikle de hidroksil radikalının neden olduğu hasarlardır (66).

Ayrıca aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit, membrandan geçerek hücre çekirdeğinde hasarlara yol açabilmektedir (59).

2.5. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Normal fizyolojik şartlarda, hücreler oluşan serbest radikal ürünlerinin belirli bir düzeyin altında tutulması ve dolayısıyla onların neden olduğu oksidatif hasarların engellenmesi için enzimatik ve nonenzimatik yapılardan oluşan antioksidan savunma sistemlerine sahiptirler. Hücreler bu sayede serbest radikallerden ve lipid peroksidasyonundan korunurlar (67).

Özellikle enzimatik savunma sistemleri reaktif oksijen türevleri, RNT ve bunların ara ürünlerini ortadan kaldırma, nötralize etme ya da süpürme yeteneğine sahip molekülleri içerirler (68).

Antioksidanlar etkilerini başlıca iki şekilde gösterirler (69);

1- Serbest radikal oluşumunun engellenmesi

- a- Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırarak
- b- Oksijeni uzaklaştırarak veya konsantrasyonunu azaltarak
- c- Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırarak

2- Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi

a- Toplayıcı etki: ROT lerini etkileyerek onları tutmaya ve daha az reaktif başka moleküllere çevirmeye yönelik etki (enzimler).

b- Bastırıcı etki: ROT leri ile etkileşip onlara bir proton ekleyerek aktivite kaybına neden olan etki (flavinoidler, vitaminler).

c- Onarıcı etki

d- Zincir kırıcı etki: ROT lerini ve zincirleme reaksiyon başlatacak olan diğer maddeleri kendilerine bağlayıp reaksiyon zincirini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki (hemoglobin, seroplazmin, mineraller, vitaminler).

Antioksidanlar enzimatik ve nonenzimatik olarak sınıflandırılırlar. Hücresel seviyede etkili olan enzimatik sistemler içinde birincil olan antioksidan enzimler arasında süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), yer alır. Bu birincil savunma enzimlerinden başka dolaylı olarak antioksidan sistem içinde yer alan glutatyon redüktaz (GSH-Rd) ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) enzimleride vardır ve bunlara ikincil antioksidan enzimler denilmektedir. Non enzimatik antioksidan savunma sistemleri ise başlıca glutatyon (GSH), vitamin A, C, E, melatonin, albümin, bilirubin, ürik asit vb. den meydana gelmektedir (38).

2.5.1. Antioksidanlar

2.5.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutazlar, süperoksit radikalini hidrojen peroksite dönüştüren, dismutasyon reaksiyonunda etkili metalloprotein yapısında enzimlerdir.

Metalloprotein olan SOD bir süperoksit molekülünü oksijen molekülüne yükseltgeyip diğer süperoksit molekülünü H_2O_2 'ye indirger (70).



Genel olarak SOD enzim sistemi, antagonistik olmaktan çok, organizmayı serbest radikal harabiyetine karşı koruyucu bir sistemdir. Özellikle diğer enzimatik radikal temizleyicilerin aktivitelerinde azalmanın söz konusu olduğu klinik durumlarda SOD aktivitesinin arttığı ifade edilmektedir (71).

Memelilerde üç tip SOD izoenzimi tanımlanmıştır:

1.Çinko-Bakır (Cu-Zn) SOD: Genellikle lizozomda ve sitozolde lokalizedir. Cu atomları enzimatik aktiviteden, Zn atomları ise enzimin stabilitesinden sorumludurlar. Cu-Zn SOD'ın antioksidan savunmada ilk sırada yer aldığı düşünülmektedir (72).

2.Manganez (Mn) SOD: Mitokondriyal SOD olarak da ifade edilir

3.Ekstraselüler SOD (EC-SOD): EC-SOD, ekstraselüler bölümlere salgılanabilir ve hücre yüzeyindeki heparin sülfat proteoglikanlara bağlanabilir, Cu- Zn SOD gibi kofaktör olarak Zn ve Cu kullanır. EC-SOD'un ONOO^- aktivitesini önlediği düşünülmektedir (73).

2.5.1.2. Malondialdehid (MDA)

Serbest radikallerin, membranların reseptörlerine kovalent bağlanması çoklu doymamış yağ asidi/protein oranını değiştirir ve lipid peroksidasyonunu başlatır. Lipit peroksidasyonuna bağlı olarak da organelde fonksiyon bozukluğu oluşur.

Bu şekilde oluşan lipid peroksitleri kolaylıkla yıkılarak, en önemlisi MDA olan reaktif karbon bileşiklerini meydana getirirler (74).

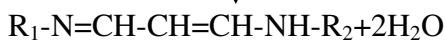
Lipit peroksidasyon yıkım ürünü olan MDA, molekül oksijen azalması yaparak süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit oluşumuna neden olur, bu ürünlerde hücre ve dokulara hasarlayıcı etki yaparlar (75).

Serbest radikallerden etkilenen membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucunda gelişen MDA, oksidatif hasarın, sistematik dolaşımda düzeyi saptanabilen dolaylı göstergesidir ve oksidatif stresin bir indikatörü olarak kullanılmaktadır (76).

MDA, bir Schiff bazı oluşturmak için iki amin grubu ile reaksiyona girebilen bifonksiyonel bir aldehittir.



MDA



Schiff Bazı

Şekil 2.4. Malondialdehitten Schiff bazı oluşumu (77).

MDA, TBA ile belirlenebilen bir lipid peroksidasyon ürünüdür. Billirubin gibi diğer başka maddeler de TBA ile reaksiyon verdiğinden lipid peroksidasyon düzeyi TBARs olarak ifade edilir (78).

Bunun sonucunda iyon taşıma özellikleri ve enzim aktivitesi zarar görür. Kolaylıkla difüze olabildiğinden DNA'nın azotlu bazlarıyla reaksiyon vererek yapılarını bozar (79).

Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan lipid peroksitler kararsız yapılardır, ikincil ve üçüncül reaksiyonlara girmeye müsaittirler (80).

MDA, in vivo enzimatik lipid peroksidasyon ürünü olarak ortaya çıktığı gibi prostaglandin metabolizmasında da sikloksijenaz reaksiyonunun ürünü olarak da meydana gelmektedir. Vitamin E yetersizliği, demir veya karbontetraklorüre maruziyet gibi LPO'yu indükleyen durumlarda ve dokuların çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) açısından zengin olduğu ortamlarda total MDA atılımı artar (81).

En yüksek oranda bulunan ürünlerin 4-hidroksi-alkaneller olmasına karşı, üzerinde en fazla durulan LPO ürünü MDA'dır. Peroksidasyon sonucu oluşan MDA çapraz bağlanmaya ve membran komponentlerinin polimerizasyonuna neden olabilir. Bunun sonucunda iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir. MDA, aminoasitler ve proteinlerle reaksiyona girebildiği gibi, DNA'nın nitrojenli bazlarıyla da reaksiyon verebilir (79).

Lipit peroksidasyonunu ölçmek için geliştirilen tekniklerden biri TBA testidir (82).

Bu metod lipid peroksid seviyelerinin ölçülmesinde kullanılan en yaygın ve en kolay spektrofotometrik yöntemdir. MDA yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Lipid peroksidasyonu, biyolojik zarların özelliklerinde ciddi hücre hasarlarına yol açan değişiklikler yaparak hastalık patogenezinde önemli bir rol oynarlar.

Serbest radikaller çok kısa ömürlü oldukları için LPO analizlerinde kullanılması uygun değildir (83).

2.6. BİPOLAR BOZUKLUK'TA OKSİDATİF STRESİN ETKİSİ

Psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili yapılan araştırmalar sonucunda; şizofreni, otistik bozukluk, BB, depresyon, panik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda oksidatif dengenin bozulduğu, bazı hastalıklarda remisyon zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir

kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu ve bazılarında ise tedavi ile düzeldiği görülmüştür (84).

Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada da BB'ta oksidatif stresin arttığı görülmüştür (85).

Oksidan seviyelerinde artma hücre içi yapıtaşları ve işlevsel moleküllerin hasarına neden olabilmektedir (86).

Bunların üzerinde en fazla vurgu yapılan DNA hasarıdır. Oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklarda DNA hasarıyla ilişkili bulunduğu dair bazı çalışmalar vardır (87).

Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik varsayımlar bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar zarla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engellemek suretiyle hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler.

Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin “istenmeyen” artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin, psikotik özelliklerden hezeyanı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir (84).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve Parazitoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.1. GEREÇ

Biyokimyasal ölçümlerde, Sigma marka analitik saflıkta kimyasal maddelerle çalışıldı. Çalışmalarda, spektrofotometre (Shumadzu U.V VisBBle 1601), analitik terazi (A&DGR-200), pH metre (WTW pH 330i), soğutmalı santrifüj (Sigma 3K 30), ELISA reader (Sunrise Basic-Tecan), değişik ölçü ve markalarda otomatik pipetler, cam pipetler, balon jojeler, mezür, beherler ve polistren tüpler kullanıldı.

Ölçümlerde kullanılan çözeltiler tridistile su ile hazırlandı. Kullanılan tüm cam malzemeler deiyonize su ile yıkandıktan sonra, 1 gün boyunca %20'lik HNO₃ içerisinde bekletildi ve ardından tekrar deiyonize su ile yıkandı.

3.1.1.Çalışma Grubu:

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine başvurarak Psikiyatri uzmanı tarafından DSM IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) tanı kriterlerine göre BB tanısı konulmuş olan hastalar çalışma kapsamına alındı. Tanı almış olan bu hastalar, remisyon döneminde ve sürdürüm tedavisi alan kişilerdi. Hastanın remisyonunda olduğu, poliklinik hekimi tarafından klinik muayene ile değerlendirildi, ayrıca “Young Mani Derecelendirme Ölçeği” ve “Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği” uygulandı. Belirgin fiziksel hastalık ve başka bir

psikiyatrik hastalık ek tanısı olması hastalar için dışlama kriteri olarak kabul edildi. Hasta grubu; lityum tedavisi alan 20 kişi, valproat tedavisi alan 20 kişi olmak üzere 40 hastadan oluştu. Daha önceden ve halen herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 20 sağlıklı kişi de kontrol grubu olarak alındı.

3.1.2.Çalışma Planı :

Hasta ve kontrol gruplarından sabah aç iken ve hastalar ilaçlarını almadan önce alınan venöz kanlar 4°C’de 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilip elde edilen serum ve plazmalar eppendorf tüplere konularak analiz gününe kadar derin dondurucuda -70°C’de muhafaza edildi. Dondurularak saklanan numunelerde daha sonra, oksidatif hasarı gösteren parametrelerden; MDA, AOPP ve NO düzeyleri, antioksidan enzimlerden; SOD analizleri yapıldı.

3.2. YÖNTEM

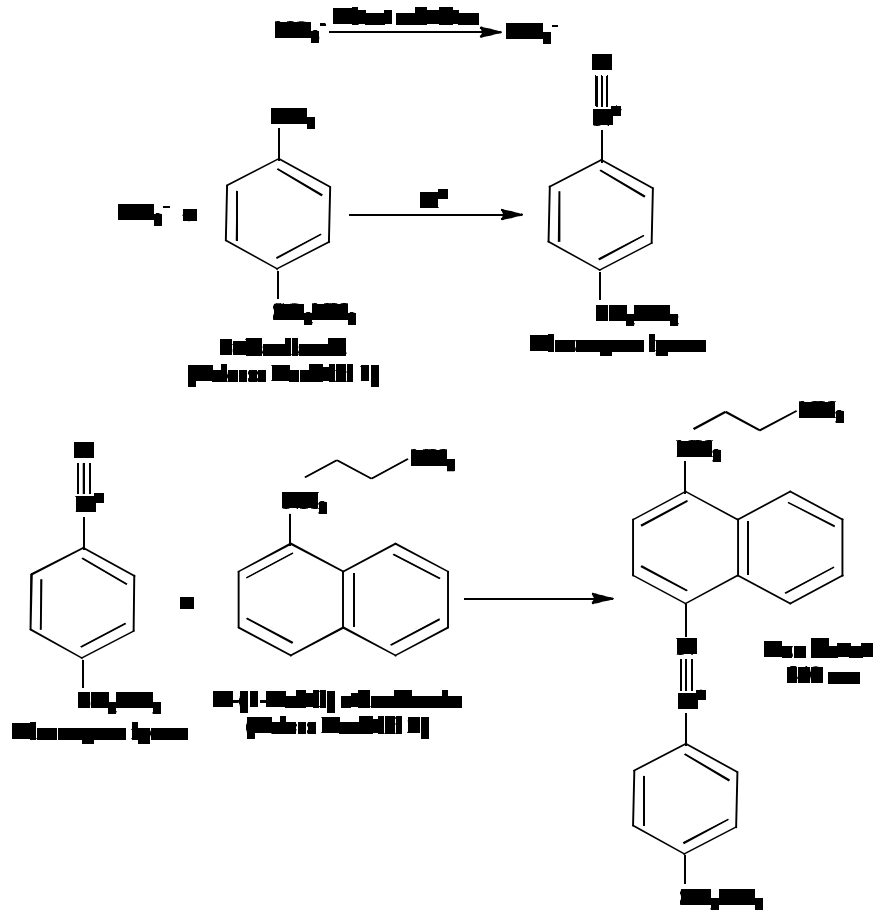
3.2.1. NO Düzeyi Ölçümü

NO ölçümü, Cayman marka (Katalog No.780001) ELISA kiti ile yapıldı.

Prensip

NO’nın yarı ömrü çok kısadır, saniyeler içinde ortamdaki oksijen ile reaksiyona girerek, NO_3^- ve NO_2^- iyonlarına dönüşür. NO_2^- iyonlarının %95’i NO_3^- ’a oksitlenir. NO ölçümü, son ürünler olan NO_2^- ve NO_3^- konsantrasyonlarının iki basamakta ölçülmesi esasına dayanır.

İlk basamakta NADPH ve FAD varlığında nitrat redüktaz kullanılarak, NO_3^- , NO_2^- formuna dönüştürülür. İkinci basamakta oluşan toplam nitrit, Griess reaksiyonu sonucu, primer aromatik amin olan sülfanilamid ile diazotizasyonun ardından, N-(1-naftil) etilendiamin hidroklorit (NNED) ile mor renkli azo bileşikler oluşturur, oluşan rengin absorbansı 540 nm’de ölçülür (155).



Şekil 3.1. Griess Reaksiyonu.

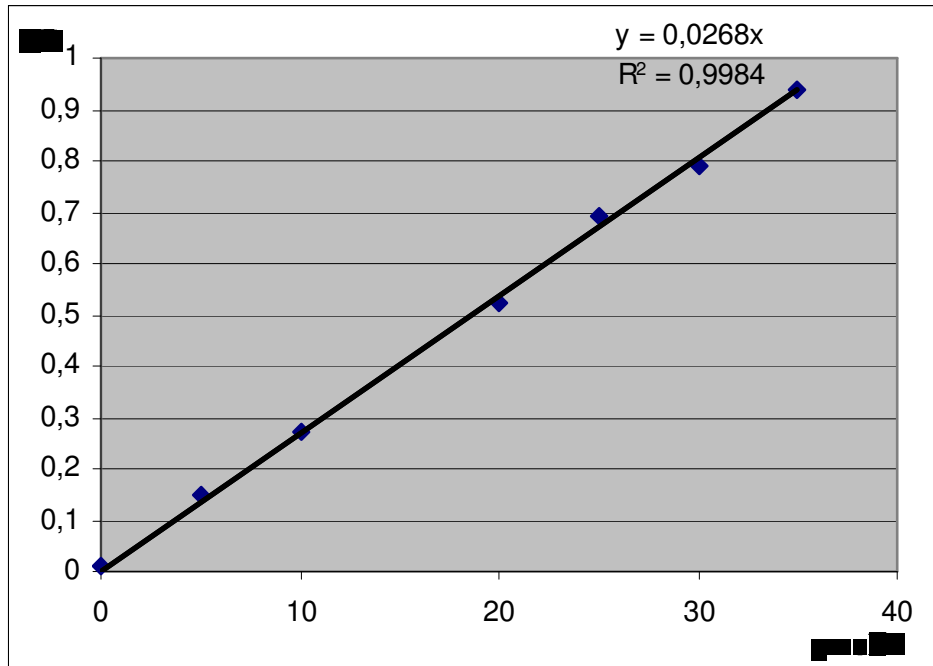
Reaktifler

- Çalışma tamponu
- Nitrat Redüktaz: Liyofilize haldeki enzim, çalışma öncesi tampon ile dilüe edilerek hazırlandı.
- Enzim Kofaktörleri: Liyofilize haldeki kofaktör, çalışma öncesi tampon ile dilüe edilerek hazırlandı.
- Nitrat Standartı: Liyofilize haldeki standart, çalışma tamponu ile uygun oranlarda dilüe edilerek: 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 ve 35 μM konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.
- Griess 1 Reaktifi: N-(1-naftil) etilendiamin hidroklorit
- Griess 2 Reaktifi: Sülfanilamid

Çalışma

Serum örneklerinde çalışma öncesi Syrifil™-MF marka (25mm, 0.22 µm) filtrelerle ultrafiltrasyon işlemi uygulandı.

	Kör	Numune/Standart
Çalışma Tamponu	200µL	-
Numune	-	80 µL
Enzim Kofaktörü	-	10 µL
Nitrat Redüktaz	-	10 µL
Oda ısısında 3 saat inkübasyona bırakıldı		
Griess Reaktifi 1	-	50 µL
Griess Reaktifi 2	-	50 µL
Renk oluşumu için oda ısısında 10 dakika bekletilen numune ve standartların absorbansı, 540 nm’de köre karşı okundu.		



Şekil 3.2 Nitrat standart grafiği.

Nitrat standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbanslara karşılık gelen konsantrasyonlar hesaplandı. NO seviyeleri, $\mu\text{mol/L}$ olarak verildi.

CV Değeri;

Metodun CV değeri % 3.4 olarak bulundu.

3.2.2 Süperoksit Dismutaz Ölçümü

SOD ölçümü, Cayman marka (Katalog No. 706002) ELISA kiti ile yapıldı.

Prensip

Yöntem, ksantin ve ksantin oksidaz kullanılması ve nitroblue tetrazoliumun (NBT) redüksiyonunun inhibisyonu esasına dayanır. Biyolojik sistemlerde ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından katalizlenen aerobik oksidasyon sonucunda, süperoksit radikalleri, nitroblue tetrazolium (NBT) gibi boyar maddeleri redükte etmekte ve bu yolla formazonlar oluşmaktadır. SOD varlığında NBT'nin formazona dönüşümü engellenmektedir. Bu sebeple NBT redüksiyon hızının inhibisyonuna bağlı olarak, SOD aktivitesi tayin edilir (157).

Reaktifler

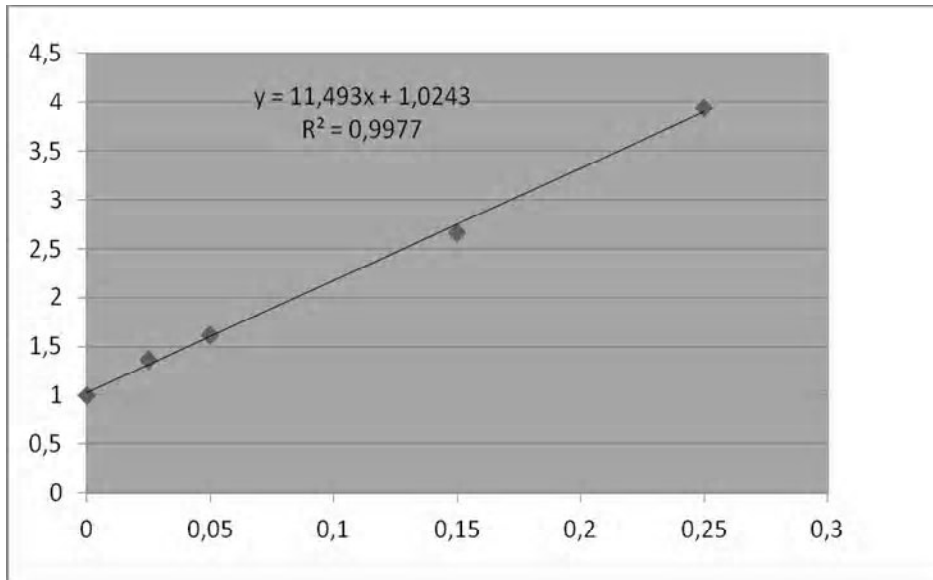
- Stok SOD (1.98 mL örnek solüsyonu ile çözülerek hazırlandı).
- Radikal Dedektör: (50 μl radikal dedektör; 19.95 mL assay solüsyonu ile dilue edildi).
- Çalışma Solüsyonu: (50 mM Tris-HCl pH 8.0; 0.1 mM dietileneteraminpentaasetik asit DTPA)
- Örnek Solüsyonu : (50 mM Tris-HCl pH 8.0)
- Ksantin Oksidaz: (50 μl enzim 1.9 ml sample tamponu ile dilue edildi).

Çalışma

	Standart	Numune (Plazma)
Radikal dedektör	200 µL	200 µL
Standart	10 µL	-
Numune	-	10 µL
Ksantin Oksidaz	20 µL	20µL
Oda ısısında 20 dk inkübe edildikten sonra, 450 nm dalga boyunda absorbanları okundu. Değerlendirme standart grafikler üzerinde yapıldı.		

Standart Serinin Hesaplanması

Stok SOD çözeltisinden 0.025, 0.050, 0.100, 0.150, 0.200, 0.250 U/mL aktiviteye sahip standartlar sample tamponu ile hazırlandı. SOD aktivitesine karşılık gelen Lineer Oran (LR) değerleriyle SOD standart grafiği çizildi.



Şekil 3.3. SOD standart grafiği

SOD standart grafiğinden numunelerin vermiş olduğu absorbanlara karşılık gelen konsantrasyonlar hesaplandı. SOD seviyeleri, µmol/L olarak verildi.

Metodun CV değeri % 3.7 olarak bulundu.

3.2.3. AOPP Tayini

AOPP ölçümü, Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen spektrofotometrik metodla gerçekleştirildi. Metodun prensibi, plazmadaki uzun ömürlü klorlu oksidanlar ile proteinlerin çapraz bağlama ürünlerinin, potasyum iyodürü oksitlemesi ve açığa çıkan triiyodid iyonunun, 340 nm’de ölçülmesi esasına dayanır (158).

Reaktifler

- Fosfat Tamponu (PBS pH 7.4)
- Kloramin- T Standartları (5-200 $\mu\text{mol/L}$)
- Asetik Asit
- Potasyum İyodür (KI 1.16 mol/L)

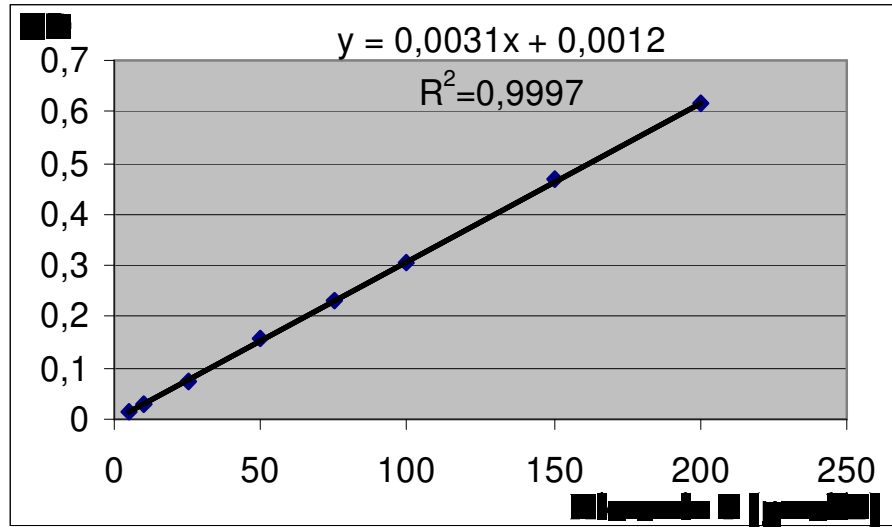
Çalışma

Fosfat Tamponu (PBS pH 7.4) ile dilüe (1:5) edilen serum ve kloramin-T standart çözeltilerinin (0-200 $\mu\text{mol/L}$) 800 μL ’sine, 10 μL 1.16 mol/L KI ve 20 μL asetik asit ilave edildi. Reaksiyon karışımının absorbansı spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda ölçüldü. AOPP düzeyleri, Kloramin T ekivalentlerinden $\mu\text{mol/L}$ olarak belirlendi.

	Kör	Numune
Numune	-	200 μL
PBS	1000 μL	800 μL
KI	10 μL	10 μL
Oda ısısında 2 dakika inkübe edildi.		
Asetik Asit(%3’lük)	20 μL	20 μL
340 nm dalga boyunda absorbansları okundu.		

Standart Serinin Hazırlanması

200 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyondaki stok kloramin-T çözeltisi, uygun oranlarda dilüe edilerek 5, 10, 25, 50, 75, 100, 150 ve 200 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı. Standartlar numune gibi çalışıldı.



Şekil 3.4 Kloramin T Standart Grafiği

AOPP standart grafiğinden numunelerin vermiş olduğu absorbanslara karşılık gelen konsantrasyonlar hesaplandı. AOPP seviyeleri, $\mu\text{mol/L}$ olarak verildi.

CV Değeri ;

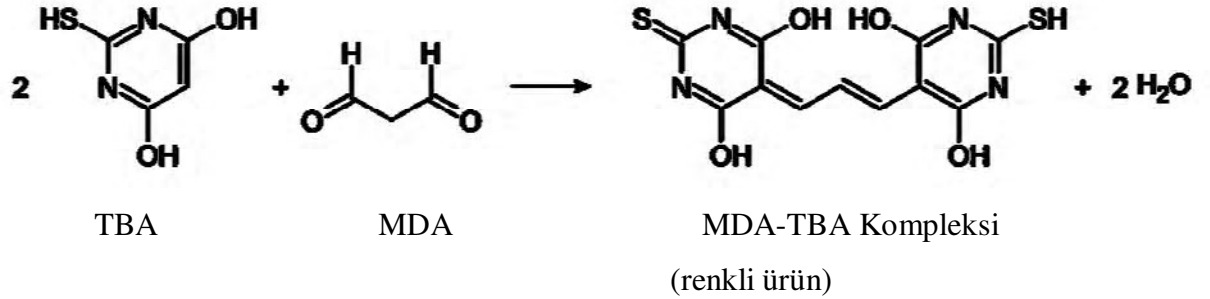
	Ölçüm sayısı	Ort $\pm$ SD ($\mu\text{mol/L}$)	CV (%)
CV	5	9,2 $\pm$ 0,5	5

3.2.4. MDA Tayini

Plazma MDA tayini Ohkawa ve arkadaşları tarafından geliştirilen metodla gerçekleştirildi.

Metodun prensibi, lipid peroksidasyonunun yıkım ürünlerinden olan MDA'nın TBA ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin renk şiddetinin 532 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır.

Şekil 3.5;



Şekil 3.5. MDA'nın TBA ile reaksiyonu ve oluşan renkli TBA-MDA kompleksin yapısı

Çözeltiler

- % 8.1 Sodyum dodesil sülfat (SDS)
- % 0.8 Tiyobarbitürik asit (TBA)
- % 20 Asetik asit (HAc), pH 3.5
- n-bütanol/piridin karışımı (15/1,v/v)
- 6.825 M MDA (stok standart)

Çalışma

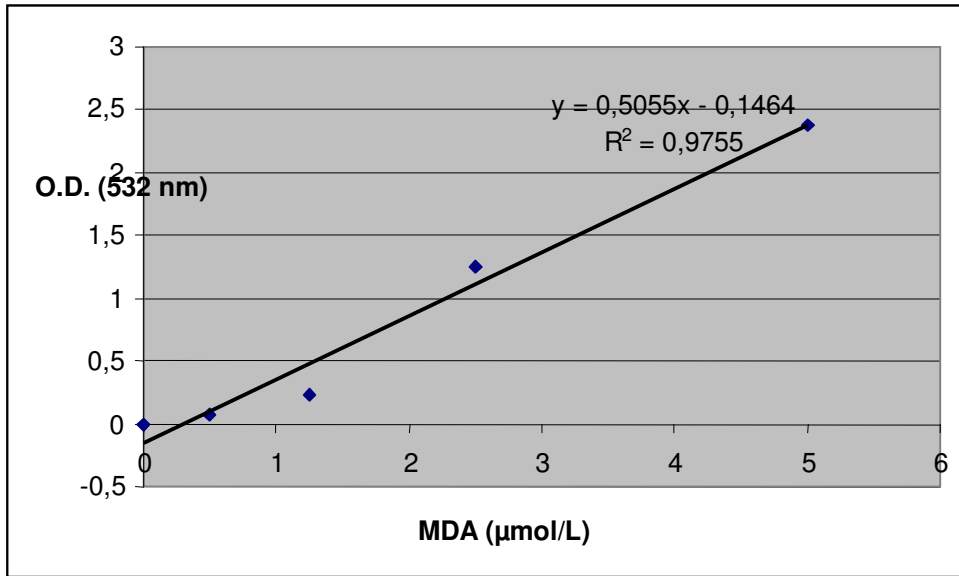
	Kör	Numune
Plazma	-	0.1 mL
SDS	0.1 mL	0.1 mL
Tip I su	0.4 mL	0.3 mL
HAc	0.75 mL	0.75 mL
TBA	0.75 mL	0.75 mL
100°C'de 60 dakika inkübe edildi ve soğutuldu		
Tip I su	0.5 mL	0.5 mL
n-bütanol/piridin	2.5 mL	2.5 mL

Kapalı cam tüplere ekstrakte edilen karışımlar, polistren tüplere aktararak soğutmalı santrifüje yerleştirildi. Organik ve su fazlarının ayrılmasını sağlamak için 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilen tüplerin üst kısmında oluşan pembe renkli organik fazın absorbansı köre karşı 532 nm dalga boyunda ölçüldü.

Standart Serinin Hazırlanması

Stok MDA (6.825 M) çözeltisiyle uygun dilüsyonları gerçekleştirilerek ara stok standart çözeltisi (100 µM) hazırlandı. Ara stok standart; 0; 2,5; 5,0; 10 ve 20 µmol/L konsantrasyonlarda olacak şekilde yeniden dilüe edilerek standart seri hazırlandı.

Numune gibi çalışılan standartların absorbans değerleriyle, MDA standart grafiği çizildi (Şekil 3.6). Çalışma gruplarının standart grafik üzerinden MDA seviyeleri µmol/L olarak belirlendi.



Şekil: 3.6 MDA standart grafiği

CV Değeri ;

	Ölçüm sayısı	Ort ± SD (µmol/L)	CV (%)
CV	8	0,34±0,01	2,92

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler IBM SPSS Statistics 20 istatistik paket programında değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılım gösteren grupların tanımlayıcı istatistikleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi ve gruplar Tek Yönlü Varyans Analizi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen grupların tanımlayıcı istatistikleri ortanca (%25 ve %75) olarak verildi ve gruplar Kruskal-Wallis Analizi ile karşılaştırıldı. Kruskal-Wallis Analizi sonucu gruplar arasında fark bulunması halinde çoklu karşılaştırma testi olarak parametrik olmayan Student-Newman-Keuls yöntemi kullanıldı. Normal dağılım gösteren iki grup karşılaştırmalarında One Way ANOVA'nın Post Hoc testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testinin exact yönteminden yararlanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma gruplarımızı oluşturan lityum ve valproat kullanan hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki yaş ve oksidatif stres belirteçleri olan oksidan ve antioksidan parametreler tablo 4.1’te verilmektedir.

Tablo 4.1. BB tanısı almış lityum yada valproat kullanan gruplar ile kontrol grubu arasında yaş, AOPP, NO, MDA düzeyleri ve SOD aktivitelerinin karşılaştırılması;

Parametreler	Lityum kullanan hasta grubu (n:20) [median (min-max)]	Valproat kullanan hasta grubu (n:20) [median (min-max)]	Kontrol Grubu (n:20) [median (min-max)]	P
Yaş (yıl)•	44.2±10.2	39.3±13.3	35.9±6.96	0.051
SOD (U/mL)*	11.06(8.6-12.4) ▲	9.03(8.4-10.7) ▼	9.3 (8.6-11.1) ▼	0.415
MDA(μmol/L)*	0.42(0.3-0.5)▲	0.47(0.4-0.6) ▲	0.29(0.2-0.3)▼	<0.001
NO (μmol/L)*	38.3(30.0-48.5) ▲	31.3(23.8-37.8) ▲	25.9(22.1-30.1) ▼	0.003
AOPP (μmol/L)*	220.1(166.2-376.5) ▲	229.3(143.0-305.9) ▲	213.6(160.7-428.4) ▼	0.632

*SOD, MDA, NO, AOPP; Nonparametrik test uygulandığı için median değerler (%25-75) alınmıştır.

•Yaş ; (mean ±ss) değerleri alınmıştır.

Tablo 4.3’ de görüldüğü gibi; lityum ve valproat kullanan hasta grubu ile kontrol grubu yaşları karşılaştırıldığında fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Lityum ve valproat kullanan hasta grubu ile kontrol grubunu BMI bakımından karşılaştırmak için One-Way ANOVA testi uygulandı ve ANOVA tablosundan BMI'nin lityum ve valproat kullanan hasta grubu ve kontrol grubuna etki ettiği görülmüştür. Dolayısıyla grupların BMI'leri arasında anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur. ($p=0,016$).

ANOVA

vki

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	131.165	2	65.583	4.440	.016
Within Groups	841.848	57	14.769		
Total	973.013	59			

Ancak ANOVA tablosu gruplar arasındaki farklılıkları bir bütün olarak değerlendirir. Diğer bir ifade ile hangi ikili gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğuna ilişkin bilgi vermez. Bunun için Turkey testi tablosu incelenmelidir. Tablonun anlamlılık sütunundaki değerlerden yalnızca valproat kullanan hasta grubu ile kontrol grubunun BMI arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0,016$).

Multiple Comparisons

Dependent Variable: vki

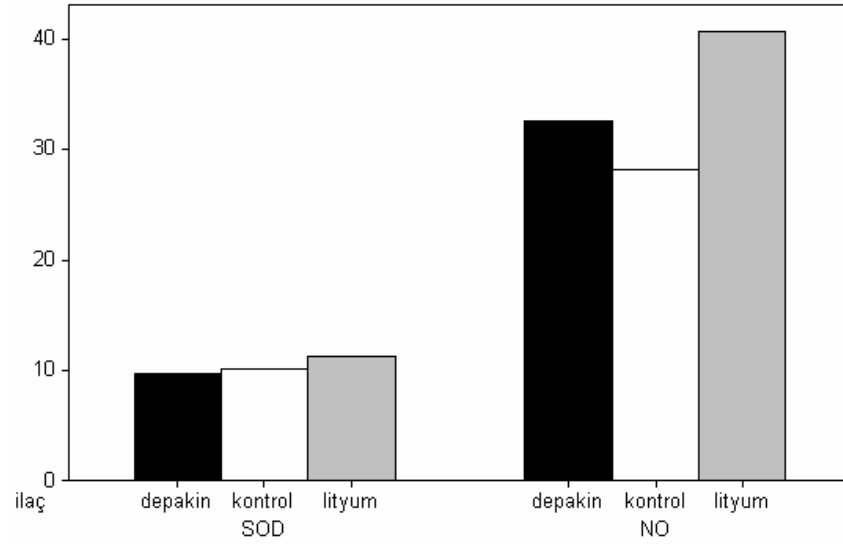
Tukey HSD

(I) ilac	(J) ilac	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
depakin	lityum	.84065	1.21529	.769	-2.0838	3.7651
	kontrol	3.47112*	1.21529	.016	.5466	6.3956
lityum	depakin	-.84065	1.21529	.769	-3.7651	2.0838
	kontrol	2.63047	1.21529	.086	-.2940	5.5550
kontrol	depakin	-3.47112*	1.21529	.016	-6.3956	-.5466
	lityum	-2.63047	1.21529	.086	-5.5550	.2940

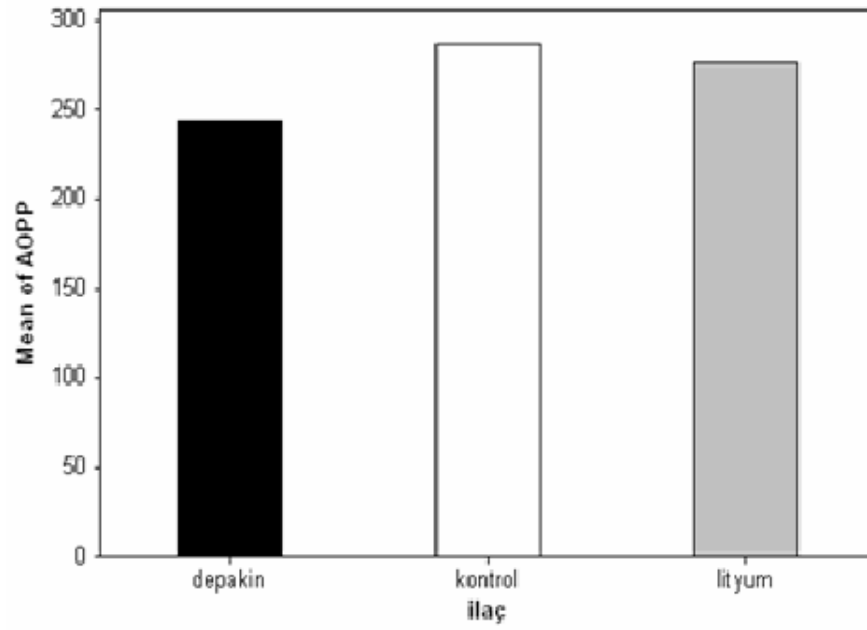
*. The mean difference is significant at the .05 level.

Tablo 4.3'de görüldüğü gibi; lityum ve valproat kullanan hasta grubu MDA ve NO düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken ($p<0,05$), lityum ve valproat kullanan hasta grubu AOPP düzeyi ve SOD aktivitesi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ($p>0,05$).

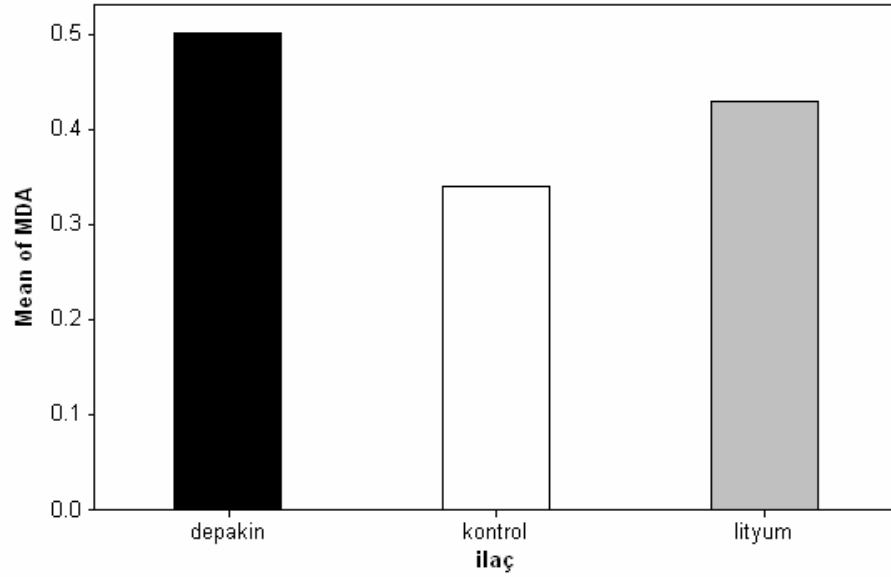
Lityum ve valproat kullanan hasta grubu ile kontrol grubu SOD aktivitesi ve NO düzeyini gösteren grafik Şekil 4.4 'de sunulmuştur.



Şekil 4.4 Gruplar arasında SOD aktivitesi ve NO düzeyleri



Şekil 4.5 Gruplar arasında AOPP düzeyleri



Şekil 4.6 Gruplar arasında MDA düzeyleri

Lityum ve valproat kullanan hasta grubu ve kontrol grubu AOPP düzeyleri tablo 4.5’de, MDA düzeyleri ise tablo 4.6’da sunulmuştur.

Lityum ve valproat kullanan hasta grubu Hamilton Depresyon Skorları (HDS) ve Young Mani Skorları (YMS) sonuçları arasında istatistiksel bir fark olup olmadığını anlamak için Independent-Sample t Testi uygulandı ve tablodan HDS ve YMS sonuçlarının, lityum ya da valproat kullanımına göre anlamlı bir farklılık göstermediği görülmektedir (HDS $p=0.351$, YMS $p=0.740$).

Group Statistics

ilac	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
HDS depakin	20	5.3000	2.69698	.60306
HDS lityum	20	4.5000	2.66557	.59604
YMS depakin	20	3.3000	2.20287	.49258
YMS lityum	20	3.5500	2.52305	.56417

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		t	df	Sig. (2-tailed)
HDS	Equal variances assumed	.943	38	.351
YMS	Equal variances assumed	-.334	38	.740

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Manik, depresif ve karma ataklarla seyreden BB'ta her dönemde de farklı emosyonel değişiklikler olur (88). Hastalığın yaşam boyu görülme sıklığı %0.5-1.5 arasında olup 20'li yaşlarda ortaya çıkmaya başlar (89). BB olgularının %40'ının tedavi görmediği ve bunların %15-25'inin de intihar ettiği tahmin edilmektedir. Tüm duygudurum bozukluklarının %10-20'sini BB'lar oluşturmaktadır (90). Bu hastaların intihar oranı normal popülasyona göre 30 kez daha fazladır. İntihar girişimlerinin ölümcül sonuçlanma olasılığı ise normal popülasyona göre 15 kat daha fazla olarak bildirilmiştir (91). BB, hem hastanın kendisine hem çevresine hem de topluma zarar verir. Hastanın çevresinde yaşayan pek çok insanı etkiler ve ağır toplumsal kayıplara yol açar (92).

Fizyolojik, sosyal ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülen BB etiopatogenezi halen aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Birçok nöropsikiyatrik hastalıkta olduğu gibi BB'un ortaya çıkışında da serbest radikaller veya ROT suçlanmaktadır (93).

Çalışmamızda, BB tanısı almış ve lityum ya da valproat kullanan remisyon dönemindeki hastalarda SOD, AOPP, NO ve MDA düzeyleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlar kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılarak ilişkisi incelendi.

Psikiyatrik hastalıkların sık görülmesinin altında yatan nedenlerden birisi de oksidatif stresin oluşturduğu serbest radikallerdir (94). Bu hastalıkların açığa çıkmasında veya hastalıkların oluşum sürecinde etkili olabileceği bildirilmiştir (95).

ROT hasarının ve antioksidant sistem defektinin depresyonda rol oynayabileceği belirtilmektedir (96). Aktif oksijen türlerinin protein, DNA, lipid gibi makro molekülleri

oksidatif olarak modifiye ettiği, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Oksidatif stres prooksidant/oksidant dengesi bozulursa insanda çeşitli hastalıklara (diyabet, romatoid artirit, sepsis, kronik böbrek yetmezliği, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi) neden olabilir (97).

İnvivo şartlarda proteinler, oksidatif ve nitrozatif hasarın başlıca hedefleridir. Okside olan proteinler enzimatik fonksiyonların azalmasına ve protein katabolizmasının artışına neden olurlar. Özellikle kırmızı kürelerde meydana gelen protein oksidasyonu membran hasarından bağımsız olarak daha erken dönemde oluşur ve lipid peroksidasyonuna göre oksidatif hasarın daha erken bir göstergesidir (98).

Merkezi sinir sistemi fizyolojik, biyokimyasal, anatomik ve diğerk birçok sebeple ROS hasarına vücudun diğerk dokularından daha yatkındır. Merkezi sinir sisteminde ROS miktarının artması ile antioksidan sistemin zayıflaması hücresele ve hücreler arası sıvıdaki yapıları etkiler (99).

Bu sebeple psikiyatrik hastalıklarda yapılan çalışmalar bunları araştırmaya yönelmiştir. Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizliğin depresyonun etyopatogenezinde rol aldığı, majör depresif bozukluk olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarla serbest radikal düzeylerinin artışı gösterilmiştir (100). Oksidatif stresle belirlemede, lipid oksidasyonunu yansıtan MDA ölçümleri, sıklıkla yapılmaktadır.

Yaptığımız çalışmada BB'lu hasta grubu ile kontrol grubu serum MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, BB'lu hastalarda MDA düzeyi, kontrol grubundan daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.05$).

MDA poliansatüre yağ asidlerinin oksidasyonuna yol açan temel zincir reaksiyonlarının yıkım ürünüdür ve oksidatif stres için güvenilir bir belirteçtir (101).

Yeni çalışmalar; oksidatif stresin, çeşitli psikiyatrik hastalıkların fizyopatolojilerinde rolü olabileceğini göstermişlerdir (102).

İlave olarak, pek çok araştırmacı grup çeşitli psikiyatrik hastalıklarda artmış MDA aktivitesini bildirmişlerdir (103).

Bu bulgular artmış MDA yıkım ajanlarının psikiyatrik hastalıkların fizyopatolojisinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Serbest radikaller ayrıca zarla ilgili proteinlerle de reaksiyona girer, enzimin ve de nörotransmitterin alım işlevini değiştirebilir (104).

Bu etkilerin BB etyolojisiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Çünkü nörotransmitter-alım işlevlerinin BB'un etiyopatogenezinden sorumlu olduğu sanılmaktadır (105).

Cengiz ve arkadaşları valproat tedavisi alan hastalarda serum lipid peroksid seviyelerini araştırmışlar ve bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak BB' lu hastalarda serum lipid peroksid seviyelerini daha yüksek bulmuşlardır (106).

Bilici ve arkadaşları MDB'lu hastalarda eritrositlerdeki oksidan ve antioksidan sistem değişikliklerinin beyin hücrelerinin bir yansıması olabileceği görüşünü öne sürerek serbest radikallerdeki artışla ilişkili olarak MDA ve antioksidan enzim düzeylerinde yükselme olduğunu saptamışlardır (107).

Sarandöl ve arkadaşlarının yaptığı farklı çalışmalarda MDB olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre lipid peroksidasyonunun son ürünü olan, MDA düzeyini daha yüksek bularak, nörotoksik hasarın göstergesi olabileceğini vurgulamışlardır. Hastalığın şiddeti ile MDA düzeyleri arasında ilişki bulmuşlardır (108).

Minimal depresif hastalar ile sağlıklı kişilerin kıyaslandığı bir çalışmada da eritrosit MDA düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (109).

Artan oksidatif stres, lipid ve karbohidrat yapıların yanı sıra protein yapılarında oksidasyonuna sebep olmaktadır. Yapılan son çalışmalar oksidatif stresin nonenzimatik olarak geri dönüşümsüz protein modifikasyonlarına yol açtığını göstermiştir.

Bunun yanı sıra karbohidrat ve lipid yapıların oksidasyonu sonucu ortaya çıkan reaktif karbonil bileşikler (RCOs) de protein modifikasyonlarına yol açmaktadır (110).

Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlü bileşiklerdir. Bu yüzden doğrudan ölçümleri zordur ve genellikle lipitler, proteinler ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli son ürünlerin ölçümü gibi dolaylı metotlar kullanılır (111).

Çalışmamızda lityum ve valproat kullanan hasta grubumuzda NO düzeyleri yüksek olup istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0,001$).

NO öncelikle $ONOO^-$ oluşumuna yol açar ve bu molekül de hücrel hasara neden olur (112).

Oksidatif stres, artmış NO nedeniyle oluşan ONOO- tarafından verilen hasarın en büyük nedeni olarak bilinmektedir. ONOO- hem birçok biyolojik moleküle hasar verir hem de NO'nın diğer bir ürünü olan NO_x ile de oksidatif strese neden olur. Ek olarak H₂O₂ tarafından oluşturulan oksidatif stresi de artırır (113).

NO düzeyindeki artış hastalardaki oksidatif fosforilasyonu olumsuz yönde etkilemekte ve periferik oksijen alımını azaltmaktadır (114).

Bunun sonucunda yeterince oksijenlenmeyen beyinde ve periferik dokularda enerji kaybı olmaktadır. Tüm bu biyokimyasal değişimler sonucunda depresif dönemdeki hastalarda stupor hali görülmektedir ve hastalar yaşam enerjilerini kaybetmektedir. Savas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar da bizim sonuçlarımızı desteklemektedir (115).

NO'nın oluşturduğu oksidan ürünler ve diğer serbest radikaller BB'un nöropatofizyolojisinde rol alıyor olabilir. Bir başka çalışmada yine depresyonlu hastalarda plazma NO düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (116).

Sonuçlar NO düzeyinin depresif dönemdeki hastaların nörofizyopatolojisiyle ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir. Bununla birlikte psikiyatrik hastalardaki NO artısının serbest oksijen radikallerinin sitotoksik etkisine karşı koruyucu olduğunu savunanlar da vardır. Bu artış vücudun bir kompensatuar mekanizması olarak da kabul edilebilir. Çünkü NO'nın hücresel ve ekstraselüler yapıları O₂, O₂ ve .OH radikale karşı koruduğu gösterilmiştir (117).

Diğer yandan beyin hücrelerinde NOS ve ksantin oksidaz (XO) aktivasyonu sonucu ONOO⁻ oluştuğu ve nörotoksitede önemli bir faktör olduğu da gösterilmiştir (118).

Savas ve arkadaşları manik hecmedeki BB I hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek NO seviyeleri saptanmıştır (119).

Yine BB I manik hecme hastaları üzerinde yapılmış bir başka çalışmada da yüksek NO seviyeleri saptanmıştır. Bu çalışmada arginin NO yolağının BB patogenezinde rol alabileceğine işaret edilmektedir (120).

İkiçüklü depresyon hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada NO'nun artışının tedavi ile de normalleştiği saptanmıştır (121).

Bir başka çalışmada, major depresif bozuklukta NO'un anlamlı olmasa da yüksek olduğu ve tedavi ile anlamlı olarak düştüğü belirtilmiştir (122).

Psikiyatrik hastalıklarda oksidanların arttığını gösteren pek çok veri bulunmaktadır. Yapılan iki ayrı çalışmada şizofrenide bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA, XO ve NO seviyelerinde artma saptanmıştır (123).

İB'larda yapılan çalışmalarda remisyonda ve duygudurum belirtilerinin olduğu dönemlerde bir oksidan olan NO yüksek olarak tespit edilmiştir (124).

Başka bir çalışmada BB'un depresif hecmesinde NO'nun arttığı tedavi ile de normalleştiği saptanmış olup ayrıca yapılan başka bir çalışmada major depresif bozuklukta NO'un anlamlı olmasa da yüksek olduğu ve tedavi ile belirgin olarak düştüğü bildirilmiştir (122).

Yapılan bir çalışmada ise panik bozukluğu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da NO seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek seviyede saptanmıştır. Bu çalışmada bulunan yüksek NO seviyesi antidepresan tedavi ile anlamlı olarak düşmüştür (125).

Major depresyonlu hastalarda yapılan çalışmalardan birinde oksidan seviyenin göstergesi olan toplam peroksit düzeyi düşük bulunmuşken diğer bir çalışmada ise NO ve MDA düzeyi yüksek bulunmuştur (126).

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

Ancak, eldeki veriler oksidanların psikiyatrik hastalıklara yol açabileceği yönündedir. Örneğin, BB'ta remisyon döneminde bile oksidatif stresle ilgili bulguların tespit edilmesi, bazı hastalıklarda tedavi ile oksidanların düşmesi bu görüşü desteklemektedir (122).

Yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol gruplarında AOPP sonuçlarını değerlendirdiğimizde kontrol grubu AOPP düzeylerinin hasta grubundan daha yüksek olduğunu gözlemledik.

Dubbinina ve arkadaşları depresyon hastalarında 2,4-dinitrofenilhidrazin ile protein karbonil gruplarını ölçerek bu hastalarda yüksek düzeyde olduğunu saptamışlardır.

Mental bozukluğu olan hastalarda okside proteinlerin kortikosteroid seviyeleri ve opioid reseptör fonksiyonlarındaki rolünü araştırmışlardır (127).

Conrad ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Alzheimer hastalarında plazma karbonil düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir (128).

Smith ve arkadaşları ise Alzheimer'lı hastalardan otopside aldıkları beyin örneklerinde protein karbonil gruplarını kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır. Beyinde oksidasyonun daha fazla olmasının bir göstergesi olduğunu ve yaşla paralel olarak arttığını vurgulamışlardır (129).

Zafrilla ve arkadaşları Alzheimer hastalığının farklı dönemlerinde oksidatif stres biyomarkırlarını kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve plazma protein karbonil gruplarında belirgin bir farklılık gözlememişlerdir.

Lipid peroksidasyonu ileri aşamadaki hastalarda kontrol grubundan yüksek bulunmuş, fakat bu belirgin şekilde gözlenmemiştir. Hafif ve orta fazda bulunan hastalık aşamalarındaki oksidatif stres düzeyi kontrol grubu değerlerinden daha düşük tespit edilmiştir (130).

Alam ve arkadaşları Parkinson hastalığında substantia nigra, bazal gangliyon, globus pallidus, substantia innominata, frontal korteks ve serebellum dahil tüm beyin bölgelerinde karbonil düzeylerinde artış görmüşlerdir (131).

Şizofreni tedavisi yapılan 20 hastanın (11'i tardive dyskinesia'lı) karbonil grupları ve amino asit nörotransmisyonunu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulmuşlardır. Glutamaterjik markırlar ve oksidatif stres savunma mekanizmaları arasında karşılıklı ilişki olduğu hipotezini kurmuşlardır (132).

Türkoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik alkol kullanan hastalarda oksidatif stres sonucu protein karbonil ve plazma MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin oranda yüksek olduğu saptanmıştır (133).

Luczaj ve arkadaşları ratların etonolle intoksike edilmiş karaciğerlerinde antioksidan siyah çayın lipid peroksidasyonunun yükselmesini belirgin oranda önlediğini ve protein karbonil gruplarında ise kontrollere göre farklılık göstermediğini belirlemişlerdir (134).

BB hastalığı ve protein karbonil grubu ile ilgili az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Psikiyatrik hastalıklarda ise yapılan bazı çalışmalarda karbonil gruplarının miktarında değişme yokken bazılarında yükselme görülmüştür.

Biz, yaptığımız çalışmada hastalar ve kontrollerde AOPP değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik. Lityum ve depakin kullanımı hastalarımızın AOPP düzeylerinde bir değişiklik oluşturmamıştır.

Çalışmamızda, BB'lu hasta grubu ile kontrol grubu SOD enzim aktivitesi açısından karşılaştırıldığında kontrol grubu serum düzeyleri hasta grubundan yüksek bulundu. Sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Yaptığımız literatür taramasında Şizofreni gruplarında antioksidan enzim aktivitelerinde Kuloğlu ve arkadaşları, Sarandöl ve arkadaşları, Gama CS ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında SOD aktivitelerini yüksek bulurken (135-137), Zhang XY ve arkadaşları, Ben Othmen ve arkadaşları, Ran Jekar Pk ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarında SOD aktivitelerini düşük bulmuşlardır. Yapılan bu çalışmalar sonucunda birbirleriyle çelişen sonuçlar olduğu görülmüştür. Kimi araştırmacılar bu çeşitliliğin sebebini hastalığın etkisine değil antipsikotik tedaviye bağlamışlardır (138-140).

Bizim çalışmamızda da çıkan bu farklı sonuç BB hastalarında farklı sonuçlar olmasına rağmen antioksidan savunma sistemlerinde değişiklikler olduğunu gösterebilir.

SOD aktivitesinin normalde yüksek çıkması beklenirken, enzim oksidatif stresi düşürmeye çabalarken azalmış olabilir.

Yine yapılan bir çalışmada BB depresif hecmde SOD'un azalmış olduğu tedaviyle artsa bile normalleşmediği bildirilmiştir (141).

Ayrıca Savaş ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da BB ve tek uçlu depresif hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yapılan bu çalışmalar bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Sonuçlarımız oksidatif stres ile ilişkili reaktif oksijen ürünlerinin artmış üretimi lipid oksidasyonunu indükleyebileceği ve dolayısıyla antioksidan savunma sisteminin bu yolla zayıflamış olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışmada BB'ta açık bir oksidatif stres söz konusudur ve iç düzenleyici mekanizmalar oksidatif stresi düzenlemede yetersiz kalmaktadır. Sonuç olarak elde

edilen verilere göre BB'ta oksidatif stres aşağıdaki şekilde modellenebilir: Başlangışta oksidanlarda giderek bir artış olmakta, buna karşı dengeleyici sistem olan antioksidan kapasitede artış olmamakta, sonuçta oksidatif strese bağılı olarak değışik hücresel yapıtaşları ve işlevsel bileşikler (dopamin otooksidasyonu) bozulabilmektedir (142).

Beynin oksidatif strese duyarlı bir organ olduğı göz önüne bulundurulursa, ortaya çıkan oksidatif dengesizlik hastalığa zemin hazırlamış olabilir (143).

Nitekim beyinin oksidatif strese duyarlılığı ve diğer psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmalar mevcuttur (119).

Sonuç olarak, MDA ve NO'nun remisyon döneminde yükselmiş olması bu moleküllerin klinik durumdan bağımsız olarak belirtilerin olmadığı dönemde bile yıkım sürecinin devam ettiğini gösterebilir. Bunun yanı sıra, gerek MDA ve NO düzeylerindeki yükseklikler olsun, gerekse SOD aktivitesi ve AOPP düzeylerinde elde edilen düşük sonuçlar olsun; uygulanan tedavinin hasta grupları üzerinde oksidatif stresi ve antioksidatif defans mekanizmasını düzeltmeye yeterli olmadığını da düşündürmektedir. Bir başka ifadeyle tedavi, hastalığın derecesine bağılı olarak da meydana gelen hasarı düzeltmeye yetmemiş olabilir. Ancak tedavi dozunda artırılması diğer yandan organlar üzerine yapacağı hasarlar açısından sorun teşkil edebileceğinden, bunun ne derece uygun olacağıda bir tartışma konusudur.

Hastalığın ileriki aşamalarında (ilk ataktan itibaren başlayan süreç) ötimik dönemlerin süresinin kısaldığı ve nüks sayısının arttığı bilinmektedir. Bu süreç, BB'un ötimik dönemlerinde NO ve MDA gibi oksidan moleküllerinin düzeylerinin artması ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, NO ve MDA BB'un fizyopatolojik süreçlerinde rol alıyor olabilir. Bu çalışmanın sonuçları hastalığın farklı evrelerinde de NO ve MDA'nın rolünün araştırılmasını gerektirmektedir. Yeni alışmalar BB hastalarının diğer evrelerini (manik, depresif, karışık yahut hipomanik) içererek BB'un NO ve MDA ile ilişkisini daha iyi anlamaya çalışmaya odaklanabilir.

Sonuç olarak, BB'ta oksidatif denge NO ve MDA yönünde bozulmuştur. NO ve MDA'nın BB'la ilişkisini destekleyecek ek çalışmalar ışığında NO ve MDA ileriki yıllarda BB'ta marker olarak kullanılabilir.

Çalışmamızın, hastalar sadece remisyon dönemindeyken çalışılmış olması, hastaların atak dönemlerinde ve ilaç kullanmayan hastalarda çalışılmamış olması gibi kısıtlamaları vardır. Eğer bu kısıtlamalar dikkate alınarak çalışma gerçekleştirilseydi, hastalık etyolojisine ve ilaç etkilerine yönelik daha detaylı bilgi elde edebilirdik.

Literatür taramalarımızda BB’da lityum ve depakin kullanımında remisyon döneminde AOPP, MDA, NO ve SOD parametreleri arasındaki ilişkiyi birlikte araştıran çalışmalara rastlanamamıştır. Daha iyi bir değerlendirme yapılabilmesi için; hastalığın farklı evrelerinde, farklı ilaç kullanım sürelerinde ve farklı ilaç dozlarında araştırmalar yapılarak incelemenin derinleştirilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

6.KAYNAKLAR

1. Keck Jr PE, McElroy SL. Redefining mood stabilization. J Affec Disord 2003; 73:163-169.
2. Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, Miller IW. Lithium plus valproate as maintenance polypharmacy for patients with bipolar I disorder: a review. J Clin Psychopharmacol, 1998; 18: 38-49.
3. Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL et al , Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. Biol Psychiatry 2000; 48:582-592
4. 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
5. Calabrese V, Scapagnini G, Giuffrida Stella AM, Bates TE, Clark JB. Mitochondrial involvement in brain function and dysfunction: relevance to aging, neurodegenerative disorders and longevity. Neurochem Res. 2001; 26:739-64.
6. Poon HF, Calabrese V, Scapagnini G, Butterfield DA. Free radicals and brain aging. Clin Geriatr Med. 2004; 20:329-59
7. Jope RS. A bimodal model of the mechanism of action of lithium. Mol Psychiatry. 1999; 4: 21-5

8. Cui J, Shao L, Young LT, Wang JF. Role of glutathione in neuroprotective effects of mood stabilizing drugs lithium and valproate. *Neuroscience*. 2007 ;144:1447-53.
9. Angst J, Ernst C. Current concepts of the classification of affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993; 8: 211-215
10. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000; 15: 445-457.
11. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Washington, D.C. American Psychiatric Press, Inc. 1994.
12. Akiskal HS. The milder spectrum of bipolar disorders: diagnostic, characterologic and pharmacologic aspects. *Psychiatric Ann*. 1987; 17: 33-37.
13. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *L Affect Disord*. 2000; 1: 5-30.
14. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Washington, D.C. American Psychiatric Press, Inc. 1994.
15. Weissman NM, Bland RC, Canino GJ. Cross- national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 1996; 276: 293- 299
16. Güleç C, Köroğlu E. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Baskı, Hekimler Yayın Birliği, Ankara: MedicoGraphics Matbaası, 2007.
17. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri. 9. Baskıdan alınmış Türkçe baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2005.
18. Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med*, 2004; 351: 476- 486.
19. Taner E, Yüksel N. Affektif bozuklukların genetiği, *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 1998; 1: 5- 12.
20. Manning JS, Cannor PD, Sahai A. The bipolar spectrum of depression in primary care. *Arch Fam Med*, 1998; 7: 63- 71.
21. Işık E. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. İstanbul:Görsel Sanatlar Basım evi, 2003: 467-540.

22. Ceylan ME, Oral ET. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri: Duygudurum bozuklukları. 1. Baskı, 4. Cilt, CSA Medikal Yayın, İstanbul,. 2001:1-71.
23. Post RM. Transduction of psychosocial stress in to the neurobiology of recurrent affective illness: therapeutic and pathogenic. *Biol Psychiatry*, 1992; 32: 469-484.
24. Goodwin GM, Young AH. The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment of bipolar disorder: a summary. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 3-6.
25. Schou M. Lithium treatment at 52. *J Affect Disord*, 2001; 67:21-32.
26. Rapoport SI, Basselin M, Kim HW, Rao JS. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev*, 2009; 61:185-209.
27. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: A 5 year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry*, 1998; 155:30-35.
28. Schou M, Baastrup PC. Lithium treatment of manic depressive disorder. Dosage and control. *Jama* 1967; 201:696-698.
29. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment: Depression and mania in bipolar I and II disorders. *Am J Psychiatry*, 1998; 155:638-645.
30. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry*, 2001; 41: 184-190.
31. Shiloh R, Nutt D, Weizman A. Psikiyatrik Farmakoterapi Atlası (Çeviren. S Kırılı). Yelkovan Yayıncılık, İstanbul, 2000.
32. Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania: A placebo controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 1991; 48:62-68.

33. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481-489.
34. Emrich HM, Wolf R. Valproate treatment of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16: 691-701.
35. Serafini M, and Del Rio D. Understanding the Association Between Dietary Antioxidants, Redox Status and Disease: Is the Total Antioxidant Capacity the Right Tool?. *Redox Report*, 2004; 9, 145-152.
36. Babior, BM. Phagocytes and Oxidative Stress. *Am. J. Med.*, 2000; 109: 33-44
37. Deaton CM, Marlin DJ. Exercise-Associated Oxidative Stress, *Clin. Tech. Equine Pract*, 2003; 2: 278-291.
38. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Third Edition, Oxford University Press, Inc., New York, 1999; 936.
39. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed. Oxford New York. 2000.
40. Wickens AP. Ageing and Free Radical Theory. *Respiration Physiology*, 2001; 128: 379-391.
41. Halliwell B. Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology is a Fundamental Theme of Aerobic Life. *Plant. Physiol.*, 2006; 141: 312-322.
42. Stahl W, Sies H. Introduction: Reactive Oxygen Species. *Research Monographs*, 2002; 1-2.
43. Bast A, Haenen GRMM, Doelman CJA. Oxidants and Antioxidants: State of the Art. *Am. J. Med.*, 1991; 91(Suppl., 3C); 2-13.
44. Nordberg J, Arnér ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants, and the Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biol. Med.*, 2001; 31:1287-1289

45. Ignarro LJ, Fukuto JM, Griscavage JM, Rogers NE. Oxidation of Nitric Oxide in Aqueous Solution to Nitrite But not Nitrate: Comparison with Enzymatically Formed Nitric Oxide From L-arginine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90:8103-8107.
46. Gökbulut İ. Çeşitli Göğüs Hastalıklarında Bronşial Lavaj Sıvısı ve Plazmada Ksantin Oksidaz ve Adenozin Deaminaz Aktiviteleri ile Nitrik Oksit ve Malondialdehit Seviyeleri, Yüksek Lisans Tezi, Malatya 2000: 47.
47. Akçakoyun M. Koroner Arter Hastalığı Olgularında Koroner Risk Faktörleri ile Endotel Fonksiyonları Arasındaki İlişki, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul 2004: 58.
48. Loscalzo J, Welch G. Nitric Oxide and Its Role in the Cardiovascular System. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 87.
49. Ward JK, Barnes PJ, Tadjkarimi S, Yacoub MH, Belvisi MG. Evidence for the Involvement of cGMP in Neural Bronchodilator Responses in Human Trachea. *J Physiol* 1995; 483: 525-536.
50. Gross SS, Wolin MS. Nitric Oxide: Pathophysiological Mechanisms. *Annu. Rev. Physiol* 1995; 57: 737-769.
51. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001; 59: 108-113.
52. Aksu G, Ozturk C, Kavakli K, Genel F, Kutukculer N. Hypercoagulability: interaction between inflammation and coagulation in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 366-370.
53. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T et al. Advanced oxidation protein products as a novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998; 161: 2524-2532
54. Stadtman ER. Protein modification in aging. *J Gerontol* 1988; 43: 112-120.
55. Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. 2003; 25: 207-218.

56. Griffiths HR. Antioxidant and protein oxidation. *Free Radic Res* 2000; 33: 47-58.
57. Kehrer JP. Free Radicals as Mediators of Tissue Injury and Disease. *Crit. Rev. Toxicol* 1993; 23: 21-48.
58. Kappus H. A Survey of Chemicals Inducing Lipid Peroxidation in Biological systems. *Chem. Phys. Lipids* 1987; 45: 105-115.
59. Cheeseman KH, Slater TF, An Introduction to Free Radical Biochemistry. *Br. Med. Bull* 1993; 49: 481-93.
60. Weiss SJ, Lobuglio AF. Phagocyte-Generated Oxygen Metabolites and Cellular Injury. *Lab. Invest* 1982; 47: 5-18.
61. Nordberg J, Arnér ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and the Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biol. Med* 2001; 31: 1287-1312.
62. Shacter E. Protein Oxidative Damage. *Methods Enzymol* 2000; 319: 428-436.
63. Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistemler. *Gazi Tıp Derg.* 1992; 3: 243-250.
64. Thornalley PJ, Vasak M. Possible Role of Metallothionein in Protection against Radiation-Induced Oxidative Stress: Kinetics and Mechanism of Its Reaction with Superoxide and Hydroxyl Radicals, *Biochem. Biophys. Acta.*, 1985; 827: 35-44.
65. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA Damage. *Carcinogenesis* 2000; 21: 361- 370.
66. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez De Castro I. Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clin. Biochem.* 1999; 32: 595-603.
67. Thomas M. The Role of Free Radicals and Antioxidants: How do We Know that they are Working. *Critical Rev. Food Sci. Nutr.* 1995; 35: 21-39.
68. Mruk DD, Silvestrini B, Meng-Yun MO, Cheng CY. Antioxidant Superoxide Dismutase -a Review: Its Function, Regulation in the Testis, and Role in Male Fertility. *Contraception*, 2002.; 65: 305-311.

69. Hermes-Lima M, Storey JM, Storey KB. Antioxidant Defenses and Animal Adaptation to Oxygen Availability During Environmental Stress. In: Storey KB, Storey JM (Eds), Cell and Molecular Responses to Stress, Elsevier Press, Amsterdam, pp. 2001: 263-287.
70. Memişoğulları R. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 2005; 3: 30-39.
71. Kavas GE. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. Türkiye Klinikleri, 1989; 9,1: 1-7
72. Peskin AV. Cu,Zn-superoxide dismutase gene dosage and cell resistance to oxidative stres. Biosci Rep 1997; 17: 85-9.
73. Leutner S, Eckert A, Muller WE. ROS generation, lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in the aging brain. J Neural Transm 2001; 108: 67.
74. Akgül E, İlhan M, Halifeoğlu İ. “Tip 2 diabetes melitusta lipit peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri”, Biyokimya Dergisi, 1999; 24: 28-33.
75. Fısun Ü, Tahan V, Akaya A. ve ark. “Akciğer kanserinde lipit peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktivitesi”, Tüberkuloz ve Toraks Dergisi, 1999; 47: 31-35.
76. Koca HB. Koroner Arter Hastalarında Lipit Ve Protein Oksidasyonu İle Selenyum İçeren Antioksidanların Düzeyi, Yüksek Lisans Tezi, Kocatepe Üniversitesi 2007.
77. Ray G, Batra S, Shukla NK at al. Lipit peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2000; 59: 163-170.
78. Knight JA, Pleper RK, Macellon L. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipit peroxidaiton. Clin Chem 1988; 34: 2433-38.
79. Draper HH, McGirr LG, Hadley M. The metabolism of malondialdehyde. Lipids, 1986; 21: 305-307.
80. Kappus H, Sies H. Toxic drug effects associated with oxygen metabolism: Redoxycling and lipid peroxidation, experimentia 1981; 37: 1233-124.

81. Gutteridge JM, Halliwell B. The deoxyribore assay: an assay both for free hydroxyl radical and for site specific hydroxyl radical production. *Biochem. J.* 1988; 253: 932- 933.
82. Esterbauer H, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radical Research Communications*, 1989; 6: 67–75.
83. Aleynik IS, Leo AM, Ma Y, Aleynik KM, Lieber SC. Polyenylphosphatidylcholine Prevents Carbon Tetrachloride- Induced Lipid Peroxidation while it Attenuates Liver Fibrosis. *J. Hepatol.* 1997; 27: 554-561.
84. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F ve ark. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31: 697-702.
85. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M et al. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31: 283–85.
86. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo.* 2004; 18: 377-90.
87. Andreazza AC, Noronha Frey B, Erdtmann B et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2007; 153: 27-32.
88. Mitchell PB, Malhi GS, Ball JR. Major advances in bipolar disorder. *Med J Aust.* 2004; 181: 207–10
89. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed. IV-TR. Washington DC, American Psychiatric Association. 2000;151–189
90. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 1998; 50: 143-151
91. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA.* 1996; 276: 293-9

92. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML. Gender, temperament and the clinical Picture in dysphoric mixed mania: findings from french national study. *J Affect Disord.* 1998; 50: 175-186
93. Mahadik SP, Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996; 19: 1-17.
94. Bains JS, Shaw CA et al. Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death, *Brain Res.* 1997; 3: 335-358.
95. Sarandöl E, Sarandöl A, Altın A ve ark. Majör Depresif Bozukluk Oksidatif Stres İle Seyreder 19. Ulusal Biyokimya Kongresi. 2005; 22-25.
96. Maes M, De Vos N, Pioli R et al. Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord.* 2000; 58: 24-6.
97. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta.* 2003; 329: 23-38.
98. Keller RJ, Halmes NC, Hinson JA et al. Immunochemical Detection Of Oxidized Proteins. *Chem. Res. Toxicol.* 1993; 6: 430-433.
99. Akyol Ö. Oxidative Stress İn Schizophrenia. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 4 (ek sayı 1): 15-25.
100. Tsuboi H, Tatsumi A, Kinae N et al. Possible connections among job stress, depressive symptoms, lipid modulation and antioxidants Hamamatsu Japan 2005: 431-2102
101. Wasowics W, Neve S, Peretz A. Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem,* 1993; 39: 2522-2526.
102. Yanik M, Vural H, Tutkun H ve ark. The role of the arginine- nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,* 2004; 254: 43-47.

103. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E ve ark. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 2002; 46: 27-32.
104. Akyol O, Herken H, Uz E ve ark. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients: The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002; 26: 995-1005.
105. Muakkassah-Kelly SF, Andresen JW, Shih JC ve ark. Decreased spiperone binding consequent to lipid peroxidation in rat cortical membranes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1982; 104: 1003-1010.
106. Cengiz M, Yuksel A,Seven M. The effects of carbamazepine and valproic acid on the erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children. *Pharmacological Research* 2000; 41:423-425.
107. Bilici M, Efe H, Köroğlu MA. Ve ark. Depresyonda Malondialdehit ve Antioksidan Enzim Düzeyleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1999; 10: 83 -91
108. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS. et al. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol*. 2007; 22: 67 -73.
109. Fadılloğlu E, Kaya B, Uz E, Emre MH, Ünal S. Orta Derecede Egzersizin Hafif Depresif Duygudurum, Anti Oksidanlar Ve Lipid Peroksidasyonu Üzerine Etkileri *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10: 194-200
110. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH. At al. Oxidative stress in haemodialysis. *Q J Med* 1994; 87: 679-683.
111. Valko M, Leibfritz D, Moncol J. Free radicals and antioxidants innormal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
112. Beckman JS, Chen J, Ischiropoulos H, Crow JP. Oxidative chemistry of peroxynitrite. *Methods Enzymol*. 1994; 233: 229-240

113. Ioannidis I, Groot H. Cytotoxicity of nitric oxide in FU5 hepatoma cells: evidence for co-operative action with hydrogen peroxide. *Biochem J.* 1993; 296: 341- 345
114. Shen W, Hintze TH, Wolin MS. Nitric oxide. An important signalling mechanism between vascular endothelium and parenchymal cells in the regulation of oxygen consumption. *Circulation* 1995; 92: 3505–3512
115. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS at al. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord*, 2008; 107: 89-94
116. Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, Kanba S, Asai M. Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disorders.* 2001; 63: 221-224
117. Wink DA, Hanbauer I, Krishna MC at al. Nitric oxide protects against cellular damage and cytotoxicity from reactive oxygen species. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1993; 90: 9813–9817
118. Deliconstantinos S, Villitou V. NO synthase and xanthine oxidase activities of rabbit brain synaptosomes: peroxynitrite formation as a causative factor of neurotoxicity. *Neurochemical Research* 1996; 21: 51–56
119. Savas HA, Herken H, Yurekli M at al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology.* 2002; 45: 57–61.
120. Yanik M, Vural H, Tutkun H at al. The role of the arginine nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004; 254: 43–47.
121. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS at al. Probable Oxidative Imbalance in Bipolar Depression: The Course Of Nitric Oxide And Superoxide Dismutase During The Treatment Of Depressive Episode. *J Affect Disord.* 2008; 107:89-94.
122. Yu YW, Chen TJ, Wang YC at al. Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response, *Neuropsychobiology.* 2003; 47: 137–140.

123. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2001; 11: 174-82.
124. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Vale CI 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.
125. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR ve ark. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. Hum Psychopharmacol. 2006; 21: 53-9.
126. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. Acta Neuropsychiatrica. 2004; 16: 200-3.
127. Dubinina EE, Morozova MG, Leonova NV et al. Oxidative Modification of Blood Proteins in Patient with Psychiatric Disorders (depression, depersonalization) ;Vopr Med Khim. 2000; 46: 398- 409
128. Conrad CC, Marshall PL, Talend JM et al. Oxidized proteins in Alzheimer's plasma. Biochem Biophys Res Commun 2000; 275: 678-681
129. Smith MA, Richey PL, Taneda S et al. Advanced Maillard reaction end products, free radicals, and protein oxidation in Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci. 1994; 738: 447-454.
130. Zafrilla P, Mulero J, Xandri JM et al. Oxidative stress in Alzheimer patients in different stages of the disease Curr Med Chem. 2006; 13:1075-1083.
131. Alam Z.I, Daniel S.E, Lees A.J, et al. A Generalised Increase in Protein Carbonyls in the Brain in Parkinson' but not Incidental Lewry Body Dasease Journal of Neurochemistry Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997: 1326-1329
132. Guochuan Tsai MD, Ph D, Donald C. et al. Markers of Glutamatergic Neurotransmission and Oxidative Stress Associated With Tardive Dyskinesia Am J Psychiatry, 1998; 155: 1207-1213.

133. Mutlu-Türkoğlu U, Doğru-Abbasoğlu S, Aykaç-Toker G et al. Increased lipid and protein oxidation and DNA damage in patients with chronic alcoholism. *J Lab Clin Med*. 2000; 136: 258 -287.
134. Luczaj W, Siemieniuk E, Roszkowska-Jakimiec W et al. Protective effect of black tea against ethanol-induced oxidative modifications of liver proteins and lipids. *J Stud Alcohol*. 2006; 67:510-518
135. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct*. 2002; 20: 171–175.
136. Sarandol A, Kirli S, Akkaya C et al. Oxidative-anti oxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of term antipsychotic treatment. *Progress in Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry* 2007; 31: 1164-1169
137. Gama CS, Salvador M, Andreazza AC et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine. *Progress in Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry*, 2006; 30: 512-515
138. Zhang XY, Tan YL, Cao LY et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophrenia Research* 2006; 86: 291-300
139. Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C et al. Altered antioxidant defence system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Progress in Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry* 2008; 32: 155-159
140. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Research*. 2003; 121: 109-122.

141. Khan MM, Evans DR, Gunna V et al. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res.* 2002; 58: 1-10.
142. Selek S. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep 2007; 20-51.
143. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.* 2006; 6: 1634–58.

E.Ü. TIP FAKÜLTESİ ETİK BAŞVURUSU DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lityum ve valproat alan bipolar hastalarda oksidatif stres ve antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi.			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Figen Narin			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Değerlendirme Komisyonu			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/ AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ	☒	AKADEMİK AMAÇLI	☐

ARAŞTIRMA FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	
	FAZ 2	
	FAZ 3	
	FAZ 4	
	BE/BY	
	DİĞER	

İL AÇ DİŞİ ARAŞTIRMA		Belirtiniz
----------------------	--	------------

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ	☒	ÇOKMERKEZ	☐	ULUSAL	☐	ULUSLARARASI	☐
-------------------------------	-----------	-------------------------------------	-----------	--------------------------	--------	--------------------------	--------------	--------------------------

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
	SİGORTA	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	
	İLAN	
	YILLIK BİLDİRİM	
	SONUÇ RAPORU	
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	



KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2010/105	Karar Tarihi : 16.09.2010
	Fakültemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Figen Narin'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibine ve dekanlık makamına arzına toplantıya katılan etik değerlendirme komisyonu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	

ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Kader KÖSE

ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU ÜYELERİ						
Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Kader KÖSE	Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Prof. Dr. Halit MADENOĞLU	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Prof. Dr. Olgun KONTAŞ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Prof.Dr. Duran ARSLAN	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Doç. Dr. İrfan ÖZYAZGAN	Plastik ve Rek. Cer.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Doç. Dr. H.Basri ULUSOY	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet Güngör KAYA	Kardiyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ X ☐ K ☐	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Öğr. Gör. Dr. Ferhan ELMALI	Tıp Bilişimi ve Biyostatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Av. Zübeyde ÇELEBİ	Avukat	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☒ X ☐ H ☐	
Ecz. Nuran YOZGAT	Eczacı	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☐ H ☒ X	
Sevtap KOÇER	Sivil Toplum Tems.		E ☐ K ☒ X	E ☐ H ☒ X	E ☐ H ☒ X	



ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Funda AKPINAR

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 10 Mayıs 1980, Kayseri

Medeni Durumu: Bekar

Tel: 0 554 431 95 12

email: akpinarfunda@hotmail.com

Yazışma Adresi: Gökkent Mah. 497.Sok. Konak Apt. No:1/6 Melikgazi/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	EÜ Fen Edebiyat Fak. Kimya	2005
Lise	Sümer Lisesi, Kayseri	1999

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2005- Halen	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Biyokimya Laboratuvarı	Kimyager

YABANCI DİL

İngilizce