



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

BİPOLAR BOZUKLUKTA THIOL DİSÜLFİD DENGESİ

Dr. Ali BAYTAR

Tıpta Uzmanlık Tezi

DİYARBAKIR 2019

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

BİPOLAR BOZUKLUKTA TİYOL DİSÜLFİD DENGESİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Ali BAYTAR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Abdullah ATLI

DİYARBAKIR 2019

ÖNSÖZ

Bu çalışmada desteğini esirgemeyen ve değerli bilgileriyle yardımcı olan danışman hocam Doç. Dr. Abdullah ATLI'ya, eğitimimde rolü olan bütün hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarımın hasta yönlendirmedeki gösterdikleri hassasiyet ve destekleri benim için önemliydi. Kliniğimdeki hemşire ve personel arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Desteklerini hiçbir zaman hiçbir şekilde benden esirgemeyen, en zor zamanlarımda yanımda olan ailem, iyi ki varsınız.

Dr. Ali BAYTAR

Diyarbakır 2019

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızdaki amacımız poliklinikten başvuran veya yatarak takip edilen Bipolar bozukluk tanısı olan hastalarda, hastalık patolojisiyle ilgili olabileceğini düşündüğümüz serum total tiyol, nativ tiyol, dinamik disülfid düzeyleri ile nativ tiyol/total tiyol, disülfid/total tiyol ve disülfid/nativ tiyol oranları ile hastalığın manik, depresif veya ötimik duygudurum dönemleri arasında sağlıklı kontrol grubuna göre fark olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmamız bipolar bozukluğun depresyon dönemindeki hastalarda tiyol disülfid dengesini inceleyen ilk çalışmadır.

Gereç ve Yöntem: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalına 2017 Kasım ile 2018 Kasım ayları arasında başvuran 18-65 yaşları arasında DSM- 5 ölçütlerine göre Bipolar bozukluk I tanısı almış ve tedavi gören 120 hasta ile 80 sağlıklı kontrol grubu aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. 4 grup oluşturuldu. **Grup 1:** bipolar bozukluk depresif dönemde olan 40 hasta, **Grup 2:** bipolar bozukluk ötimik dönemde olan 40 hasta, **Grup 3:** bipolar bozukluk manik dönemde olan 40 hasta ve **Grup 4:** 80 sağlıklı gönüllü(kontrol grubu) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara; Onam Formu, Sosyodemografik Veri Formu, Young Mani Değerlendirme Ölçeği, Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği, Klinik Global İzlem Ölçeği(KGI) uygulandı. Verilerin analizinde SPSS 19. 0 istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların sosyodemografik verileri incelendiğinde yaş, cinsiyet, eğitim, sigara kullanımının tüm gruplarda birbirine yakın olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0.05$). Gruplar arasında çalışma durumu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Grup 1 ve 3 hastalarında işlevselliğin Grup 2 hastalarına göre daha fazla bozulduğu saptandı. Gruplar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Dört gruptaki hastaların T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol/T_Tiyol, Disülfid/T_Tiyol ve Disülfid/N_Tiyol değerlerinin karşılaştırılması sonucu Grup1, Grup2 ve Grup 3'te T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik

Disülfid değerlerinin Grup 4'e göre düşük olduğu gözlenmiş olup anlamlı farklılık saptanmıştır($p<0,05$).

Sonuçlar: Mani, depresyon ve ötimi dönemindeki grupların tümünde nativ tiyol, total tiyol ve dinamik disülfid seviyeleri sağlıklı kontrollerden daha düşüktü. Mani, depresyon ve ötimi dönemindeki hastalar arasında nativ tiyol seviyeleri, total tiyol seviyeleri ve disülfid seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Disülfid/N_Tiyol, N_Tiyol/T_Tiyol ve Disülfid/T_Tiyol oranları tüm gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulundu.

Anahtar sözcükler: Bipolar bozukluk, oksidatif stres, tiyol, disülfid, tiyol/disülfid dengesi



ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate if there is any association between the serum thiole, native thiole, dynamic disulphide levels, native thiol/total thiole, disulphide/total thiole, disulphide/native thiole ratios and affect status of patients with bipolar disorder followed in our inpatient and outpatient clinic. To our knowledge this is the first study investigating depressive episode of bipolar disorder patients and serum thiol disulphide homeostasis.

Material and Methods: Study group was consisted of 120 patients aged between 18-65, diagnosed with bipolar disorder I according to DSM-5 criteria and treated in Dicle University Hospital Psychiatry clinic between November 2017 and November 2018. 80 healthy subjects constituted the control group. Informed consents were obtained after full explanation of study. Study population were divided into 4 groups. Group-1: 40 subjects with bipolar depressive episode Group-2: 40 subjects with Bipolar euthymic episode Group-3: Bipolar disorder with manic state Group-4: 80 healthy subjects. Sociodemographic data form, Young Mania Rating Scale, Montgomery and Asberg depression scale and clinical global impression scale were performed. Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) version 19.0 software were used to analyse the findings.

Findings: The study and control group were statistically similar in terms of age, gender, education and smoking status. Group 1 and 3 subjects were shown to be functionally more deteriorated than group 2. There were no difference between groups in terms of smoking status. Regarding the biochemical measurements it was shown that Group 1, Group 2 and Group 3 patient groups had significantly lower levels of total thiol, native thiol and dynamic disulphide levels compared to group 4.

Results: Native thiole, total thiole and disulphide levels were shown to be lower in patients with depressive, mania or euthymic episode of bipolar disorder compared to control group. There wasn't any statistically significant difference in terms of native thiole, total thiole and disulphide levels between patient groups with manic, depressive or euthymic episode. Disulphide/native thiole, native thiole/total thiole and disulphide/total thiole ratios were shown to be similar in four groups.

Key words: bipolar disorder, oxidative stress, thiol, disuphide, thiol/disulphide homeostasis



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. TARİHÇE	5
2.2. EPİDEMİYOLOJİ ve EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR.....	6
2.3. SINIFLANDIRMA	7
2.4. BİPOLAR BOZUKLUKLAR İÇİN DSM - 5 ATAK ÖLÇÜTLERİ [83]	8
2.4.1. Bipolar I Bozukluğu.....	8
2.4.2. Mani Dönemi	8
2.4.3. Major Depresyon Dönemi.....	9
2.4.4. Bipolar Bozuklukla İlişkili Belirleyiciler.....	10
2.5. BİPOLAR BOZUKLUK SPEKTRUMU	11
2.6. KLİNİK GİDİŞ ve SONLANIM	12
2.7. BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİ	13
2.7.1. Manik Epizod Tedavisi	13
2.7.2. Depresif Epizod Tedavisi.....	15
2.7.3. Karma Özellikli Dönemlerin Tedavisi	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ	17
3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ.....	17

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME (HARİÇ BIRAKILMA) ÖLÇÜTLERİ:	18
3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	18
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	18
3.4.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)	18
3.4.3. Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği(MADDÖ).....	19
3.4.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)	19
3.5. KAN ÜRÜNLERİ, DEĞİŞKENLERİN ÖLÇÜMÜ ve HESAPLANMASI ..	19
3.5.1. Thiol/Disülfid Düzeylerinin Ölçümü	19
3.6. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK BULGULARI.....	22
4.2. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUPLARININ PSİKİYATRİK ÖZGEÇMİŞ BULGULARI	24
4.3. HASTA GRUPLARININ KULLANDIĞI İLAÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	26
4.4. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUPLARININ ÖLÇEK PUAN ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	27
4.5. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUPLARIN SERUM T _{TIYOL} , N _{TIYOL} , DİNAMİK DİSÜLFİD, N _{TIYOL} /T _{TIYOL} , DİSÜLFİD/ T _{TIYOL} VE DİSÜLFİD/ N _{TIYOL} DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	30
4.6. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUP 1 ile GRUP 4 HASTA GRUPLARININ T _{TIYOL} , N _{TIYOL} , DİNAMİK DİSÜLFİD, N _{TIYOL} /T _{TIYOL} , DİSÜLFİD / T _{TIYOL} VE DİSÜLFİD / N _{TIYOL} DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	31
4.7. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUP 2 ile GRUP 4 HASTA GRUPLARININ T _{TIYOL} , N _{TIYOL} , DİNAMİK DİSÜLFİD, N _{TIYOL} /T _{TIYOL} , DİSÜLFİD	

/ T_TİYOL VE DİSÜLFİD / N_TİYOL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	32
4.8. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUP 3 ile GRUP 4 HASTA GRUPLARININ T_TİYOL, N_TİYOL, DİNAMİK DİSÜLFİD, N_TİYOL/T_TİYOL, DİSÜLFİD / T_TİYOL VE DİSÜLFİD / N_TİYOL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	33
4.9. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUP 1, GRUP 2 ve GRUP 3 HASTA GRUPLARININ T_TİYOL, N_TİYOL, DİNAMİK DİSÜLFİD, N_TİYOL/T_TİYOL, DİSÜLFİD / T_TİYOL VE DİSÜLFİD / N_TİYOL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	34
4.10. HASTA ve KONTROL GRUPLARININ T_TİYOL, N_TİYOL, DİNAMİK DİSÜLFİD, N_TİYOL/T_TİYOL, DİSÜLFİD / T_TİYOL VE DİSÜLFİD / N_TİYOL DEĞERLERİ İLE KLİNİK ÖLÇEKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ	35
4.11. HASTA GRUBUNUN PSİKİYATRİK ÖZGEÇMİŞ BULGULARI İLE KAN PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	36
5. TARTIŞMA	38
5.1. OKSİDATİF MEKANİZMALAR.....	38
5.1.1. Serbest Oksijen Radikalleri.....	38
5.1.2. Antioksidanlar	38
5.1.3. Total Oksidan-Antioksidan Kapasite (TAS-TOS).....	39
5.1.4. Oksidatif Stres.....	39
5.1.5. Psikiyatri Dışı Hastalıklarda Total Oksidan-Antioksidan Kapasite.....	40
5.1.6. Psikiyatrik Hastalıklarda Total Oksidan-Antioksidan Kapasite	40
5.1.7. Bipolar Bozuklukta Total Oksidan-Antioksidan Kapasite.....	41
5.1.8. Tiyol Disülfid Homeostazisi	42
5.1.9. Tiyol Disülfid Homeostazisinin Psikiyatri Dışı Hastalıklarda Kullanımı	43
5.1.10. Psikiyatrik Hastalıklarda Tiyol Disülfid Dengesi	43
5.1.11. Bipolar Bozuklukta Tiyol Disülfid Dengesi	44

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	50
8.EKLER.....	68
Ek-1. Klinik Araştırmalar İçin Aydınlatılmış Onam Formu	68
Ek-2. Sosyodemografik Veri Formu	70
Ek-3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği	71
Ek-4. Montgomery Ve Åsberg Depresyon Ölçeği (MADDÖ)	73
Ek-5. Klinik Global İzlenim Ölçeği(KGI)	76



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmaya katılan hasta gruplarının sosyodemografik özellikleri

Tablo 2: Çalışmaya katılan hasta gruplarının psikiyatrik özgeçmişleri

Tablo 3: Çalışmaya katılan hasta gruplarının tedavi özellikleri

Tablo 4: Çalışmaya katılan hasta gruplarının ölçek ortalama puanları

Tablo 4a: Çalışmaya katılan hasta gruplarının YMDÖ alt ölçek ortalama puanları

Tablo 4b: Çalışmaya katılan hasta gruplarının MADDÖ alt ölçek ortalama puanları

Tablo 5: Çalışmaya katılan grupların T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol/T_Tiyol, Disülfid/ T_Tiyol ve Disülfid/ N_Tiyol değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6: Çalışmaya katılan Grup 1 ve Grup 4'ün T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol / T_Tiyol, Disülfid / T_Tiyol ve Disülfid / N_Tiyol değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Çalışmaya katılan Grup 2 ve Grup 4'ün T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol/T_Tiyol, Disülfid/ T_Tiyol ve Disülfid/ N_Tiyol değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Çalışmaya katılan Grup 3 ve Grup 4'ün T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol/T_Tiyol, Disülfid/ T_Tiyol ve Disülfid/ N_Tiyol değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 9: Çalışmaya katılan hasta grubu Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol/T_Tiyol, Disülfid/ T_Tiyol ve Disülfid/ N_Tiyol değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 10a: Kan parametreleriyle klinik ölçekler arasındaki ilişki

Tablo 10b: Kan parametreleriyle klinik ölçekler arasındaki ilişki

Tablo 11: Hasta grubunun psikiyatrik özgeçmiş bulguları ile kan parametreleri arasındaki ilişki

SİMGELER ve KISALTMALAR

DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı
KGI-S	: Klinik Global İzlem-Hastalığın Şiddeti
HDDÖ	: Hamilton Depresyon Ölçeği
YMDÖ	: Young Mani Değerlendirme Ölçeği
FDA	: Amerika Gıda Ve İlaç Cemiyeti (U. S.Food and Drug Administration)
AP	: Antipsikotik
BZD	: Benzodiyazepin
Li	: Lityum
rTMS	:Tekrarlayıcı transkranial manyetik stimülasyon
SSS	: Santral Sinir Sistemi
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
IRS	:İnflamatuvar yanıt sistemi
PIM	:Proinflamatuvar belirteç
TSH,T_Tiyol	: Total tiol düzeyi
-SH, N_Tiyol	: Native tiol düzeyi
-SS	: Disülfid düzeyi
SOR,ROS	: Serbest oksijen radikalleri
SOD	: Süperoksid dismutaz
RSH	: Tiyol bağları
(-SH)	: Sülfidril
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
NLR	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
NCS-R	: Ulusal Komorbidite Araştırmaları
BTA	: Başka Türü Adlandırılmayan
TAS	: Total Antioksidan Statü
TOS	: Total Oksidan Statü
DTNB	:2-nitrobenzoic asit
NaBH ₄	:sodyum borohidrat
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi

Ort : Ortalama
ss : Standart sapma
r : Korelasyon Katsayısı
p : Tip-1 Hata Değeri



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bipolar affektif bozukluk(BAB), yükselmiş ruh hali (mani / hipomani) ve depresif duygudurum dönemlerinin mevcudiyeti ile karakterize olan ve relaps - remisyon durumlarının gözlenebildiği, tanısı için tek başına yükselmiş duygudurum halinin varlığının önemli olduğu kronik seyirli bir hastalıktır. BAB için yaşam boyu riskin %1 ve kadın erkek oranının 1:1 olduğu tespit edilmiştir [1]. BAB'un sıklıkla erken 20'li yaş dönemlerinde başladığı bilinmekle birlikte rahatsızlığın 50'li yaşlarda başlayabildiği küçük bir grubun olduğu da bilinmektedir [2]. BAB gelişiminde karmaşık, dinamik ve değişken birçok etyolojik faktör yer almaktadır. Genetiğin bu hastalıkta % 59 oranında etkili olduğu tahmin edilmektedir [3]. Kış/ılkbahar döneminde doğmak, obstetrik komplikasyonlar, erken beyin hasarı, çocuklukta uyum ve davranış sorunları gibi erken gelişimsel faktörler, yapısal beyin değişiklikleri BAB için daha yüksek risk taşımaktadır [4, 5]. Nörokimyasal bulgular opioid nöropeptid, glutamaterjik, taşıkinin nöropeptid, kolinerjik sistemlerde ve hücre içi sinyal yollarında oksidatif strese anormallikler olduğunu öne sürmektedir [5].

Son zamanlarda, duygudurum bozukluklarında immün ve inflamatuvar süreçlerin rollerine artan bir ilgi vardır. Birçok çalışmada BAB'ta periferik inflamatuvar süreçlerin aktive olduğu gözlenmiştir [6, 7]. Nötrofil lenfosit oranı(NLR)'nın BAB ve intihar risk faktörleri ile birbirinden bağımsız şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir [8]. NLR'ye ek olarak, bir meta-analizde IL-6, TNF, CRP ve diğer pek çok proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeylerindeki değişiklikler gösterilmiştir [9].

Hem sinir sistemi hem de bağışıklık sistemi aynı anda hem çevre hem de beyinle etkileşime girmektedir. Duygudurum bozukluklarının “ monosit-T hücre teorisi ”[10], duygudurum bozukluklarında aktif bir inflamatuvar yanıt sisteminin (IRS) bu hastalıkların arkasındaki itici güç olduğunu düşündürmektedir. IRS aktivasyonu, bağışıklık düzenleyici süreçlerde bir dengesizlik olarak kabul edilebilir. BAB'ta bu teori, bağışıklık ile ilişkili periferik biyobelirteçlerin, örneğin;

proinflatuvar sitokinlerin yükselmiş serum veya plazma seviyeleri, dolaşımdaki monositlerdeki proinflatuvar genlerin aberran ekspresyonu [11] ve çeşitli psikofarmasötiklerin modüle edici etkisinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi ile desteklenmektedir [11-15]. IRS aktivasyonunun, aktif mikroglia, beynin yerleşik makrofajlarında bir artış ile yansıtılan nöroinflamasyona karşılık geldiği düşünülmektedir [16]. Son yıllarda BAB'ta periferik biyobelirteç araştırmasına [17], özellikle proinflatuvar belirteçlere(PIM) [7] vurgu yapılmaktadır. PIM'ler, BAB'ta glukokortikoid direnci, kan-beyin bariyerinin bozulması, değiştirilmiş nörotransmitter metabolizması, fonksiyonel bağlanılabilirliğin bozulması, oksidatif stresin artması, astrosit ve mikroglia aktivasyonu, nöronal hasar ve dejenerasyon ile nörotrofik desteğin azaltılması dahil olmak üzere BAB'ta önerilen çoğu patofizyolojik süreçle etkileşime girer [18-26]. PIM'ler erken başlangıçlı BAB'ta özellikle belirgindir [27]. Mani döneminde PIM'lerle ilgili bulgular, özellikle CRP, çözünebilir IL-2 reseptörü (sIL-2R), IL-6 ve TNF-a için kanıt sunmaktadır. Anti-inflatuvar markırlar (IL-4, IL-10 gibi) veya pro-ve anti-inflatuvar markırlar arasındaki dengesizlik ile ilgili bulguların tutarlılığı azdır. Daha önce gerçekleştirilen iki çalışmada, mani dönemde olan bireylerde kontrollere kıyasla IL-4 düzeyinin artmış olduğu bulunmuştur [28, 29]. Üçüncü bir çalışma ise [30] bipolar bozukluğu olan bireylerin anlamlı olarak daha yüksek IL-6 ve TNF-a seviyeleri ile önemli ölçüde daha düşük IL-4 seviyeleri ve kontrollere karşı anti-inflatuvar sitokinlerin anlamlı oranda daha yüksek oranlar gösterdiklerini bulmuştur. Göreceli olarak daha az sayıda çalışmada BAB'un depresyon dönemi sırasında inflamasyon süreçleri incelenmesine karşın, sIL-2R, IL-6, IL-8, CRP ve TNF-a dahil birkaç PIM'deki yükselmeler [28, 31, 32] mani sırasındaki yükselmelerle benzer görünmektedir. Son olarak mani dönemine karşın depresyon döneminde artmış IL-1 beta, IL-6 ile depresyon dönemine karşın mani döneminde IL-2R, IL-4 ve CRP artışının ön kanıtları vardır [31, 33, 34].

Bazı çalışmalarda ötimi dönemi ile inflamatuvar markırlar arasındaki ilişki bildirilmiştir. Mani ve depresyon bulgularına benzer şekilde, kontrollere kıyasla ötimik bipolar bireyler arasında sIL-2R'nin yükseldiği bulunmuştur [35]. Mani ve depresyon sırasında antiinflamatuvar sitokin IL-10 ile ilgili anlamlı bir bulgu bildirilmemesine karşın, bir çalışmada lityum tedavisi altında BAB'ı olan ötimik

biireylerde IL-10 düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, ötimik dönemde IL-2, -6 ve -10 düzeylerinde azalma olduğu bulunmuştur [36].

BAB ta tutarlı olarak tespit edilen biyolojik değişimlerden biri oksidatif stres hasarıdır. Uluslararası Bipolar Bozukluk Derneği'nin yakın zamanda yayınlandığı bir makalede, diğer belirteçlerin yanı sıra, BAB için potansiyel biyobelirteç olarak oksidatif stres parametreleri de belirtilmiştir [37]. BAB'ta birçok oksidatif stres belirteci araştırılmış olsa da, sonuçlar tutarlı olmamıştır; bazı çalışmalarda BAB deneklerinde DNA, RNA, proteinler ve lipitlerde oksidatif hasar tanımlanmış olmasına karşın, bazı çalışmalarda sadece bazı antioksidan enzimlerin seviyelerinin değiştiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar mitokondriyal elektron taşıma zincirinde mitokondriyal DNA mutasyonları ve protein seviyelerinin azalması gibi kanıtlarla desteklenmektedir [38]. Reaktif oksijen türleri (ROS) mitokondride meydana gelir ve süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler tarafından elimine edilir. Antioksidan aktivite ve ROS  retimi arasındaki bozukluklar dokularda oksidatif stres oluşmasına neden olur [39]. Oksidatif stres membranlarda lipit peroksidasyonuna yol açabilir, bu nedenle de sinyal iletimi, yapısal plastisite ve hücre esnekliği bozulur. Bütün bu süreçler nöral hasar meydana getirir [40, 41]. Beyin, vücuttaki oksijenin büyük bir bölümünü kullanmasından dolayı oksidatif strese karşı özellikle duyarlıdır ve beynin oksidatif stresi tolere etmeye yönelik antioksidan kapasitesi sınırlıdır [42]. Beynin oksidatif metabolizmadaki değişimlere olan duyarlılığı ve nöropsikiyatrik bozukluklarda artan sayıda nörodejeneratif değişimin saptanması, oksidatif hasarın nöropsikiyatrik hastalıkların etiyolojisinin bir parçası olduğu fikrini doğurmuştur [43, 44].

Merkaptanlar şeklinde de tanımlanabilen tiyoller, karbon atomuna bağlı birer hidrojen ve sülfür atomlarıyla sülfhidril grubuna (-SH) sahip organik bileşiklerdir [45]. Tiyoller (RSH) disülfid (RSSR) bağları ile oksidanlarla etkileşim yoluyla oksidasyon reaksiyonlarına girebilmektedir [46]. Oksidatif stres hallerinde, sistein(cys) kalıntılarının oksidasyonu, protein tiyol grupları ve düşük moleküler-k t leli tiyoller arasında geri dönüşümlü disülfid bağlarının oluşumuna yol açabilir. Bu disülfid bağları yeniden tiyol gruplarına indirgenebilir ve bu şekilde dinamik tiyol-disülfid homeostazı korunur [47]. Dinamik tiyol disülfid dengesi antioksidan

savunma, detoksifikasyon, apoptoz, enzimatik tepkimelerin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri ve hücre içi-dışı sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir [48, 49]. Bununla birlikte, dinamik tiyol disülfid homeostazı, birçok bozuklukta giderek daha fazla rol oynamaktadır. Anormal tiyol disülfid homeostazis durumunun diyabet [50], kardiyovasküler hastalık [51], kanser [52], romatoid artrit [53], kronik böbrek hastalığı [54], edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) [55], parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, friedreich ataksisi (FRDA), multipl skleroz ve amiyotrofik lateral skleroz [56-58] ve karaciğer bozukluğu [59] gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını gösteren kanıtlar artmaktadır. Bu nedenle, dinamik tiyol disülfid dengesinin belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir.

Daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda BAB'ta oksidatif stres parametrelerinin önemli oranda arttığı tespit edilmiştir. BAB şiddeti ile bu markır düzeylerinin ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Buna karşın ölçüm amacıyla daha önce kullanılan tekniklerin tümü klinikte zaman alan ve uygulaması güç yöntemlerdir. Erel ve ark.'nın yakın zamanda bulduğu bir metot ile tiyol/disülfid dengesi kanda daha basit şekilde ölçülebilmekle birlikte birçok inflamatuvar-proliferatif rahatsızlıkta araştırılmış ve tiyol/disülfid dengesindeki bozulmaların oksidan parametreler ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir [60].

Daha önce yapılan çalışmalarda glutatyon metabolizmasında önemli değişiklikler sağlayarak tedavide etkinlik sağladığı bildirilen N-asetil-sistein (NAC)'in özellikle BAB depresyon döneminde uygulandığında da etkili olabileceği bildirilmiştir [61-63].

Bu çalışmada BAB'ta tiyol/disülfid dengesini değerlendirmek, hastalığın manik, depresif, ötimik dönemleri ile sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını araştırmak ve BAB'ta erken bir prognostik belirteç olarak thiol/disülfid düzeylerinin kullanılabilirliğini tespit etmek ve tedavi alternatifleri oluşturacak çalışmalara öncülük edebilmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

BAB yükselmiş(mani-hipomani) ve/veya alçalmış(depresyon) duygudurum dönemleri ile karakterize, mani-hipomani dönemleri ile unipolar depresyondan ve döngülü özelliği ile diğer birçok hastalıktan ayırt edilebilen, manik, depresif, ötimik dönemler ile relaps ve remisyon özelliği olan kronik gidişli bir duygudurum bozukluğudur [64].

2.1. TARİHÇE

BAB, yüzyıllardır, çeşitli biçimlerde anlatılan çok eski bir hastalıktır. Yaklaşık 3.000 yıllık metinler, kötü ruhlar ifadesi ile depresif ve manyak benzeri öfkeleri tasvir etmişlerdir [65]. Antik Yunanlılar hem melankoli olarak adlandırdıkları depresyon hem de maniye tıbbi durumlar olarak kabul etmiştir. Melankoli'nin, özellikle kara safranın fazlalığında humoral bileşenlerin dengesizliğinden kaynaklandığına inanılıyordu. Hipokrat uzun süren umutsuzluk, iştahsızlık, uykusuzluk ve ajitasyon belirtilerini içerecek şekilde melankoli semptomlarını tarif etmiştir, ve bunlar halen majör depresyonu teşhis etmek için kullanılmaktadır. Maninin nedenleri ise geçmişte daha belirsizdi, ama bu durumu tanımlamakta kullanılan gündüz ve gece aşırı enerji hali, öfori, sinirlilik, grandiyözite, dürtüsel ve agresif davranışlar şeklinde modern belirtilerine benzemektedir [66].

Kapadokya'nın Aretaeus'u, mani ile melankoli arasında ilk bağlantıyı kurarak, bugün BAB olarak adlandırdığımız duruma işaret etmiştir. Ardından, mani ve melankoli arasındaki bağlantılar araştırılmaya başlanmıştır. Maninin daha ciddi bir melankolik form olduğu veya herhangi birinin diğerini tetiklediği bir sendrom olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Fransız psikiyatrist Falret, 1854'te, her iki ruh halini siklik bir durum içerisinde birleştirerek döngüsel delilik, Baillarger de neredeyse aynı zaman diliminde aynı durumu deliliğin ikili formu şeklinde tanımlamışlardır. Melankoli ve maninin altta yatan döngüsel bir hastalığın fazları olduğu bu görüş, bugün BAB hakkında nasıl düşündüğümüzün temelini oluşturmuştur. Emil Kraepelin, bu kavramı 1899'da demantia preacox olarak belirttiği ve günümüzde şizofreni olarak bilinen tanımlamasında manik-depresif

delilik olarak adlandırılan hastalığı simgesel açıklamalar ile ayırmaya çalışmıştır. Kraepelin'in tanımlamasında manik - depresif delilik büyük ölçüde iyileşmeyle ilişkiliyken, demantia preacox değildir. Manik depresif delilik kavramı birçok psikiyatrist tarafından araştırılmış olmakla birlikte 1957'de Leonhard, bipolar terimini, yalnızca tekrarlayan majör depresyona sahip olanlardan ayrı olarak mani ve depresyon şeklinde iki kutup yaşayan bireyleri tanımlamak için kullanmıştır [66]. Her ne kadar BAB'un belirtileri yüzyıllar boyunca düzeltilmiş olsa da, aslında, bu durumun çekirdek özellikleri insanlık tarihi boyunca benzer şekillerde fark edilmiştir [67].

2.2. EPİDEMİYOLOJİ ve EŞLİK EDEN BOZUKLUKLAR

BAB yaygın görülen bir hastalıktır. BAB'un özgül prevalansı, bipolar I ve II bozukluklarının birbirinden ayrı olarak değerlendirilmesi ya da bipolar spektrum bozuklukları olarak değerlendirilmeleri şeklinde uygulanan tanıma bağlıdır. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarla bipolar I bozukluğunda yaşam boyu yaygınlık oranının % 1-1,5 civarında olduğu belirtilmiştir[68-71]. Bipolar II bozukluğu için oranlar daha değişken olmakla birlikte Ulusal Komorbidite Araştırmalarında (NCS-R) % 1.1 oranında bipolar I bozukluğa benzer sonuçlar bulunmuştur [70]. İzlanda ve Asya'da %0.2 civarındaki düşük seviyeler ile Hollanda'da %2 civarında olan yüksek değerler, ülkeler ve kültürler arasında göreceli olarak tutarlı sonuçlar elde edildiğini göstermektedir [71-73].

Avrupa'da yapılan çalışmalarda da, bipolar I bozukluğu oranları, ile bipolar II bozukluğu oranları benzer şekilde, %1.3-1.8 aralığında bulunmuştur [72]. Bununla birlikte, NCS-R, eşik altı vakaların temsil edilmesi ile birlikte, % 4,5'lik bir BAB spektrum oranı bildirmiştir [70]. Avrupa'da gerçekleştirilen birkaç çalışmada bipolar spektrum bozukluğunun toplumun yaklaşık % 6'sını etkilediği belirtilerek hastalık sıklığının daha fazla olabileceği öngörülmüştür [72]. Kadın: erkek oranı bipolar I bozukluk için yaklaşık olarak eşittir, ancak bazı çalışmalarda bipolar II bozukluğun kadınlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Başlangıç yaşı erken 20 li yaşlardır. Hastalık genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlar. Küçük bir grup hastada ise 45-54 yaş arasında hastalığın başladığı bildirilmiştir [74].

Aile çalışmalarında, birinci derece akrabalarında BAB olan kişilerde genel popülasyona göre 10 katlık bir artış ile bu hastalığın görülme oranının % 12 olduğu bulunmuştur [75].

En sık görülen komorbid ruhsal bozukluklar alkol ve madde kötüye kullanımı, anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk, ADHD, kişilik bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu ve yeme bozukluklarıdır [70, 76-82].

2.3. SINIFLANDIRMA

2013 senesinde DSM- 5(*Diagnostic and Stastical Manual of Mental Disorders*) in yayınlanması ile birlikte sınıflandırmada türlü değişikliklere gidilmiştir. BAB tip I, BAB tip II, siklotimi bozukluğu ve BTA BAB şeklinde düzenlenmiş ve son hecmenin şiddetine bakılarak ağır – orta – hafif ve klinik hususiyetlerine bakılarak; psikotik özellikli(duygudurum ile uyumsuz veya uyumlu), bunaltılı, atipik özellikli, mevsimsel özellikli, karma özellikli, katatoni ile giden, peripartum başlangıç gösteren şeklinde belirleyiciler tarif edilmiştir. Manik hecmeye, öforik ruh hali, grandiyöz belirtiler, psikomotor etkinlikte artış ile uyku gereksiniminde azalma gibi belirtiler görülmektedir. Manik hecme tanısı için DSM- 5'e göre belirtilerin en az bir hafta sürmesi ve işlevselliğin ciddi düzeyde bozulması gerekmektedir. Hastaneye yatış mecburiyeti doğuran şiddetli süreye bakılmaksızın tanı konulabilir. Bipolar II tanısı; bir veya birden çok majör depresif hecmenin beraberinde en az bir hipomanik hecme bulunmasıyla belirlidir. Tanımlanmış BAB durumlarında herhangi biri için tanı kriterlerini karşılamayan durumları belirlemek amacıyla BTA BAB tanımlanmıştır [83].

2.4. BİPOLAR BOZUKLUKLAR İÇİN DSM - 5 ATAĞ ÖLÇÜTLERİ [83]

2.4.1. Bipolar I Bozukluğu

A. En az bir mani dönemi için tanı ölçütleri karşılanmıştır

B. Mani veya major depresyon dönemlerinin ortaya çıkışı şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrısız bozukluk veya tanımlanmış bir ya da tanımlanmamış diğeri iki uçlu bozukluk ile daha iyi açıklanamaz.

2.4.2. Mani Dönemi

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

B. Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte veya etkinlikte artış olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden üçü veya daha fazlası, çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli ölçüde değişiktir:

- 1- Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.
- 2- Uyku gereksiniminde azalma
- 3- Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma.
- 4- Düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı.
- 5- Dikkat dağınıklığı olduğu bildirilir veya öyle olduğu gözlenir.
- 6- Amaca yönelik etkinlikte artma veya psikomotor ajitasyon ya da amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik.
- 7- Olumsuz sonuçlanabilecek aktivitelere aşırı katılma

C. Bu bozukluk, işlevsellikte belirgin düzeyde azalmaya neden olacak seviyede veya kişinin kendisine veya diğeri kişilere bir kötülüğünün dokunmaması

için hastaneye yatırılmasını gerektirecek düzeyde ağırdır veya psikotik özellikler vardır.

D. Bu dönem, bir maddenin veya sağlık durumunun fizyolojiyle ilişkili etkilerinden bağımsızdır.

2.4.3. Major Depresyon Dönemi

A. Aynı iki haftalık dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden beşi ya da daha fazlası bulunmuştur ve önceki işlevsellik durumunda bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya çökkün duygudurum veya ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

1- Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir veya durum başkalarınca gözlenir.

2- Neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide azalma ya da bunlardan zevk almama durumu, neredeyse her gün, günün büyük bölümünde bulunur.

3- Kilo vermeye çalışmıyorken çok kilo verme veya kilo alma

4- Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme veya aşırı uyuma.

5- Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon veya yavaşlama

6- Neredeyse her gün, bitkinlik veya içsel enerji düşüklüğü.

7- Neredeyse her gün, değersizlik veya uygunsuz suçluluk duyguları

8- Neredeyse her gün, düşünmekte veya odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama

9- Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri veya kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

B. Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya veya çeşitli alanlarda işlevsellikte düşmeye neden olur.

C. Bu dönem, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilişkili etkilerinden bağımsızdır.

İki uçlu I bozukluğu, o sıradaki ya da en son dönemin türü için uygulanabilecek bütün belirleyiciler belirtilir:

- Bunaltılı sıkıntılı
- Karma özellikler gösteren
- Hızlı döngülü
- Melankoli özellikler gösteren
- Atipik özellikler gösteren
- Duygudurumla uyumlu psikoz özellikleri gösteren
- Duygudurumla uyumsuz psikoz özellikler gösteren
- Katatoni ile giden
- Peripartum başlayan
- Mevsimsel özellik gösteren

2.4.4. Bipolar Bozuklukla İlişkili Belirleyiciler

Karma özellikler gösteren: Bu belirleyici, bipolar bozuklukta, o sıradaki mani ya da depresyon dönemine uygulanabilir.

Mani dönemi, karma özellikler gösteren:

A. Mani dönemi tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıştır ve o sıradaki veya en son mani döneminin çoğu gününde aşağıdaki belirtilerden en az üçü vardır:

- 1- Belirgin disfori veya çökkün duygudurumun kişinin kendisi tarafından bildirilmesi veya başkalarınca gözlenmesi.
- 2- Neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide azalma ya da bunlardan zevk alamama..
- 3- Neredeyse her gün, psikomotor yavaşlama.
- 4- Halsizlik yorgunluk şeklinde içsel enerji düşüklüğü.
- 5- Değersizlik, aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları.
- 6- Yineleyici ölüm düşünceleri, özel eylem tasarlamaksızın yineleyici intihar düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama.

Depresyon dönemi, karma özellikler gösteren:

A: Major depresyon dönemi için tanı ölçütleri tam olarak karşılanmıştır ve o sıradaki veya en son depresyon döneminin çoğu gününde aşağıdaki mani belirtilerinden en az üçü vardır:

- 1- Kabarmış, taşkın duygudurum.
- 2- Benlik saygısında abartılı bir artış veya grandiyöz düşünceler.
- 3- Her zamankinden daha konuşkan olma veya konuşmaya tutma
- 4- Düşünce uçuşması veya düşüncelerin sanki birbirleriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine dair öznel yaşantı.
- 5- İçsel güçte veya amaca yönelik etkinlikte artış
- 6- Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere katılımda artış
- 7- Uyku gereksinimde azalma.

2.5. BİPOLAR BOZUKLUK SPEKTRUMU

Klinik değerlendirmelerde hastaların büyük çoğunluğunun tam olarak tanı alamaması durumu söz konusudur. Bu gruptaki hastalar resmi olarak başka türlü adlandırılmayan (BTA) şeklinde tanımlanmaktadır. Buna karşın bu durum semptomların zenginliği kompleksliğini gözden kaçırarak düzeyde tek bir grup oluşmasına neden olmaktadır. Bu hasta grubunda tanının, sıklıkla “bipolar spektrum bozukluğu”na ve bilhassa Akiskal gibi otörler tarafından tarif edilen birçok ilave tanımlayıcı grupla ilişkili olarak kabul görmesi söz konusu olmaktadır [84].

İki uçlu ¼ : Depresif hecmeler ile birlikte antidepresan tedaviye yanıtın hızlı sonlanması şeklinde tanımlanır.

İki uçlu ½ : Şizobipolar bozukluk şeklinde tanımlanır. Psikozun pozitif semptomları ile depresif – hipomanik – manik hecmelerden biri birlikte bulunmaktadır.

İki uçlu I½ : Depresif hecme bulunmaksızın yineleyen hipomaniler ile karakterizedir.

İki uçlu II½ : Majör depresif hecme geliştiren siklotimik hastaları tariflemektedir.

İki uçlu III : Antidepresan tedaviye bağlı manik / hipomanik hecme geliştiren grubu tanımlamaktadır.

İki uçlu III½ : Madde kullanım bozukluğu ile bağlantılı bipolar bozukluğu tanımlar.

İki uçlu IV : Önceden var olan hipertimik mizaç ile depresif dönemlerin birleşimidir.

İki uçlu V : Karma hipomani ile birlikte depresyon.

İki uçlu VI : Demans zemininde bipolarite gelişmesidir[84].

2.6. KLİNİK GİDİŞ ve SONLANIM

Ortalama başlangıç yaşı geç ergenlik dönemi iken, ortalama tanı yaşı geç yirmili yaşlardır. Tanıdaki gecikme, manik atakların genellikle duygudurum bozukluğunun bir belirtisi olarak kabul edilmemesinden kaynaklanır. Diğer taraftan, erken epizodlar daha çok depresiftir ve manik tablo ortaya çıkana kadar BAB belli değildir. Manik ataklar tipik olarak 4 ile 6 ay arasında sürer, ancak bu durum önemli ölçüde değişiklik gösterebilmektedir. Bu atakların sıklığı ve özellikleri bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Epizodlar arasındaki remisyon süresi zamanla azalma eğilimindedir.

Mani dönemleri son derece yıkıcı olabilmektedir, ancak BAB’u olan çoğu insan yaşamlarının büyük bölümünü depresyon halinde geçirmektedir. Bu durum, bozukluğun her iki biçiminde de geçerli olmakla birlikte, özellikle bipolar II için geçerlidir. BAB’u olan kişilere yüksek oranda anksiyete bozuklukları da eşlik etmektedir. İntihar riski, %10 civarında bir oran ile depresif ve karma özellikli ataklar sırasında en yüksektir. Bipolar II bozukluğu olan kişilerde intihar riski daha yüksektir [85].

Tedaviye rağmen, bipolar bozukluğu olan bireylerin % 85-95’inde duygudurum epizodları tekrarlanmaktadır. Lityum idame tedavisi, epizod sayısını ve hasta olarak geçirilen süreyi ortalama % 50 oranında azaltabilmektedir. Manik ve depresif atakların sıklığında artış olması ve bu atakların tedavisiz kalması durumunda mesleki ve sosyal işlevsellikte ciddi bir bozulma olabilmektedir [86].

BAB tanılı hastalar majör depresyon tanısı alan hastalara oranla daha kötü prognoz göstermektedir. BAB tanısı alan hastaların takriben %40-50 si ilk 2 sene içinde bir diğer manik atağı geçirebilirler. Profilaktik olarak lityum kullanımı klinik

gidiş üzerinde olumlu etkiler ortaya koysa da, hastaların muhtemelen yalnız %50-60'lık bir bölümünde semptomları kontrol etmede lityumun belirgin etkisi vardır. Dört yıl süren BAB izlem çalışmasında, erkek cinsiyet, premorbid düşük sosyoekonomik düzey, psikotik-depresif özellikler, epizodlar arası kalıntı depresif belirtiler olması ve alkol bağımlılığı, kötü prognoz kriterleri olarak bulunmuştur. İleri yaş başlangıç, manik atakların kısa süreli olması, psikiyatrik ya da tıbbi durum birlikteliğinin az olması ile intihar düşüncelerinin az olması/olmaması daha iyi prognoz kriterleri olarak tespit edilmiştir. BAB tanılı hastaların %7-10 sinde yineleme görülmezken, % 45-50 oranında birden fazla hecme, %40-45 oranında kronik hastalık durumu ortaya çıkmaktadır. Hastalar ortalama 9 manik hecme geçirmelerine karşın bu sayı 2 ila 30 arasında değişebilmektedir. 10 dan fazla hecme geçirenlerin oranı tüm hastalar içinde takriben %40'tır. Uzun izlemler sonucunda, hastaların %15'inde tam salahlık gözlemlendiği, %45'inin sık yinelemeler yaşadığı, %30'luk kesimin kısmen iyileştiği ve %10'luk dilimde ise hastalığın kronik bir hal aldığı belirtilmektedir [87].

2.7. BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİ

BAB tanılı hastalar tedavi edilirken akut epizodların tedavisi, yeni epizodların oluşumunun önlenmesi ve ötimik dönemlerde işlevsellik düzeyinin yükseltilmesi temel hedefler olarak değerlendirilebilir.

Temel olarak duygudurum düzenleyicileri ve antipsikotikler BAB tedavisinin ana hatlarını oluşturur. Tedaviye dirençli durumlarda elektrokonvülsif terapi (EKT), tiroid preparatları, omega-3 yağ asitleri ve gabapentin gibi yardımcı tedavi seçenekleri de bulunmaktadır [88].

2.7.1. Manik Epizod Tedavisi

Lityum ilk olarak 1970'lerin başlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Aslında, Efes Antik Roma hekimi Soranus, duygudurum problemleri olan hastaların bölgedeki alkali kaynaklardan su içtikleri zaman, ruhsal durumlarının iyileştiğini fark etmiştir[89]. Lityum bütün BAB formlarında duygudurum değişimlerini kontrol etmede etkili olmakla birlikte bunu kullanan hastaların yüzde 60 ila 70'inde etkili olduğunu kanıtlamıştır, ancak doğal olarak bulunan bu elementin

mani ve depresyon döngüsünü kontrol etmede neden bu kadar etkili olduğu tam olarak tespit edilememiştir [90]. Yargılama ve uyum bozukluğu olan olgular ile kendine ya da başkasına zarar verme riski taşıyan olgularda tam terapötik etkinlik için lityumun 1-4 hafta kadar kullanılması gerekmektedir. Bu durum benzodiazepinler ve/veya antipsikotikler ile sık kombinasyon gerektirebilmektedir [91]. Lityumun terapötik dozu 300 ila 1.800 mg / gün arasında değişen aralıktadır. Dar terapötik indeksi nedeniyle, hastalar için bireysel doz ayarlaması amacıyla periyodik serum seviyeleri izlenmelidir. Bildirilen terapötik serum seviyeleri 0.5 ila 1.5 mEq / L arasındadır; ancak akut fazda, 0.8 ve 1.1 mEq / L arasında olması önerilmektedir [92-94]. Valproat, BAB ile ilişkili manik atakların tedavisi için 750-1500 mg /gün dolarında FDA onaylıdır. Terapötik plazma seviyeleri 45 ila 125 mg / mL arasında değişir ve klinik yanıtla doğrusal bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Karbamazepin ile kombinasyon, valproatın serum seviyelerini azaltır. Tedavi kılavuzlarına göre, mani tedavisi için birinci sıra ajanlardan biridir ve antipsikotik ajanlarla güvenli bir şekilde kombine edilerek etkinliği artırılabilir [95, 96]. Karbamazepin 200-1600 mg/ gün şeklinde FDA onayı olan bir ilaçtır. Önerilen serum seviyesi 7-12 uq/ml aralığındadır. Karbamazepinin kendine özgü bir özelliği, CYP1A2, CYP2C9 ve CYP3A4 enzimatik sistemlerini inhibe ederek kendi metabolizmasının bir indüksiyonuna neden olabilmesidir. Bu nedenle, dikkatli doz ayarlaması gerektirir. Özellikle oral kontraseptifler, varfarin, teofilin, doksisisiklin, haloperidol, trisiklik antidepresanlar, valproat ve diğer ajanların serum seviyeleri, karbamazepin ile eşzamanlı olarak kullanıldığında azalır. [94, 97]. Bir diğer FDA onaylı ajan lamotrijinin manik epizodların önlenmesinde etkisi lityuma nazaran daha az olmasına karşın depresif hecmelerin önlemede etkisi lityumdan daha fazladır [98]. Semptomların yatışmasının ardından antipsikotik tedaviler tedricen azaltılarak bırakılır ve duygudurum dengeleyiciler ile tedavi sürdürülür. Riskin yüksek olduğu intihar düşüncelerinin varlığı, oral sıvı veya katı gıda alımının olmamasına bağlı hızla bozulan fiziksel durum, farmakoterapiye yetersiz yanıt olması, aşırı ve süregelen ajiasyon, katatoni ve gebelik durumlarının varlığında elektrokonvulzif tedavi uygulanması önerilmektedir [99]. Monoterapi kullanımı olarak akut mani/hipomani tedavisi için birinci sırada önerilen tedaviler lityum, sodyum valproat, ketiapin, asenapin, aripipirazol, risperidon, paliperidon (>6mg)dur. Birinci sıra kombinasyon

tedavileri ketiapin / aripipirazol / risperidon / asenapin + lityum/VA şeklindedir. İkinci sıra monoterapide olanzapin, karbamazepin, haloperidol, ziprasidon veya EKT, kombinasyon tedavisinde lityum+VPA veya lityum/VPA+olanzapin şeklinde önerilmektedir. Üçüncü sırada tercih edilecek tedavi monoterapide klorpromazin, klonazepam, klozapin, tekrarlayıcı transkranal manyetik stimülasyon (rTMS), tamoksifen; kombinasyon tedavisinde karbamazepin/oxkarmazepin + lityum/VA, haloperidol + lityum/VA, tamoksifen + lityum/VA şeklinde önerilmiştir. Allopurinol, gabapentin, lamotrijin, topiramet ve zonisamid tedavilerinin kullanımı ise önerilmemektedir[100].

2.7.2. Depresif Epizod Tedavisi

Lityum, antikonvülzanlar, atipik antipsikotikler ve antidepresanlar gibi ajanların tümü bipolar depresyon yönetiminde etkinlik açısından araştırılmıştır. Tüm hastalar için, farmakoterapinin bir ya da daha fazla birinci sıra ajanla başlatılması önerilmektedir. Bipolar depresyon tedavisi için önerilen birinci sıra tedavi seçenekleri ketiapin, lityum, lamotrijin ve lurasidon monoterapileri ile lurasidon+lityum/VA kombinasyon tedavisidir. Buradaki ikinci sıra tedavi seçenekleri valprat, EKT ve kariprazin monoterapisi, SSRI/buprapiyon antidepresan güçlendirme tedavileri ile olanzapin+fluoksetin kombinasyon tedavisidir. Aripipirazol, armodafinil, asenapin, karbamazepin, ekozapentaenoik asit (EPA), IV ketamin, levotiroksin, modafinil, n-asetilsistein, pramipeksol, rTMS ve SNRI / MAOI güçlendirme tedavileri ile olanzapin monoterapisi üçüncü sıra tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Önerilmeyen tedavi seçenekleri ise antidepresan monoterapisi, aripipirazol monoterapisi ve lamotrijin+folik asit kombinasyonudur [100].

2.7.3. Karma Özellikli Dönemlerin Tedavisi

Depresif semptomlar, vakaların %10 - %30'unda mani ile birlikte ortaya çıkmaktadır; karma özellikler olması, daha şiddetli ve işlevselliği bozucu bir seyrin yanı sıra daha yüksek oranda intihar riski ile de ilişkili bulunmuştur. Araştırma sonuçları bu olgularda öncelikle atipik antipsikotiklerin ve valproik asit'in, gereken durumda ise kombine edilerek kullanımını desteklemektedir. Asenapin, aripipirazol, olanzapin ve ziprasidon gibi atipik antipsikotiklerin, klasik mani ve karma özellikleri

olan manik hastalarda manik semptomların tedavisinde eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir [100].



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına 2017 Kasım ile 2018 Temmuz ayları arasında başvuran DSM- 5 ölçütlerine göre BAB tanısı almış 120 hasta ve 80 gönüllü sağlıklı aydınlatılmış onam formunu imzalamalarının ardından çalışmaya dahil edildi.

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 13.10.2017 tarih ve 192 protokol numarası ile onay alındı. Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.17.012 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen kişilerin sosyodemografik verileri tarafımızca hazırlanan sosyodemografik veri formu ile kayıt altına alınıp, psikiyatri polikliniğine başvuran ya da klinikte yatışlı bulunan DSM- 5 tanı kriterlerine uyan BAB tanılı hastalar değerlendirilmiştir.

Çalışmaya, Bipolar duygudurum bozukluğu tanılı 120 hasta dahil edildi. Çalışmada 80 gönüllü sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu yer aldı. 4 grup oluşturuldu. **Grup 1:** bipolar bozukluk depresif dönemde olan 40 hasta, **Grup 2:** bipolar bozukluk ötimik dönemde olan 40 hasta, **Grup 3:** bipolar bozukluk manik dönemde olan 40 hasta ve **Grup 4:** 80 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu).

Hastalara; Onam Formu, Sosyodemografik Veri Formu, Young-Mani Değerlendirme Ölçeği(YMRS), Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği (MADRS) ve Klinik Global İzleme Ölçeği(CGI) uygulandı.

3.2. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ

- 1- Bipolar duygudurum bozukluğu tanısı olmak,
- 2- 18-65 yaş arasında olmak
- 3-Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak
- 4-Onay verebilecek yeterlilikte olmak

5- Kişilik ya da mental durumu etkileyecek psikiyatri dışı organik ya da sistemik bir rahatsızlığı olmaması

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME (HARIÇ BIRAKILMA)

ÖLÇÜTLERİ:

- 1- 18 yaşından küçük ya da 65 yaşından büyük hastalar
- 2- Nörolojik ek hastalığı bulunan hastalar (Demans, Parkinson, SVH)
- 3- Mental retardasyonu olan hastalar
- 4- Gebe Hastalar
- 5- Romatolojik hastalığı olanlar
- 6- Ağır endokrinopatiler
- 7- Ağır kardiyak yetmezlik
- 8- Kranial veya medulla spinalis travması
- 9- Vaskülit gibi damarsal hastalıklar

3.4. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik veri formu; hastaların yaşını, cinsiyetini, medeni halleri, eğitim düzeyleri, mesleki durumları, hastaneye yatış hikayeleri, kullandıkları tedaviler, geçirilmiş hecme sayısı ve hecmelerin özellikleri ile hastalığın ortaya çıkış yaşını içermektedir. Bu veriler hastaların kendileri, yakınları ve/veya hastane tıbbi kayıtlarından faydalanılarak elde edilecektir.

3.4.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)

Hastalığın derecesi, hastanın tedaviye verdiği yanıtın ölçüsü ve tedaviye mutabakatının değerlendirilmesini sağlayan bir ölçektir. Hastalığın şiddeti ile semptomlardaki iyileşmeyi genel anlamda değerlendirmeyi sağlayan bir ölçüm şeklidir. Hastalığın şiddeti ile belirtilerdeki düzelmelerin derecesini, 1-7 arasında değişen Likert tipi bir derecelendirme üzerinde (1- normal, hasta olmayan, 2- sınırda hasta düzeyi, 3- hafif düzeyde hasta, 4- orta düzeyde hasta, 5- belirgin düzeyde hasta, 6- ileri düzeyde hasta, 7- en ileri düzeyde hasta) değerlendirecektir. Tüm yaş

gruplarında bütün psikiyatrik hastalıkların klinik araştırma maksadı ile ilerleyişini değerlendirmek hedefiyle geliştirilmiştir [101].

3.4.3. Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği(MADDÖ)

Bu ölçek 1979 senesinde depresif belirtilerin şiddetini ölçmek için majör depresyon tanılı hastalarda kullanılmak amacıyla geliştirilmiştir. Psikofarmakolojik araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Ölçek; belirgin keder, ifade edilen keder, içsel huzursuzluk, uykuda bozulma, iştahta bozulma, konsantrasyon kaybı, yorgunluk-enerji kaybı, duygulanım yetersizliği, intihar düşünceleri ve karamsar düşünceler şeklinde toplam 10 itemden oluşmakta ve 0 ile 6 arasında derecelenmektedir. Torun ve ark. 2002 senesinde bu ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmasını gerçekleştirmiştir. MADDÖ'nün Türkçe sürümünün majör depresyon için kesme puanları hafif-orta-şiddetli depresyon şeklinde sınıflandırılarak sırasıyla >9 , >29 ve >36 olacak şekilde belirlenmiştir [102].

3.4.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Manik epizod şiddetini tespit etmek için en sık uygulanan ölçeklerdendir. Young ve ark. 1978 yılında bu ölçeği geliştirmiştir. YMDÖ 11 itemden meydana gelen likert tipi ölçektir. Ölçek toplam puan aralığı 0 ile 44 arasında değişebilmektedir. Karadağ ve ark. 2002 senesinde ölçeğin türkçe geçerlilik - güvenirlik çalışmasını gerçekleştirmiştir [103].

3.5. KAN ÜRÜNLERİ, DEĞİŞKENLERİN ÖLÇÜMÜ ve HESAPLANMASI

3.5.1. Thiol/Disülfid Düzeylerinin Ölçümü

Tiyol/disülfid dinamik homeostazisi; hücrel uyarı mekanizmaları, antioksidan koruma, transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi, detoksifikasyon, apoptozis, sinyal iletim sistemleri ile enzimatik reaksiyonlarda önemli etkisi olduğu bilinen[47-49, 51, 104, 105], özellikle plazma gibi vücut sıvılarında ölçülebilen tiyoller ile disülfidlerin tersinir reaksiyonlarına ilişkin değerlendirilen biyokimyasal bir belirteçtir. Bu parametre ile ilgili yapılan çalışmalar oksidan–antioksidan

dengeinin sağlanmasında plazma tiyol/disülfid dengesinin güvenilir ve oldukça değerli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir[106-108].

Yaşamsal bir öneme sahip olan tiyol/disülfid dengesinin 1979 senesinden bu yana yalnızca bir yönü ölçülebiliyorken, Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni yöntem sayesinde her iki parametre seviyesi toplamsal ve ayrı şekilde ölçülebilmektedir[109].

Çalışmamızda serum tiyol/disülfid dinamik homeostazı Erel ve Neşelioğlu'nun[60] geliştirdiği yeni bir otomatik kolorimetrik usül ile ölçülmüştür. Buna göre ilk olarak sodyum borohidrat (NaBH_4) ile indirgenebilir ve dinamik disülfid bağları reaktif tiyollere indirgenmektedir. Ardından atık konumundaki nonreaktif NaBH_4 indirgeycisi yıkılması ve formaldehid kullanılarak uzaklaştırılması işlemleri gerçekleştirilmektedir. Son olarak da total ve nativ tiyol gruplarının 2-nitrobenzoic asit (DTNB) ile reaksiyona girmesi sağlanarak sabitlenmektedir. Analizden nativ tiyol ve 'total tiyol' miktarları elde edilmektedir, ardından bu iki değerin matematiksel farkının 2 ye bölünmesi ile "disülfid" düzeyleri hesaplanmaktadır ve bu şekilde $\mu\text{mol/L}$ birimi ile ifade edilen üç ana biyokimyasal değişken elde edilmektedir. Ardından bu değişkenler kullanılarak yapılan matematiksel hesaplamalar ile plazma örnekleminde analiz edilen üç temel parametreden eş zamanlı matematiksel hesaplama yapılarak 'Redükte Tiyol Oranı' (Nativ Tiyol/Total Tiyol), 'Okside Tiyol Oranı' (Disülfid/Total Tiyol) ve 'Tiyol Oksidasyon-Redüksiyon Oranı' (Disülfid/Nativ Tiyol) şeklinde ayrı 3 oransal değişken de türetilmektedir. Bu oransal değişkenler tiyol/disülfid dinamik dengesinde reaksiyonların hangi yöne doğru değiştii ile ilgili yorumlamada kolaylaştırıcı katkı sağlamaktadır.

Biyokimyasal hesaplamalar bittikten sonra total tiyol, nativ tiyol ve disülfid düzeyleri ile nativ tiyol/total tiyol(redükte tiyol oranı), disülfid/total tiyol(okside tiyol oranı) ve disülfid/nativ tiyol (tiyol oksidasyon/redüksiyon oranı), şeklinde 6 farklı biyokimyasal değişken elde edilmektedir. Ölçümler Cobasc501 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazı ile yapılmaktadır[60].

Tiyol / Disülfid homeostaz seviyeleri Erel ve ark. tarafından kolay ölçüm metodu olarak geliştirilen otomatize spektrofotometrik teknikle hesaplandı [60]. Bu ölçümler yapılırken Shimadzu UV-1800 spektrofotometre ve Cobas c501 otomatik analiz cihazı (Roche) ile gerçekleştirildi. Serumların çalışılması ile elde edilen Nativ Tiyol (-SH) ve disülfid (-S-S-) seviyelerinin ardından Total tiyol; -SH düzeyleri ile –SS düzeyleri toplanarak tespit edildi. Bunların neticesinde –SS/-SH, -SS + -SH/-SH, -SH/-SS + -SH oranları otomatik olarak değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hasta grubu ve kontrollerden biyokimya tüpü içerisinde minimum sekiz saat süren açlık durumu sonrası serum örneği elde edilmiş ve Merkez Laboratuvarı'na gönderilerek santrifüj edilmiş haliyle -80 derecede saklanmıştır. Ardından bu serumlarda tiyol/disülfid düzeylerinin ölçümü Erel metodu ile gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler ve değerlendirmeler ulaşılan verilere göre yapılmıştır.

3.6. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İstatiksel analiz SPSS 19.0 for Windows (SPSS, Inc.;Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), mean (ortalama), standart sapma (SS), medyan (ortanca) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uyduğu yerlerde parametrik testler (bağımsız gruplarda t testi ve ANOVA testi) ile normal dağılıma uymadığı yerlerde ise nonparametrik testler (Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUPLARIN SOSYODEMOGRAFİK BULGULARI

Ayaktan ve yatarak takip edilen 120 Bipolar duygudurum bozukluğu tanılı hasta çalışmaya alındı, 120 hastanın 40'ı depresif hecmde, 40'ı manik hecmde ve 40'ı ötimik dönemde olacak şekilde belirlendi. Toplamda dört grup oluşturuldu. Grup 1: depresif hecmde olan 40 hasta Grup 2: ötimik dönemde olan 40 hasta, Grup 3: manik hecmde olan 40 hasta ve Grup 4: kontrol grubu olarak 80 erişkin çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların aktif duygudurum dönemlerine ve sağlıklı kontrollere göre düzenlenen grupların sosyodemografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Analizimizde hastaların aktif duygudurum dönemlerine göre yapılan gruplarda yaş ortalaması, cinsiyet, vücut kitle indeksi, toplam eğitim süresi, medeni durum, sosyoekonomik düzey, çalışma durumu gibi parametreler istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte aktif duygudurum dönemlerine göre grupların sağlıklı kontrol grubu ile medeni durum, vücut kitle indeksi, sosyoekonomik durum gibi parametreler açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$) (Tablo1).

Çalışmamızda değerlendirilen grupların çalışma durumları istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde farklılık bulundu ($p<0.05$). Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te işlevsellik düzeyinin sağlıklı kontrol grubuyla (Grup 4) karşılaştırıldığında daha kötü olduğu saptandı.

Hastalar sigara kullanım özelliklerine göre değerlendirildiğinde geçmişte sigara kullanımı olup bırakmış olanlar 2(%2), halen sigara kullanımı olanlar 62(%51) ve hiç sigara kullanımı olmadığını bildirenlerin sayısı ise 56(%47)'ydi. Grup 1 de geçmişte sigara kullanımı olup bıraktığını bildirenler 1(%2,5), halen sigara kullanımına devam ettiğini bildirenler 23(%57,5) ve hiç sigara kullanımı olmadığını bildirenlerin sayısı 16(%40)'ydi. Grup 2 de geçmişte sigara kullanımı olup bıraktığını bildiren olmamıştır(%0), halen sigara kullanımına devam ettiğini

bildirenler 14(%35) ve hiç sigara kullanımı olmadığını bildirenlerin sayısı 26(%65)'ydi. Grup 3 te geçmişte sigara kullanımı olup bıraktığını bildirenler 1(%2,5), halen sigara kullanımına devam ettiğini bildirenler 25(%62,5) ve hiç sigara kullanımı olmadığını bildirenlerin sayısı 14(%35)'tü. Grup 1,2,3 arasında sigara kullanım öyküsü açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$), ancak grup 4 ile diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$).

Hastalar sosyoekonomik özelliklerine göre alt, orta ve üst şeklinde 3 ayrı kritere göre ayrılmıştır. Asgari ücrete kadar gelir düzeyi olanlar alt, kendi evinde yaşayıp biraz daha rahat bir şekilde geçinenler orta ve yüksek refah seviyesine sahip kişiler ise üst grup olacak şekilde tanımlanmıştır.

Tablo 1: Çalışmaya katılan hasta gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Toplam (n=120) ort±ss	Grup1 (n=40) ort± ss	Grup2 (n=40) ort ±ss	Grup3 (n=40) ort ±ss	Grup4 (n=40) ort ±ss	p
Yaş	32.53±10,305	33.10±9.570	30.38±9,377	30.15±10,729	34,51±10,305	0.084
Toplam Eğitim Süresi	9,22±4,206	9,00±4,734	8,80±4,014	8,82±4,273	9,74±4,009	0,659
BMI	24,587±2,988	25,425±3,091	25,712±3,872	24,302±2,623	23,497±3,311	0,007

	Toplam (120) n (%)	Grup1(40) n	Grup2 (40) n	Grup3 (40) n	Grup4 (80) N	p
Cinsiyet						
Kadın	102 (%51)	21 (%52,5)	22 (%55)	12 (%30)	47(%58,8)	0,073
Erkek	98 (%49)	19 (%47,5)	18 (%45)	28 (%70)	33(%41,2)	
Medeni Hal						
Evli	107(%53,3)	17 (%42,5)	23 (%57,5)	20 (%50,0)	54(%67,5)	0.007
Bekar	84 (%42,2)	19 (%47,5)	14 (%35,0)	20 (%50,0)	24(%30)	
Boşanmış, ayrı, dul	9 (%4,5)	4 (%10,0)	3 (%7,5)	0	2(%2,5)	
Sosyoekonomik durum						
Alt	70 (%35,0)	15	22	22	11	<0.001
Orta	127 (%63,5)	25	18	18	66	
Üst	3 (%1,5)	0	0	0	3	
Çalışma Durumu						
Çalışıyor	66 (%33)	10	11	13	32	0.024
Çalışmıyor	70 (%35)	16	20	19	15	
Emekli	8 (%4)	2	1	4	4	
Ev hanımı	56 (%28)	12	8	7	29	

Grup 1: Bipolar depresif hecme, **Grup 2:** Bipolar ötimik dönem, **Grup 3:** Bipolar manik hecme **Grup 4:** sağlıklı kontrol

4.2. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUPLARININ PSİKİYATRİK ÖZGEÇMİŞ BULGULARI

Grup 4 olarak belirtilen sağlıklı kontrol grubunun özgeçmişinde psikiyatrik herhangi bir hastalık yoktu.

Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının psikiyatrik özgeçmişlerine ait bulgular tablo 2 de gösterildi.

Gruplar ilk depresif atak yaşı açısından değerlendirildiğinde, yaş ortalaması Grup 1'deki hastalarda $23,28 \pm 8,82$, Grup 2'deki hastalarda $21,18 \pm 7,94$ ve Grup 3'deki hastalarda $21,69 \pm 7,16$ şeklinde değerlendirilmiş olup, gruplar arasında ilk depresif atak yaşı ortalaması açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Gruplar ilk manik atak yaşı açısından değerlendirildiğinde ise yaş ortalaması Grup 1'deki hastalarda $25,38 \pm 8,78$, Grup 2'deki hastalarda $22,33 \pm 7,51$ ve Grup 3'deki hastalarda $23,59 \pm 8,83$ şeklinde değerlendirilmiş olup, gruplar arasında ilk manik atak yaşı ortalaması açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Çalışmamıza dahil edilen hastalar öncelikle geçirdikleri toplam atak sayısına ardından bu atakların manik veya depresif atak şeklinde türüne göre karşılaştırıldı. Hastalar toplam atak sayısına göre değerlendirildiğinde, ortalama toplam atak sayısı Grup 1'deki hastalarda $9,43 \pm 6,94$, Grup 2'deki hastalarda $5,60 \pm 4,38$ ve Grup 3'teki hastalarda $6,87 \pm 8,54$ şeklinde sonuçlar elde edildi. Gruplar arasında toplam atak sayılarının ortalaması açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Hastalar geçirilen depresif atak sayılarının ortalamasına göre değerlendirildi. Ortalama depresif atak sayısı Grup 1'deki hastalarda $6,05 \pm 4,19$, Grup 2'deki hastalarda $2,33 \pm 2,20$ ve Grup 3'teki hastalarda $2,18 \pm 3,65$ şeklinde sonuçlar elde edilmiş olup, gruplar arasında geçirilen depresif atak sayılarının ortalamasına göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$).

Eşlik eden BAB dışındaki psikiyatrik ek tanılar açısından hasta grupları karşılaştırıldı. Grup 1 deki hastaların $13(\%32,5)$ 'ünde, Grup 2'deki hastaların $2(\%5)$ 'sinde ve Grup 3'teki hastaların $6(\%15)$ 'sında BAB tanısı dışında psikiyatrik

ek tanı vardı. Gruplar BAB dışı psikiyatrik ek tanı mevcudiyetine göre istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Hasta grupları (Grup 1, Grup 2, Grup 3) BAB aile öyküsü varlığı, geçirilen manik atak sayılarının ve toplam hastaneye yatış sayılarının ortalaması gibi parametrelere göre istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 2: Çalışmaya katılan hasta gruplarının psikiyatrik özgeçmişleri

	Grup1(40) n	Grup2 (40) n	Grup3 (40) n	p
BAB Aile Öyküsü				
Var	13	14	14	0.964
Yok	27	26	26	
BAB Dışı Psikiyatrik Ektamı				
Var	13	2	6	0,014
Yok	27	38	34	
	Grup1 (n=40) ort± ss	Grup2 (n=40) ort± ss	Grup3 (n=40) ort± ss	p
İlk Depresif				
Atak Yaşı	23,28±8,82	21,18±7,94	21,69±7,16	0,283
İlk Manik				
Atak Yaşı	25,38±8,78	22,33±7,51	23,59±8,83	0,099
Geçirilen Toplam				
Atak Sayısı	9,43±6,94	5,60±4,38	6,87±8,54	0,002
Geçirilen Depresif				
Atak Sayısı	6,05±4,19	2,33±2,20	2,18±3,65	<0,001
Geçirilen Manik				
Atak Sayısı	3,38±4,00	2,59±3,00	4,69±6,03	0,210
Hastaneye				
Yatış sayısı	2,75±2,79	1,75±1,00	2,95±3,47	0,063

Grup 1: Bipolar depresif hecme, **Grup 2:** Bipolar ötimik dönem, **Grup 3:** Bipolar manik hecme

4.3. HASTA GRUPLARININ KULLANDIĞI İLAÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamıza dahil edilen 120 hasta gruplarının son kullandığı tedaviler karşılaştırıldığında, Grup 1’de herhangi bir tedavi kullanımı olmayan 2(%5), yalnız antipsikotik(AP) kullanımı olan 4(%10), lityum veya diğer duygudurum dengeleyicilerinden(DDD) birini ya da birden fazlasını şeklinde sadece DDD kullanan 3(%7,5), AP + DDD şeklinde kombinasyon tedavisi kullananlar 27(%67,5) ve AP + DDD + antidepresan(AD) şeklinde kombinasyon kullanımı olanların sayısı 3(%7,5)’tü. Grup 2’de herhangi bir tedavi kullanımı olmayan 1(%2,5), yalnız AP kullanımı olan 6(%15), lityum veya diğer DDD’lerden birini ya da birden fazlasını şeklinde sadece DDD kullanan 4(%10), AP + DDD şeklinde kombinasyon tedavisi kullananlar 28(%70) ve AP + DDD + AD şeklinde kombinasyon tedavisi kullanımı olanların sayısı 1(%2,5)’di. Grup 3’te herhangi bir tedavi kullanımı olmayan 4(%10), yalnız AP kullanımı olan 6(%15), AP + DDD şeklinde kombinasyon tedavisi kullananlar 30(%75)’du ve Grup 3’te lityum veya diğer DDD’lerden birini ya da birden fazlasını şeklinde sadece DDD kullanıcısı veya AP + DDD + AD şeklinde kombinasyon tedavisi kullanımı olanların sayısı 0(%0)’dı.

Gruplar kullanmakta oldukları son tedaviler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 3: Çalışmaya katılan hasta gruplarının tedavi özellikleri

	Grup1(40) n	Grup2 (40) n	Grup3 (40) n	p
Kullandığı Son İlaçlar				
Yok	2 (5,0)	1 (2,5)	4 (10,0)	0,175
Yalnız AP	4 (10,0)	6 (15,0)	6 (15,0)	
Yalnız DDD(Li ve diğ)	3 (7,5)	4 (10,0)	0 (0,0)	
AP+DDD	27 (67,5)	28 (70,0)	30 (75,0)	
AP+DDD+AD	4 (10,0)	1 (2,5)	0 (0,0)	

Grup 1: Bipolar depresif hecme, **Grup 2:** Bipolar ötimik dönem, **Grup 3:** Bipolar manik hecme

4.4. ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUPLARININ ÖLÇEK PUAN ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta gruplarının ölçek puanlarının ortalamaları Tablo 4'te gösterildi. Hasta grupları arasında YMDÖ toplam puanının ortalaması, MDRS toplam puanının ortalaması, KGİ-S toplam puanlarının ortalaması ile SYYÖ-İş, sosyal, aile alt bileşenlerinin puanlarının ortalamaları istatistiksel açıdan karşılaştırıldığından anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

YMDÖ açısından incelendiğinde, Grup 1 depresif hecme grubu hastalarında YMDÖ puanlarının toplamının ortalaması $5,08\pm5,493$, Grup 2 ötimik dönem hastalarında $1,60\pm1,336$ ve Grup 3 manik hecme grubu hastalarında $36,53\pm8,933$ olarak hesaplandı. Beklendiği üzere Grup 1(depresif hecme) ve Grup 2(ötimik dönem) hastalarında, Grup 3(manik hecme)'teki hastalara göre YMDÖ toplam puan ortalamaları daha düşük saptandı. Grup 3'teki hastalar YMDÖ toplam puanlarının ortalaması açısından Grup 1 ve Grup 2'deki hastalarla ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 YMDÖ ölçek alt puanlarını değerlendirmek üzere yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, iritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı saldırgan davranış, dış görünüm ve iç görü puanlarının ortalaması açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Grupların YMDÖ ölçek alt puan ortalamalarına göre Grup 3'ün Grup 1 ve Grup 2 ile ikili karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). YMDÖ ölçek alt puan ortalamaları açısından Grup 1 ve Grup 2 nin ikili karşılaştırmasında yükselmiş duygudurum, iritabilite, düşünce içeriği, yıkıcı saldırgan davranış, dış görünüm ve iç görü özelliklerine göre istatistiksel olarak karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$), ancak geriye kalan YMDÖ ölçek alt puanları açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). YMDÖ ölçek alt puanlarına ait veriler tablo 4a da gösterildi.

Gruplar arasında MADDÖ puanları; Grup 1'deki depresif hecmedeki hastalarda $33,70\pm7,119$, Grup 2'deki ötimik dönem hastalarında $1,55\pm1,218$ ve Grup 3'teki manik hecmedeki hastalarda $4,18\pm6,151$ olarak hesaplandı. Grup 2(ötimik dönem) ve Grup 3(manik hecme) hastalarında, Grup 1(depresif hecme)'teki hastalara

göre MADDÖ toplam puan ortalamaları daha düşük saptandı. Grup 1'deki hastalar MADDÖ toplam puanlarının ortalaması açısından Grup 2 ve Grup 3'teki hastalarla ikili olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 MADDÖ ölçek alt puanlarını değerlendirmek üzere görünen keder, ifade edilen keder, içsel gerginlik, uykuda azalma, iştah azalması, dikkatte azalma, bitkinlik-yorgunluk, hissedememe, kötümser düşünce ve intihar düşüncesi şeklinde her bir ölçek alt puanının ortalaması açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). MADDÖ ölçek alt puan ortalamalarına göre Grup 1'in Grup 2 ve Grup 3 ile ikili karşılaştırmasında tüm ölçek alt puan ortalamalarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Grup 2 ve Grup 3 ün MADDÖ ölçek alt puan ortalamaları açısından ikili karşılaştırmasında ifade edilen keder, iştah azalması, dikkatte azalma, bitkinlik yorgunluk, hissedememe ve intihar düşüncesi alt ölçek puanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$), ancak geriye kalan MADDÖ ölçek alt puanları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). MADDÖ ölçek alt puanlarına ait veriler tablo 4b de gösterildi.

Hasta grupları KGİ-S hastalık şiddeti puanlarına göre incelendiğinde Grup 1'deki depresif hecme hastalarında $5,50\pm0,60$, Grup 2'deki ötimik dönem hastalarında $4,80\pm1,02$, Grup 3'teki manik hecme hastalarında $5,73\pm0,55$ olarak hesaplanmıştır. Gruplar ikili olarak birbirleriyle karşılaştırıldığında Grup 1 ve Grup 3 arasında KGİ-S toplam puan ortalamaları açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmazken, hem Grup 1'deki hem de Grup 3'teki hastalar Grup 2'deki hastalar ile yine KGİ-S toplam puan ortalamaları açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

Tablo 4: Çalışmaya katılan hasta gruplarının ölçek ortalama puanları

ÖLÇEKLER	Grup1 (n=40) ort±ss	Grup2 (n=40) ort ±ss	Grup3 (n=40) ort ±ss	ANOVA P
YMDÖ	5,08±5,493	1,60±1,336	36,53±8,933	<0.001
MADDÖ	33,70±7,119	1,55±1,218	4,18±6,151	<0.001
KGİ-SİDDET	5,50±0.60	4,80±1,02	5,73±0,550	<0.001

Grup 1: Bipolar depresif hecme, **Grup 2:** Bipolar ötimik dönem, **Grup 3:** Bipolar manik hecme

YMDÖ: Young Mani Değerlendirme Ölçeği **MADDÖ:** Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği

KGİ: Klinik Global İzlem-Hastalığın Şiddeti

Tablo 4a: Çalışmaya katılan hasta gruplarının YMDÖ alt ölçek ortalama puanları

ORTALAMA ÖLÇEK PUANLARI	Grup1 (n=40) ort±ss	Grup2 (n=40) ort ±ss	Grup3 (n=40) ort ±ss	ANOVA P
YMDÖ YÜKSELMİŞ DUYGUDURUM	0,10±0,38	0,28±0,45	3,03±0,77	<0.001
YMDÖ HAREKET ENERJİ ARTIŞI	0,13±0,56	0,20±0,41	3,08±0,62	<0.001
YMDÖ CİNSEL İLGİ	0,28±0,64	0,15±0,36	2,08±0,69	<0.001
YMDÖ UYKU	0,63±1,06	0,20±0,52	3,25±0,71	<0.001
YMDÖ İRRİTABİLİTE	1,80±1,34	0,45±0,85	4,90±1,40	<0.001
YMDÖ KONUŞMA HIZI VE MİKTARI	0,20±0,76	0,10±0,44	4,45±1,72	<0.001
YMDÖ DÜŞÜNCE YAPI BOZUKLUĞU	0,23±0,48	0,13±0,46	1,93±0,69	<0.001
YMDÖ DÜŞÜNCE İÇERİĞİ	0,35±1,35	0,00±0,00	5,50±2,51	<0.001
YMDÖ YIKICI SALDIRGAN DAVRANIŞ	0,25±0,67	0,00±0,00	3,20±1,62	<0.001
YMDÖ DIŞ GÖRÜNÜM	0,83±0,55	0,08±0,27	1,75±0,71	<0.001
YMDÖ İÇGÖRÜ	0,30±0,79	0,03±0,16	3,38±0,93	<0.001

Grup 1: Bipolar depresif hecme, **Grup 2:** Bipolar ötimik dönem, **Grup 3:** Bipolar manik hecme

YMDÖ: Young Mani Değerlendirme Ölçeği

Tablo 4b: Çalışmaya katılan hasta gruplarının MADDÖ alt ölçek ortalama puanları

ORTALAMA ÖLÇEK PUANLARI	Grup1 (n=40) ort±ss	Grup2 (n=40) ort ±ss	Grup3 (n=40) ort ±ss	ANOVA P
MADDÖ GÖRÜNEN KEDER	4,15±0,74	0,05±0,32	0,25±0,78	<0.001
MADDÖ İFADE EDİLEN KEDER	4,05±1,09	0,03±0,16	0,43±1,11	<0.001
MADDÖ İÇSEL GERGİNLİK	2,85±0,89	0,33±0,73	0,45±1,09	<0.001
MADDÖ UYKUDA AZALMA	3,78±1,17	0,10±0,38	0,33±1,12	<0.001
MADDÖ İŞTAH AZALMASI	3,08±1,05	0,05±0,32	0,48±0,93	<0.001
MADDÖ DİKKATTE AZALMA	3,33±1,07	0,35±0,62	1,35±1,29	<0.001
MADDÖ BİTKİNLİK YORGUNLUK	3,43±0,96	0,65±0,80	0,10±0,44	<0.001
MADDÖ HİSSEDEMEME	3,33±0,97	0,00±0,00	0,28±0,75	<0.001
MADDÖ KÖTÜMSER DÜŞÜNCE	2,83±1,04	0,00±0,00	0,18±0,64	<0.001
MADDÖ İNTİHAR DÜŞÜNCESİ	2,90±1,15	0,00±0,00	0,35±0,89	<0.001

Grup 1: Bipolar depresif hecme, **Grup 2:** Bipolar ötimik dönem, **Grup 3:** Bipolar manik hecme
MADDÖ: Montgomery - Asberg Depresyon Ölçeği

4.5. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUPLARIN SERUM T_TİYOL, N_TİYOL, DİNAMİK DİSÜLFİD, N_TİYOL/T_TİYOL, DİSÜLFİD/ T_TİYOL VE DİSÜLFİD/ N_TİYOL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Grup 1(depresif hecme), Grup 2(ötimik dönem), Grup 3(manik hecme) ve Grup 4(sağlıklı kontrol) hastalarının T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol / T_Tiyol, Disülfid/ T_Tiyol ve Disülfid / N_Tiyol değerlerinin karşılaştırılması Tablo

5' te verilmiştir. Grup 1, Grup 2 ve Grup3'te T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid değerlerinin Grup 4(sağlıklı kontrol)'e göre daha düşük olduğu gözlenmiş olup gruplar istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). Dört grup N_Tiyol / T_Tiyol, Disülfid/ T_Tiyol ve Disülfid / N_Tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). BAB tanılı hastalar duygudurum dönemlerine göre depresif hecme, ötimik dönem ve manik hecme gruplarına ayrıldığında da hastaların antioksidan düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü. Hasta gruplar içerisinde tiyol disülfid homeostazis parametreleri cinsiyet özellikleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup1, Grup2 ve Grup3 te anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 5: Çalışmaya katılan grupların T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol / T_Tiyol, Disülfid/ T_Tiyol ve Disülfid/ N_Tiyol değerlerinin karşılaştırılması

	Toplam(n=200) ort±ss	Grup1(n=40) ort±ss	Grup2(n=40) ort±ss	Grup3(n=40) ort +ss	Grup4(n=80) ort +ss	p
N_THIOL	136,35±24,03	130,15±26,45	131,60±18,14	130,74±28,95	144,64±22,97	0,007
T_THIOL	245,57±36,28	232,99±42,58	236,73±31,25	235,03±46,89	261,56±30,01	<0,001
DINAMIC DISULFID	54,61±8,68	51,42±10,41	52,57±7,76	52,15±10,26	58,46±7,47	<0,001
N_THIOL / T_THIOL	0,55±0,04	0,56±0,05	0,56±0,03	0,55±0,03	0,55±0,05	0,797
DISULFID / T_THIOL	0,22±0,02	0,22±0,02	0,22±0,01	0,22±0,02	0,22±0,02	0,797
DISULFID / N_THIOL	0,40±0,05	0,40±0,07	0,40±0,04	0,40±0,05	0,41±0,08	0,797

Grup 1: Bipolar depresif hecme, **Grup 2:** Bipolar ötimik dönem, **Grup 3:** Bipolar manik hecme Grup 4: sağlıklı kontrol

4.6. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUP 1 ile GRUP 4 HASTA GRUPLARININ T_TİYOL, N_TİYOL, DİNAMİK DİSÜLFİD, N_TİYOL/T_TİYOL, DİSÜLFİD / T_TİYOL VE DİSÜLFİD / N_TİYOL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 6'da depresif hecmede olan Grup1'deki hastalarda, sağlıklı kontrol Grup 4'e göre T_Tiyol, N_Tiyol ve Dinamik Disülfid düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiş olup iki grup istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı

farklılık saptandı ($p<0,05$). İki grupta N_Tiyol / T_Tiyol, Disülfid / T_Tiyol ve Disülfid / N_Tiyol oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 6: Çalışmaya katılan Grup 1 ve Grup 4'ün T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol / T_Tiyol, Disülfid / T_Tiyol ve Disülfid / N_Tiyol değerlerinin karşılaştırılması

	Grup1(n=40) ort±ss	Grup4(n=80) ort ±ss	P
N_THIOL	130,15±26,45	144,64±22,97	0,002*
T_THIOL	232,99±42,58	261,56±30,01	0,001*
DINAMIC DISULFID	51,42±10,41	58,46±7,47	<0,001*
N_THIOL / T_THIOL	0,56±0,05	0,55±0,05	0,508**
DISULFID / T_THIOL	0,22±0,02	0,22±0,02	0,508**
DISULFID / N_THIOL	0,40±0,07	0,41±0,08	0,508**

Grup 1: Bipolar depresif hecme, Grup 4: sağlıklı kontrol

4.7. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUP 2 ile GRUP 4 HASTA GRUPLARININ T_TİYOL, N_TİYOL, DİNAMİK DİSÜLFİD, N_TİYOL/T_TİYOL, DİSÜLFİD / T_TİYOL VE DİSÜLFİD / N_TİYOL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 7'de Ötimik dönemde olan Grup2'deki hastalarda, sağlıklı kontrol Grup 4'e göre T_Tiyol, N_Tiyol ve Dinamik Disülfid düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiş olup iki grup istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). İki grupta N_Tiyol / T_Tiyol, Disülfid / T_Tiyol ve Disülfid / N_Tiyol oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 7: Çalışmaya katılan Grup 2 ve Grup 4'ün T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol/T_Tiyol, Disülfid/ T_Tiyol ve Disülfid/ N_Tiyol değerlerinin karşılaştırılması

	Grup2(n=40) ort±ss	Grup4(n=80) ort ±ss	P
N_THIOL	131,60±18,14	144,64±22,97	0,002
T_THIOL	236,73±31,25	261,56±30,01	<0,001
DINAMIC DISULFID	52,57±7,76	58,46±7,47	<0,001
N_THIOL / T_THIOL	0,56±0,03	0,55±0,05	0,413
DISULFID / T_THIOL	0,22±0,01	0,22±0,02	0,413
DISULFID/N_THIOL	0,40±0,04	0,41±0,08	0,413

Grup 2: Bipolar ötimik dönem, Grup 4: sağlıklı kontrol

4.8. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUP 3 İLE GRUP 4 HASTA GRUPLARININ T_TİYOL, N_TİYOL, DİNAMİK DİSÜLFİD, N_TİYOL/T_TİYOL, DİSÜLFİD / T_TİYOL VE DİSÜLFİD / N_TİYOL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 8’de manik hecmeye olan Grup 3’teki hastalarda, sağlıklı kontrol Grup 4’e göre T_Tiyol, N_Tiyol ve Dinamik Disülfid düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiş olup iki grup istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). İki grupta N_Tiyol / T_Tiyol, Disülfid / T_Tiyol ve Disülfid / N_Tiyol oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 8: Çalışmaya katılan Grup 3 ve Grup 4'ün T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol/T_Tiyol, Disülfid/ T_Tiyol ve Disülfid/ N_Tiyol değerlerinin karşılaştırılması

	Grup3(n=40) ort +ss	Grup4(n=80) ort +ss	P
N_THIOL	130,74±28,95	144,64±22,97	0,005
T_THIOL	235,03±46,89	261,56±30,01	0,009
DINAMIC DISULFID	52,15±10,26	58,46±7,47	0,001
N_THIOL / T_THIOL	0,55±0,03	0,55±0,05	0,473
DISULFID / T_THIOL	0,22±0,02	0,22±0,02	0,473
DISULFID / N_THIOL	0,40±0,05	0,41±0,08	0,473

Grup 3: Bipolar manik hecme Grup 4: sağlıklı kontrol

4.9. ÇALIŞMAYA KATILAN GRUP 1, GRUP 2 ve GRUP 3 HASTA GRUPLARININ T_TİYOL, N_TİYOL, DİNAMİK DİSÜLFİD, N_TİYOL/T_TİYOL, DİSÜLFİD / T_TİYOL VE DİSÜLFİD / N_TİYOL DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 9'de BAB grubundaki hastaların duygudurum dönemlerine göre Grup 1 (depresif hecme), Grup 2(ötimik dönem) ve Grup 3(manik hecme) şeklinde gruplara ayrılmasıyla bu gruplar arasında T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol/T_Tiyol, Disülfid / T_Tiyol ve Disülfid / N_Tiyol düzeylerinin karşılaştırması gösterilmiştir. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 'te T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol/T_Tiyol, Disülfid / T_Tiyol ve Disülfid / N_Tiyol düzeyleri istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 9: Çalışmaya katılan hasta grubu Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol/T_Tiyol, Disülfid/ T_Tiyol ve Disülfid/ N_Tiyol değerlerinin karşılaştırılması

	Grup1(n=40) ort±ss	Grup2(n=40) ort±ss	Grup3(n=40) ort ±ss	p
N_THIOL	130,15±26,45	131,60±18,14	130,74±28,95	0,967
T_THIOL	232,99±42,58	236,73±31,25	235,03±46,89	0,947
DINAMIC DISULFID	51,42±10,41	52,57±7,76	52,15±10,26	0,864
N_THIOL / T_THIOL	0,56±0,05	0,56±0,03	0,55±0,03	0,905
DISULFID / T_THIOL	0,22±0,02	0,22±0,01	0,22±0,02	0,905
DISULFID / N_THIOL	0,40±0,07	0,40±0,04	0,40±0,05	0,905

Grup 1: Bipolar depresif hecme, Grup 2: Bipolar ötimik dönem, Grup 3: Bipolar manik hecme

4.10. HASTA ve KONTROL GRUPLARININ T_TİYOL, N_TİYOL, DİNAMİK DİSÜLFİD, N_TİYOL/T_TİYOL, DİSÜLFİD / T_TİYOL VE DİSÜLFİD / N_TİYOL DEĞERLERİ İLE KLİNİK ÖLÇEKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Grupların T_Tiyol, N_Tiyol, Dinamik Disülfid, N_Tiyol/T_Tiyol, Disülfid / T_Tiyol ve Disülfid / N_Tiyol değerleri ile klinik ölçek puanları arasında yapılan karşılaştırmalar Tablo 11a ve 11b'de gösterildi. Nativ tiyol, total tiyol ve dinamik disülfid düzeyleri ile YMDÖ toplam puanları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Total tiyol ve dinamik disülfid düzeyleri ile MADDÖ ölçek puan ortalamaları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Nativ tiyol ile dinamik disülfid düzeylerinin karşılaştırmasında depresif, ötimi ve mani gruplarının tümünde anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$, $r_1:0,618$, $r_2:0,722$, $r_3:0,792$). KGI-şiddet alt ölçek puan ortalamaları ile kan parametreleri arasında negatif korelasyon saptandı.

Tablo 10a: Kan parametreleriyle klinik ölçekler arasındaki ilişki

ORTALAMA ÖLÇEK PUANLARI	N_Tiyol		T_Tiyol		Dinamik Disülfid	
	p	r	p	r	p	r
YMDÖ TOPLAM	0,046	-,142	0,014	-,173	0,015	-,172
MADDÖ TOPLAM	0,083	-,123	0,030	-,153	0,027	-,156
KGİ-SİDDET	0,748	-,030	0,736	-,031	0,764	-,028

*:p<0,05 r=Pearson korelasyon katsayısı

YMDÖ: Young Mani Değerlendirme Ölçeği MADDÖ: Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği

KGİ: Klinik Global İzlem-Hastalığın Şiddeti

Tablo 10b: Kan parametreleriyle klinik ölçekler arasındaki ilişki

ORTALAMA ÖLÇEK PUANLARI	N_Tiyol / T_Tiyol		Disülfid / T_Tiyol		Disülfid / N_Tiyol	
	p	r	p	r	p	r
YMDÖ TOPLAM	0,839	0,014	0,839	-,014	0,652	-,032
MADDÖ TOPLAM	0,713	0,026	0,713	-,026	0,727	-,025
KGİ-SİDDET	0,960	-,005	0,960	-,005	0,761	0,024

*:p<0,05 r=Pearson korelasyon katsayısı

YMDÖ: Young Mani Değerlendirme Ölçeği KGİ: Klinik Global İzlem-Hastalığın Şiddeti

MADDÖ: Montgomery ve Asberg Depresyon Ölçeği

4.11. HASTA GRUBUNUN PSİKİYATRİK ÖZGEÇMİŞ BULGULARI İLE KAN PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hasta grubunun psikiyatrik özgeçmiş bulguları ile kan parametreleri arasındaki ilişki Tablo 12’de gösterildi. İlk depresif atak yaşı, ilk manik atak yaşı, geçirilmiş manik atak sayısı, geçirilmiş toplam atak sayıları ve hastane yatış sayıları ile nativ tiyol, total tiyol ve dinamik disülfid düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Tablo 12: Hasta grubunun psikiyatrik özgeçmiş bulguları ile kan parametreleri arasındaki ilişki

	N_Tiyol		T_Tiyol		Dinamik Disülfid	
	p	r	p	r	p	r
İlk Depresif Atak Yaşı	0,009	-,263	0,004	-,291	0,005	-,280
İlk Manik Atak Yaşı	0,003	-,272	0,002	-,281	0,007	-,245
Geçirilen Toplam Atak Sayısı	0,015	-,222	0,023	-,209	0,091	-,155
Geçirilen Manik Atak Sayısı	0,012	-,230	0,026	-,203	0,145	-,134
Hastaneye Yatış sayısı	0,025	-,205	0,004	-,261	0,001	-,290
*:p<0,05 r=Pearson korelasyon katsayısı						

5. TARTIŞMA

5.1. OKSİDATİF MEKANİZMALAR

5.1.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Vücutta meydana gelen temel serbest radikaller ROS(reaktif oksijen radikalleri) ve RNS (nonreaktif oksijen radikalleri)'dir. Vücuda alınan oksijenin yaklaşık %5'i reaktif oksijen türlerine dönüştürülmektedir [110] Aerobik hücrelerin metabolizması esnasında hücreler tarafından tüketilen moleküler oksijenin büyük bölümü, sitokrom oksidaz enzimi aracılığı ile mitokondride suya indirgenir. Bununla birlikte, oksijen, kısmen azaldığında proteinler, karbonhidratlar, lipitler ve DNA gibi çeşitli biyomoleküller ile kolayca tepkimeye girebilecek şekilde aktifleşir [111, 112]. İnsan vücudundaki ana ROS kaynağı, mitokondrideki oksidatif fosforilasyon süreçleri ile birlikte daha az miktarda ksantin oksidaz (XO), NADPH oksidazlar ve sitokromlar P450 (CYP'ler) gibi enzimlerin aktiviteleri ve hava kirliliği, ultraviyole ışığa ile toksikasyon durumları gibi çevresel faktörlerdir[113, 114]. Reaktif oksijen türlerinin en çok bilinenleri süperoksit radikali ($O_2^{\bullet}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($OH^{\bullet}$)'dir. ROS ve NO(nitrik oksit) arasında meydana gelen reaksiyonlar, hücre yapıları ve enzimler için potansiyel olarak tehlikeli olan nitrojen türlerinin (örn., Peroksinitrit, nitroksil anyonu (NO^-), nitrosonyum katyonu (NO^+)) üretilmesine neden olmaktadır [115, 116].

5.1.2. Antioksidanlar

Antioksidan savunma mekanizmaları, serbest radikalleri ortamdan uzaklaştırarak hücreleri korur. Bu sistem, enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar şeklinde farklı fonksiyonel komponentlerden oluşur. Enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon S transferaz (GST)'ı içerirken, enzimatik olmayan antioksidanlar, indirgenmiş glutatyon (GSH), C vitamini (askorbik asit), E vitamini (a tokoferol), N-asetil-sistein (NAC), ürik asit, karotenoidler, flavanoidler, ubiquinol vb. ürünleri içerir. ROS genellikle hücreler için yıkıcı etkileri olan moleküller olarak bilinse de fagositlerin NADPH'ya bağlı mekanizma ile

bakterilere karşı hücreyi koruması, sit p 450 bağımlı detoksifikasyon ve apoptoz gibi reaksiyonlar açısından önemli bir role sahip olduğu da gösterilmiştir [112].

5.1.3. Total Oksidan-Antioksidan Kapasite (TAS-TOS)

Farklı antioksidanların serum (veya plazma) konsantrasyonları laboratuvarda ayrı ayrı ölçülebilir, ancak ölçümler zaman alıcı, yorucu, maliyetli olmakla birlikte karmaşık teknikler gerektirmektedir. Antioksidan etkilerinin katkı sağladığı bilinmesine karşın farklı antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığından toplam antioksidan kapasitesi ölçülür ve buna total antioksidan kapasite (TAC)[117], total antioksidan durum (TAS)[118] veya total antioksidan aktivite (TAA) [119] denir.

Farklı oksidanların da serum (veya plazma) konsantrasyonları laboratuvarda ayrı ayrı ölçülebilir, ancak ölçümler zaman alıcı, yorucu, maliyetli olmakla birlikte karmaşık teknikler gerektirmektedir [120]. Oksidan moleküllerin metabolizmadaki etkisi bilindiğinden ancak farklı oksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığından toplam oksidan kapasitesi(TOS) ölçülür ve serum oksidasyon aktivitesi (SOA)[121] şeklinde adlandırılabilir. Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği kolay kullanılabilir bir yöntemle TAS ve TOS ölçümleri rahatlıkla yapılabilir [122, 123]. TOS değerleri ile TAS değerlerinin elde edilmesi ve birimlerin $\mu\text{mol/L}$ 'ye çevrilmesinin ardından bunların oranlanması ile oksidatif stres indeksi hesaplanır [124] ve genel kullanım alanı olarak hastalıklarda oksidan-antioksidan dengenin incelenmesinde bu orandan faydalanılmaktadır.

5.1.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, antioksidanlar ile pro-oksidan süreçler arasındaki kalıcı dengesizlik olarak tanımlanmaktadır. Bu durum, serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimiyle sonuçlanmaktadır [125]. Düşük seviyelerde ve fizyolojik konsantrasyonlarda ROS sinyal molekülü olarak işlev görebilir, immünolojik yanıtta ve çeşitli hücre içi (ör:mitoz) aktivitelerin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bununla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda reaktif oksijen türleri, proteinler (enzimler, reseptörler vb.), lipitler ve DNA dahil olmak üzere hücre

bileşenlerinin zarar görmesine neden olur ve bu da sonuç olarak apopitoza ve hücre ölümüne yol açabilmektedir [126-129]

5.1.5. Psikiyatri Dışı Hastalıklarda Total Oksidan-Antioksidan Kapasite

Oksidan antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlik sonucunda temel hücresel faaliyetlerde bozulmaların gösterilmesi hastalıkların etyopatogenezinde bu mekanizmaların araştırılmasına olan ilgiyi arttırmıştır. Oksidan ve antioksidan seviyelerin kolay ölçülebilir periferik biyobelirteç haline gelmesiyle bu alandaki çalışmaların sayısı hızla artmıştır. Yapılan çalışmalarda diyabet[130], hipertiroidi[131] gibi endokrinolojik, koroner arter hastalığı[132], ateroskleroz[133] gibi kardiyovasküler, romatoid artrit[134], fibromiyalji[135] gibi romatolojik, psöriazis[136] gibi dermatolojik ve parkinson [137], epilepsi[138], multiple skleroz[139] gibi nörodejeneratif hastalıkların etyopatogenezinde oksidan antioksidan sistemler arasındaki dengesizliklerin rol oynadığını gösteren anlamlı kanıtlar elde edilmiştir.

5.1.6. Psikiyatrik Hastalıklarda Total Oksidan-Antioksidan Kapasite

Psikiyatrik bozuklukların etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır; bu durum, tanı konulması aşamasında güçlükler ile psikiyatride sendromik nozolojinin devam eden hakimiyetini kısmen de olsa açıklayabilir. Altta yatan etyolojik faktörlerin çok fazla olması ve bunlar arasındaki karmaşık etkileşimler bu faktörlerin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Bu bağlamda, temel patofizyolojik yolların ve bunların etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması, genel olarak uygulanabilir bir kavramsal çerçeve ve ilerisi için terapötik müdahale araçları sağlayabilir. Nörokimya, psikonöroendokrinoloji ve psikonöroimmunoloji gibi biyomedikal alanlar bu bakımdan önemli katkılar sağlar ve nörokimya özellikle mevcut biyolojik tedavilerin çoğunu yönlendirmek açısından önemli bilgiler sunar. Benzer bir şekilde, oksidasyon biyolojisi, umut verici bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmakta ve diğer tıp alanlarında aktif olarak takip edilmektedir [140-142].

Oksidatif stres mekanizmaları, psikiyatrik bozuklukların patogenezinde rol oynamaktadır. Bu hipotez, beynin çeşitli nedenlerle oksidatif hasara karşı özellikle

savunmasız olduğu düşünüldüğünden teorik olarak daha fazla ilgi çekmektedir. Bunların arasında nispeten diğer dokulara oranla yüksek oksijen kullanımı ve dolayısıyla daha fazla serbest radikal yan ürünlerin üretimi, antioksidan savunmaların kısıtlılığı, oksidasyon için hazır substratlar sağlayan lipid bakımından zengin yapısı, demir ve bakır gibi redoks-katalitik metallerin bazı nörotransmitterleri azaltma potansiyeli sayılabilir [126, 143] Ek olarak, beyin ayrıca, salgılanan eksitator aminlerin (esas olarak glutamat), demir ve aktif inflamatuvar süreçlerin[126] nörotoksik etkilerine de duyarlıdır. Beyne özgün oksidatif savunmalardaki yetersizlik, birçok psikiyatrik sendromla ilişkili nörodejeneratif değişikliklere yönelik artan kanıtlarla birlikte, oksidatif hasarın nöropsikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde önemli bir rolü olduğu fikrinin ortaya çıkmasını sağlamıştır [43, 44].

Bipolar dışı psikiyatrik hastalıklarda yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde şizofreni[144] gibi psikotik bozuklukların yanı sıra, yaygın anksiyete bozukluğu[145], panik bozukluk[146], obsesif kompulsif bozukluk[147], depresyon[148], otizm yelpazesi bozuklukları (OSB)[149], dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DHEB)[150] ve kannabinoid kullanım bozukluğu[151] şeklinde birçok hastalıkta TAS-TOS dengesine bakılmış olup, elde edilen sonuçlar bu hastalıkların etyopatogenezinin belirlenmesi konusunda anlamlı kanıtlara ulaşıldığı şeklinde olmuştur.

5.1.7. Bipolar Bozuklukta Total Oksidan-Antioksidan Kapasite

Psikiyatride periferik biyobelirteçlerin belirlenmesi üzerine artan ilgi devam etmektedir. Bu yaklaşımın düşük maliyetli ve damardan elde edilebilmesi şeklinde kolay erişilebilir olması gibi potansiyel avantajları vardır. İlk çalışmalar, monoamin nörotransmitterlerine ve hipotalamus-hipofiz adrenal eksenine yoğunlaşmakla birlikte son yıllarda, oksidatif stres / mitokondriyal disfonksiyon, inflamasyonla ilişkili biyobelirteçler ve nörotrofik faktörler BAB'ta en çok incelenen faktörler arasında yer almaktadır [152-154]. BAB'ta da tutarlı olarak tespit edilen biyolojik değişimlerden biri oksidatif stres hasarıdır ve BAB patofizyolojisinde mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres rol oynamaktadır [155]. Uluslararası Bipolar Bozukluk Derneği'nin yakın zamanda yayınlandığı bir makalede, diğer belirteçlerin

yanı sıra, BAB için potansiyel biyobelirteç olarak oksidatif stres markırları da belirtilmiştir [37]. BAB'ta birçok oksidatif stres belirteci araştırılmış olsa da, sonuçlar tutarlı olmamıştır; bazı çalışmalarda BAB deneklerinde DNA, RNA, proteinler ve lipitlerde oksidatif hasar tanımlanmış olmasına karşın, bazı çalışmalarda sadece bazı antioksidan enzimlerin seviyelerinin değiştiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar mitokondriyal elektron taşıma zincirinden mitokondriyal DNA mutasyonları ve protein seviyelerinin azalması gibi kanıtlarla desteklenmektedir [38].

5.1.8. Tiyol Disülfid Homeostazisi

Merkaptanlar şeklinde de tanımlanan tiyoller, bir karbon atomuna bağlı birer hidrojen ve sülfür atomlarıyla sülfhidril grubuna (-SH) sahip organik bileşiklerdir [45]. Tiyoller (RSH) disülfid (RSSR) bağları aracılığı ile oksidanlarla etkileşim yoluyla oksidasyon reaksiyonlarına girebilmektedir [46]. Oksidatif stres halleri altında, sistein(cys) kalıntılarının oksidasyonu, protein tiyol grupları ve düşük moleküler-kütleli tiyoller arasında geri dönüşümlü disülfid bağlarının oluşumuna yol açabilir. Bu disülfid bağları yeniden tiyol gruplarına indirgenebilir ve bu şekilde dinamik tiyol-disülfid hemostazı korunur [47].

Tiyol disülfid homeostazisinin belirlenmesinde ilk olarak sodyum borohidrat (NaBH_4) ile indirgenebilir dinamik disülfid bağları raktif tiyollere indirgenmektedir. Ardından atık konumundaki nonreaktif NaBH_4 indirgeycisinin yıkılması ve formaldehid kullanılarak uzaklaştırılması işlemleri gerçekleştirilmektedir. Son olarak da total ve nativ tiyol gruplarının 2-nitrobenzoic asit (DTNB) ile reaksiyona girmesi sağlanarak sabitlenmektedir. Analizden nativ tiyol ve 'total tiyol' miktarları elde edilmektedir, ardından bu iki değerin matematiksel farkının 2 ye bölünmesi ile "disülfid" düzeyleri hesaplanmaktadır ve bu şekilde $\mu\text{mol/L}$ birimi ile ifade edilen üç ana biyokimyasal değişken elde edilmektedir. Ardından bu değişkenler kullanılarak yapılan matematiksel hesaplamalar ile plazma örnekleminde analiz edilen üç temel parametreden eş zamanlı matematiksel hesaplama yapılarak 'Redükte Tiyol Oranı' (Nativ Tiyol/Total Tiyol), 'Okside Tiyol Oranı' (Disülfid/Total Tiyol) ve 'Tiyol Oksidasyon-Redüksiyon Oranı' (Disülfid/Nativ Tiyol) şeklinde ayrı 3 oransal değişken de türetilmektedir [60]. Bu oransal değişkenler tiyol/disülfid dinamik

dengeinde reaksiyonların hangi yöne doğru değiştii ile ilgili yorumlamada kolaylaştıracı katkı sağlamaktadır.

Biyokimyasal hesaplamalar bittikten sonra total tiyol, nativ tiyol ve disülfid düzeyleri ile nativ tiyol/total tiyol(redükte tiyol oranı), disülfid/total tiyol(okside tiyol oranı) ve disülfid/nativ tiyol (tiyol oksidasyon/redüksiyon oranı), şeklinde 6 farklı biyokimyasal değişken elde edilmektedir. Dinamik tiyol disülfid dengesi antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptoz, enzimatik tepkimelerin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörleri ve hücre içi-dışı sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir [48, 49].

5.1.9. Tiyol Disülfid Homeostazisinin Psikiyatri Dışı Hastalıklarda Kullanımı

Daha önce kullanılan yöntemlerin tümü tiyol disülfid homeostazisinin belirlenmesinde klinikte zaman alan ve uygulaması güç yöntemlerdir. Erel ve ark.'nın yakın zamanda bulduğu bir metod ile tiyol/disülfid dengesi kanda daha basit şekilde ölçülebilmekle birlikte birçok enflamatuar - proliferatif rahatsızlıkta araştırılmış ve tiyol/disülfid dengesindeki bozulmaların oksidan parametreler ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir [60]. Bununla birlikte, dinamik tiyol disülfid homeostazı, birçok medikal bozuklukta rol oynadığına dair bilgiler giderek artmaktadır. Anormal tiyol disülfid homeostasis durumunun primer hipertansiyon[156], ülseratif kolit [157], kanser [158], maküler dejenerasyon [159], obstruktif uyku apne sendromu [160] ile parkinson hastalığı [161], alzheimer hastalığı [162], migren [163], epilepsi [164], aksonal polinöropati [165] ve fokal serebral iskemi [166] gibi çeşitli nörodejeneratif süreçlerin önemli bir etkisi olduğu düşünülen hastalıkların etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığını gösteren kanıtlar elde edilmiştir. Bu nedenle, dinamik tiyol disülfid homeostazisinin saptanması, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir.

5.1.10. Psikiyatrik Hastalıklarda Tiyol Disülfid Dengesi

Tiyol disülfid homeostazisinin psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezindeki etkilerine olan ilgi giderek artmaktadır. Literatür gözden geçirildiğinde BAB dışı

psikiyatrik hastalıklardan şizofreni [167-169] gibi psikotik bozukluklar, major depresyon [170], yaygın anksiyete bozukluğu [171], panik bozukluk [172], DHEB [173] ve eroin bağımlılığı[174] ile tiyol disülfid homeostazisi arasında ilişkinin incelendiği ve tiyol disülfid homeostazisinde sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında meydana gelen bozulmaların bu hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayabileceğini gösteren anlamlı kanıtlar elde edildiği bildirilmiştir.

5.1.11. Bipolar Bozuklukta Tiyol Disülfid Dengesi

Literatür taramamızda daha önce tiyol disülfid homeostazisi ile BAB ilişkisini inceleyen iki çalışmaya rastlanmıştır [175, 176]. Bu çalışmaların her ikisinde BAB'ta manik hecme ve remiyon dönemindeki hastalar ile sağlıklı kontrol grupları dahil edilmiş olup depresif dönemdeki hastaların dahil edilmediğini tespit ettik. Biz çalışmaya başladığımızda bu yayınlar yayınlanmamıştı.

Bizim çalışmamız bipolar bozukluğun aktif manik ve depresif dönemleri ile ötimik dönemdeki hastaları birlikte dahil edilerek sağlıklı kontrol grubu ile tiyol disülfid dengesinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olması yönünden diğerlerinden farklılık göstermektedir. Örnekleme büyüklüğü açısından değerlendirildiğinde de çalışmamız önceki çalışmalara göre daha yüksek katılımcı sayısına sahipti.

BAB'u olan hastalarda tiyol disülfid dengesini inceleyen çalışmalarda bizim sonuçlarımıza benzer şekilde mani ve ötimi dönemindeki hastalarda anlamlı olarak daha düşük nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri bulunmuştur. Yine bu çalışmalarda mani dönemindeki hastalar ile ötimi dönemindeki hastalar nativ tiyol, total tiyol ve dinamik disülfid düzeyleri açısından karşılaştırılmış olup, çalışma sonuçları tutarsızdır.

Çalışmamızda depresyon, ötimi, mani dönemindeki hastalar ve kontrol grupları arasında total tiyol, nativ tiyol ve dinamik disülfid düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Dört grup arasında N_Tiyol/T_Tiyol, Disülfid/ T_Tiyol ve Disülfid/ N_Tiyol oranları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Önceki çalışmalardan farklı olarak dinamik disülfid düzeylerinin de hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük saptanmış

olmasının çalışmanın örneklem büyüklüğünün daha geniş tutulmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük.

Bununla birlikte dinamik disülfid düzeylerinin hasta grubunda yüksek olmamasının tiyol-disülfid dengesinde stabilitenin olmamasıyla birlikte, bu dengenin böbrek(BFT) fonksiyonlarından etkilenmesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [54]. Çalışmamızda BFT taramaları yapılmadığından biz bu etkiyi değerlendiremedik ve bu durumun çalışmamızda bir kısıtlılık olabileceğini düşündük.

Tiyollerin metabolizmada kullanım alanları geniştir. Tiyollerin sentez yollarında kullanımı (feomelanin, nöromelanin vb.), disülfidlere oksitlenme ve yetersiz alım tiyollerin vücutta azalmasına neden olabilir. Düşük tiyol seviyesi de tiyol kaybına bağlı olabilir. Tiyollerin disülfidlere oksitlenmesi, bunların diğer sentez yollarında kullanımı (örneğin, feomelanin, nöromelanin sentezi) ve yetersiz alım tiyollerin tüketim alanlarıdır [60, 177]. Disülfid seviyelerinde artış olmadan tiyol düzeyinin aşırı derecede azalması, tiyolün disülfide dönüşümü yerine, diğer sentez alanlarında kullanımı, yetersiz alım veya artan tüketimin bir sonucu olabilir [178]. Çalışmamızda depresyon, mani ve ötimi gruplarında beslenme özellikleri ile ilgili ayrıntılı bilgimiz olmamasına karşın, yetersiz beslenme, düşük nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeylerinin bu gruplardaki bir sebebi olabilir.

Çalışmamızda depresyon, ötimi ve mani gruplarının demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde; gruplar arasında BAB dışı psikiyatrik ek tanı varlığı, geçirilmiş toplam epizod sayıları ve geçirilmiş depresif epizod sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Depresyon döneminde yüksek bulunan depresif epizod sayıları ile mani ve depresyon dönemlerinde daha fazla bulunan toplam atak sayıları bu gruplarda işlevselliği daha fazla etkileyerek daha düşük sosyoekonomik düzeye neden olabilir.

BAB'ta oksidan ve anti-oksidan parametrelerin östrojen ve progesteron seviyelerinden etkilenebileceği bulunmuştur [179-181]. Bizim çalışmamızda, cinsiyet açısından yapılan karşılaştırmada nativ tiyol, total tiyol, dinamik disülfid, disülfid / nativ tiyol, disülfid / total tiyol ve nativ tiyol / total tiyol düzeyleri

açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ve bu durum bizden önce yapılan çalışmadaki bulgularla uyumluydu [175].

Çalışmamızda depresif, ötimik ya da manik dönemde olan BAB hastaları antipsikotik ve duygudurum düzenleyicileri kullanıyordu. Kullanılan antipsikotik ve duygudurum düzenleyici ilaçlar da oksidasyon sürecini etkileyebilir. Duygudurum düzenleyici ilaçların kullanılması lipid peroksidasyon seviyesini azaltabileceği buna karşın antipsikotik kullanımı ile de oksidatif stres markırlarının daha yüksek bulunabileceği belirtilmiş [182, 183]. Çalışmamızda hastalar tedavi altında olmadıkları bir dönemde değerlendirilmediğinden, bu etkiyi belirleyemedik. Yapılan çalışmalarda ilk psikotik atak döneminde kullanılan antipsikotik tedavinin, antipsikotik tedavi boyunca psikotik bulguları geriletmesi ve stresör faktörleri azaltmasıyla oksidatif stresi azaltabileceği belirtilmiş [184-186]. Çalışmamızdaki hastalar depresyon, timi ve mani dönemlerinin tümünde duygudurum düzenleyicileri kullanıyor olmalarına rağmen yine bu grupların tümünde total tiyol, nativ tiyol ve dinamik disülfid düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bu durum karıştırıcı faktörlerin birbiri üzerine olan etkilerinin ayrıştırılmamış olmasından kaynaklanıyor olabilir

Literatürde BAB'u olan tedavi edilmemiş hastalarda tiyol düzeylerini değerlendiren bir çalışma olmamasına karşın tedavi altında olmayan şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada, tiyol düzeyi şizofreni hastalarında düşük bulunmuşken kontrol grubunda ise disülfid düzeyleri daha düşük bulunmuştur [167].

Yaşlanma, cinsiyet, VKİ, sigara içme, alkol kötüye kullanımı ve beslenme alışkanlıkları gibi çok sayıda faktörün çalışmalarda sınırlılığa neden olabildiği bildirilmiş [38, 187, 188]. Çalışmamızda son bir yıldır alkol madde kullanımı olmayan hastalar dahil edilmemesine karşın, VKİ ortalamaları açısından depresif, timi ve mani dönemindeki hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmış olması sonuçları etkileyebilecek bir kısıtlılık olarak değerlendirildi.

nceki çalışmalardan farklı olarak geçirilmiş manik atak sayıları ile nativ tiyol, total tiyol ve dinamik disülfid düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık. Ayrıca, alışmamızda, depresyon, timi ve mani grubundaki hastaların ilk

depresif atak yaşı, ilk manik atak yaşı, geçirilen toplam epizod sayıları ve toplam hastane yatış sayıları ile nativ tiyol, total tiyol ve dinamik disülfid düzeyleri arasında da anlamlı negatif korelasyon saptadık. Bu faktörlerin tiyol disülfid düzeylerini mi etkilediği yoksa tiyol disülfid seviyelerinin mi bu faktörler üzerine etkisi olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Literatür taramamızda henüz BAB depresif dönemindeki hasta grubunda tiyol disülfid dengesinin incelendiği bir çalışma olmadığını saptadık. Çalışmamız bipolar depresyon dönemindeki hastaları içeren ilk çalışmadır. Literatürde major depresyon tanılı hastalarda tiyol disülfid dengesinin incelendiği yalnız bir çalışmada hasta grubunda nativ tiyol düzeylerinde yükseklik ile dinamik disülfid düzeylerinde düşüklüğün sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bulunduğu, total tiyol düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiş [170], bu sonuçlar çalışmamızdaki sonuçlarla çelişmektedir. Bu durumun unipolar depresyon ile bipolar depresyon etyopatogenezlerinin birbirinden farklı olmasına bağlı olduğunu düşünmekle birlikte, bu parametrelerin ilk depresyon atağı döneminde iki hastalığın ayırıcı tanısı bakımından tanı koydurucu parametreler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda BAB hastalarında nativ tiyol, total tiyol ve dinamik disülfid kan seviyelerinin hastalığın depresyon, ötimi ve mani dönemlerinden bağımsız şekilde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığından anlamlı derecede düşük saptandı. Bu sonuçlar BAB'ta oksidatif süreçlerin etkisini göstermekle birlikte hastalığın depresif, ötimik ve manik dönemleri arasında anlamlı fark saptanmadığından, kan parametrelerinin bu dönemlerin herhangi birinin ayırıcı tanısı için biyobelirteç olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Bununla birlikte parametrelerdeki azalma oksidan-antioksidan mekanizmalarda yön değişiminden çok bunların alım, üretimi ve yıkım gibi basamakları etkileyebilen beslenme veya farklı tepkimelere doğru yer değiştirmeleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız tiyol / disülfid homeostazisinin BAB'ta incelendiği ilk çalışmalardan biridir. Bununla birlikte biz bu çalışmayı planladığımızda literatürde BAB'ta tiyol disülfid homeostazisini değerlendiren çalışmalar yoktu. BAB için oksidatif süreçlerin incelenmesi özellikle farmakoterapi hedeflerinin belirlenmesi ve hastalığın oluşumunun önüne geçilerek morbiditenin azaltılmasına katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar tiyol disülfid düzeylerinin BAB'ta oksidatif markır olarak kullanılabileceğini göstermekle birlikte yeterli kanıt sağlamamaktadır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar BAB'ta devam eden yıkım süreçlerini göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca elde edilen sonuçlar tiyol disülfid tepkimeleri açısından hem oksidan hem de antioksidan yönlerde BAB'un manik, depresif ve ötimik dönemlerinde sağlıklı kontrollere göre azalma olduğunu göstermektedir. Bu durumun moleküllerin sentezinde azalma veya bozulma ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamız değerlendirilirken aynı zamanda kısıtlılıklar da göz önünde bulundurulmalıdır. İlk olarak çalışmamız kesitsel nitelikte bir çalışmadır ve BAB tanılı farklı örneklemeler üzerinde analizlerin tekrarlanması gerekmektedir. İkinci olarak farklı dinamik tiyol/disülfid homeostazı göstergeleri ile oksidan ve antioksidan mekanizmalar arası etkileşime yer verilmemiş olmasıdır. Dinamik tiyol/disülfid homeostazı ile farklı oksidan-antioksidan markırların kullanıldığı çalışmalarda verilerin tiyol/disülfid dengesindeki bulguları desteklediğini göstermiştir. Bununla birlikte BAB tanılı hastalarda da farklı markırların dinamik tiyol/disülfid homeostazı ile birlikte değerlendirildiği ve tanıyı belirlemede destekleyici olarak kullanılabilecek faktörlerin araştırıldığı ileri çalışmaların yapılması elzemdir. Üçüncü olarak çalışmamızda homojen özellikli bir hasta grubu seçilememesinde dolayı diğer psikiyatrik komorbiditelerin sonuçlara olası etkisi araştırılamamıştır. BAB'ta diğer nöropsikiyatrik eş tanıların serum oksidan-antioksidan denge markırlarına olası etkilerinin araştırılmasına ve bu bozukluklarla

ortak mekanizmaların açıklanmasına yönelik daha heterojen ve geniş örneklemlili ileri çalışmlar yapılması gereklidir.

Bununla birlikte, oksidatif stres ile BAB arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha ileri çalışmlara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Gautam Gulati, Mary-Ellen Lynall, and K. Saunders, *Mood Disorders*, in *Psychiatry Lecture Notes, Eleventh Edition*. 2014, John Wiley & Sons, Ltd. Published. p. 97.
2. Işık, E., *İki uçlu bozuklukta psikofarmakolojik tedavinin gerekçeleri, genel tedavi ilkeleri ve uygulama biçimleri*. Journal of Mood Disorders, 2013. **3**(5): p. S23-S25.
3. Lichtenstein, P., et al., *Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study*. The Lancet, 2009. **373**(9659): p. 234-239.
4. Conus, P., et al., *The proximal prodrome to first episode mania—a new target for early intervention*. Bipolar disorders, 2008. **10**(5): p. 555-565.
5. Machado-Vieira, R. and C.A. Zarate Jr, *Proof of concept trials in bipolar disorder and major depressive disorder: a translational perspective in the search for improved treatments*. Depression and anxiety, 2011. **28**(4): p. 267-281.
6. Fiedorowicz, J.G., et al., *Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar I disorder*. Journal of affective disorders, 2015. **187**: p. 172-178.
7. Goldstein, B.I., et al., *Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature*. Journal of Clinical Psychiatry, 2009. **70**(8): p. 1078.
8. Ivković, M., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: moderatory effect of family history*. Comprehensive psychiatry, 2016. **66**: p. 87-95.
9. Modabbernia, A., et al., *Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies*. Biological psychiatry, 2013. **74**(1): p. 15-25.
10. Maes, M., R. Smith, and S. Simon, *The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression*. Psychoneuroendocrinology, 1995. **20**(2): p. 111-116.

11. Padmos, R.C., et al., *A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes*. Archives of general psychiatry, 2008. **65**(4): p. 395-407.
12. Drzyzga, Ł., et al., *Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs*. Brain, behavior, and immunity, 2006. **20**(6): p. 532-545.
13. Haarman, B.C., et al., *Relationship between clinical features and inflammation-related monocyte gene expression in bipolar disorder—towards a better understanding of psychoimmunological interactions*. Bipolar disorders, 2014. **16**(2): p. 137-150.
14. Pollmächer, T., et al., *Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks*. Journal of Psychiatric Research, 2000. **34**(6): p. 369-382.
15. Rybakowski, J., *Antiviral and immunomodulatory effect of lithium*. Pharmacopsychiatry, 2000. **33**(5): p. 159-164.
16. Beumer, W., et al., *The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes*. Journal of leukocyte biology, 2012. **92**(5): p. 959-975.
17. Kapczinski, F., et al., *The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2009. **33**(8): p. 1366-1371.
18. Banks, W.A., S.A. Farr, and J.E. Morley, *Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes*. Neuroimmunomodulation, 2002. **10**(6): p. 319-327.
19. Allan, S.M. and N.J. Rothwell, *Cytokines and acute neurodegeneration*. Nature Reviews Neuroscience, 2001. **2**(10): p. 734.
20. Banks, W.A., A.J. Kastin, and R.D. Broadwell, *Passage of cytokines across the blood-brain barrier*. Neuroimmunomodulation, 1995. **2**(4): p. 241-248.
21. Knijff, E.M., et al., *A relative resistance of T cells to dexamethasone in bipolar disorder*. Bipolar disorders, 2006. **8**(6): p. 740-750.
22. Aktas, O., et al., *Neuronal damage in brain inflammation*. Archives of neurology, 2007. **64**(2): p. 185-189.

23. Harrison, N.A., et al., *Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity*. Biological psychiatry, 2009. **66**(5): p. 407-414.
24. Miller, A.H., V. Maletic, and C.L. Raison, *Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression*. Biological psychiatry, 2009. **65**(9): p. 732-741.
25. Rao, J.S., et al., *Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients*. Molecular psychiatry, 2010. **15**(4): p. 384.
26. Wersching, H., et al., *Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function*. Neurology, 2010. **74**(13): p. 1022-1029.
27. Dickerson, F., et al., *Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania symptoms in outpatients with bipolar disorder*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2007. **31**(4): p. 952-955.
28. Kim, Y.-K., et al., *T-helper types 1, 2, and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients*. Psychiatry Research, 2004. **129**(3): p. 267-272.
29. Ortiz-Domínguez, A., et al., *Immune variations in bipolar disorder: phasic differences*. Bipolar disorders, 2007. **9**(6): p. 596-602.
30. Kim, Y.-K., et al., *Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder*. Journal of affective disorders, 2007. **104**(1-3): p. 91-95.
31. Papiol, S., et al., *Interleukin-1 cluster is associated with genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder*. Journal of medical genetics, 2004. **41**(3): p. 219-223.
32. Middle, F., et al., *Tumour necrosis factor alpha and bipolar affective puerperal psychosis*. Psychiatric Genetics, 2000. **10**(4): p. 195-198.

33. Ghelardoni, S., et al., *Chronic carbamazepine selectively downregulates cytosolic phospholipase A2 expression and cyclooxygenase activity in rat brain*. Biological psychiatry, 2004. **56**(4): p. 248-254.
34. Rapaport, M.H. and H.K. Manji, *The effects of lithium on ex vivo cytokine production*. Biological psychiatry, 2001. **50**(3): p. 217-224.
35. Breunis, M.N., et al., *High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder*. Biological Psychiatry, 2003. **53**(2): p. 157-165.
36. Boufidou, F., et al., *Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment*. Journal of Affective Disorders, 2004. **82**(2): p. 309-313.
37. Frey, B.N., et al., *Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2007. **31**(1): p. 283-285.
38. Andreazza, A.C., et al., *Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis*. Journal of affective disorders, 2008. **111**(2-3): p. 135-144.
39. Adam-Vizi, V. and C. Chinopoulos, *Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species*. Trends in pharmacological sciences, 2006. **27**(12): p. 639-645.
40. Takuma, K., A. Baba, and T. Matsuda, *Astrocyte apoptosis: implications for neuroprotection*. Progress in neurobiology, 2004. **72**(2): p. 111-127.
41. Brown, N.C., A.C. Andreazza, and L.T. Young, *An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder*. Psychiatry Research, 2014. **218**(1-2): p. 61-68.
42. Berk, M., et al., *Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors*. Neuroscience & biobehavioral reviews, 2011. **35**(3): p. 804-817.
43. Kuloglu, M., et al., *Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder*. Cell Biochemistry and Function, 2002. **20**(2): p. 171-175.

44. Ranjekar, P.K., et al., *Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients*. Psychiatry Research, 2003. **121**(2): p. 109-122.
45. Sen, C.K. and L. Packer, *Thiol homeostasis and supplements in physical exercise*-. The American journal of clinical nutrition, 2000. **72**(2): p. 653S-669S.
46. Cremers, C.M. and U. Jakob, *Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation*. Journal of Biological Chemistry, 2013: p. jbc. R113. 462929.
47. Jones, D.P. and Y. Liang, *Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo*. Free Radical Biology and Medicine, 2009. **47**(10): p. 1329-1338.
48. Biswas, S., A.S. Chida, and I. Rahman, *Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling*. Biochemical pharmacology, 2006. **71**(5): p. 551-564.
49. Circu, M.L. and T.Y. Aw, *Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis*. Free Radical Biology and Medicine, 2010. **48**(6): p. 749-762.
50. Matteucci, E. and O. Giampietro, *Thiol signalling network with an eye to diabetes*. Molecules, 2010. **15**(12): p. 8890-8903.
51. Go, Y.-M. and D.P. Jones, *Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease*. Free Radical Biology and Medicine, 2011. **50**(4): p. 495-509.
52. Prabhu, A., et al., *Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth*. Cancer research, 2014. **74**(3): p. 787-796.
53. Tetik, S., et al., *Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients*. 2010.
54. Rodrigues, S.D., et al., *Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease*. Blood purification, 2012. **34**(3-4): p. 231-237.
55. Sbrana, E., et al., *Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients*. Electrophoresis, 2004. **25**(10-11): p. 1522-1529.

56. Calabrese, V., et al., *Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia*. Journal of the neurological sciences, 2005. **233**(1-2): p. 145-162.
57. Smeyne, M. and R.J. Smeyne, *Glutathione metabolism and Parkinson's disease*. Free Radical Biology and Medicine, 2013. **62**: p. 13-25.
58. Steele, M.L., et al., *Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells*. Cellular and molecular neurobiology, 2013. **33**(1): p. 19-30.
59. Kuo, L.-M., et al., *Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells*. Molecules, 2014. **19**(3): p. 3327-3344.
60. Erel, O. and S. Neselioglu, *A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis*. Clinical biochemistry, 2014. **47**(18): p. 326-332.
61. Berk, M., et al., *The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial*. Journal of affective disorders, 2011. **135**(1-3): p. 389-394.
62. Berk, M., et al., *N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder—a double-blind randomized placebo-controlled trial*. Biological psychiatry, 2008. **64**(6): p. 468-475.
63. Magalhaes, P., et al., *N-acetyl cysteine add-on treatment for bipolar II disorder: a subgroup analysis of a randomized placebo-controlled trial*. Journal of affective disorders, 2011. **129**(1-3): p. 317-320.
64. Miklowitz, D.J. and M.J. Gitlin, *Clinician's Guide to Bipolar Disorder*. Bipolar Disorder: The Basics. 2014, 2014 The Guilford Press.
65. Ben-Noun, L., *What was the mental disease that afflicted King Saul?* Clinical Case Studies, 2003. **2**(4): p. 270-282.
66. Angst, J. and A. Marneros, *Bipolarity from ancient to modern times:: conception, birth and rebirth*. Journal of affective disorders, 2001. **67**(1-3): p. 3-19.
67. Strakowski, S.M., *Making a Diagnosis of Bipolar Disorder*, in *Oxford American Psychiatry Library Bipolar Disorder*. 2014: Oxford University Press. p. 5-6.

68. Robins, L.N., *Psychiatric disorders in America*. The Epidemiologic Catchment Area Study, 1991.
69. Kessler, R.C., et al., *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey*. Archives of general psychiatry, 1994. **51**(1): p. 8-19.
70. Merikangas, K.R., et al., *Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication*. Archives of general psychiatry, 2007. **64**(5): p. 543-552.
71. Weissman, M.M., et al., *Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder*. Jama, 1996. **276**(4): p. 293-299.
72. Pini, S., et al., *Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries*. European Neuropsychopharmacology, 2005. **15**(4): p. 425-434.
73. Merikangas, K.R., et al., *Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative*. Archives of general psychiatry, 2011. **68**(3): p. 241-251.
74. Katona, C., C. Cooper, and M. Robertson, *Bipolar Affective Disorder*, in *Psychiatry at a Glance Sixth Edition*. 2016: John Wiley & Sons Ltd. p. 20-20.
75. Goodwin, F.K. and K.R. Jamison, *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Vol. 1. 2007: Oxford University Press.
76. Altamura, A.C., et al., *An epidemiologic and clinical overview of medical and psychopathological comorbidities in major psychoses*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2011. **261**(7): p. 489-508.
77. Boylan, K.R., et al., *Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder*. The Journal of clinical psychiatry, 2004.
78. Otto, M.W., et al., *Posttraumatic stress disorder in patients with bipolar disorder: a review of prevalence, correlates, and treatment strategies*. Bipolar Disorders, 2004. **6**(6): p. 470-479.

79. Regier, D.A., et al., *Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study*. Jama, 1990. **264**(19): p. 2511-2518.
80. McElroy, S.L., R. Kotwal, and P.E. Keck Jr, *Comorbidity of eating disorders with bipolar disorder and treatment implications*. Bipolar disorders, 2006. **8**(6): p. 686-695.
81. Strakowski, S.M., et al., *Comorbidity in mania at first hospitalization*. Am J Psychiatry, 1992. **149**(4): p. 554-556.
82. Miklowitz, D.J. and M.J. Gitlin, *Differential Diagnosis of Bipolar Disorder*, in *Clinician's Guide to Bipolar Disorder*. 2014: The Guilford Press. p. 22-23.
83. Edition, F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
84. Stahl, S.M., *Bipolar Spektrumu*, in *Stahl'in Temel Psikofarmakolojisi*. 2015. p. 243-250.
85. Stevens, L. and I. Rodin, *Epidemiology and aetiology of mood disorders*, in *Psychiatry Secon Edition An Illustrated Colour Text*. 2011. p. 48-48.
86. Asher B. Simon, Antonia S. New, and W.K. Goodman, *Adult Disorders, Bipolar Disorders*, in *Mount Sinai Expert Guides Psychiatry*. 2017: 2017 by John Wiley & Sons, Ltd. p. 85-85.
87. Benjamin James Sadock, Virginia Alcott Sadock, and P. Ruiz, *Duygudurum Bozuklukları, Gidiş ve Sonlanış*, in *Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri Onbirinci Baskı*, P.D.A. Bozkurt, Editor. 2016. p. 370-372.
88. E., I., in *Çocuk, Ergen, Erişkin ve Yaşlılarda Depresif ve Bipolar Bozukluklar*, . 2013: Rotatıp Kitabevi, Ankara.
89. Ronald R. Fieve, M., *Moodswing, 2nd ed., rev.* New York: Bantam Books,, 1989: p. 235-236.
90. Meisel, A., *Treatment of Depression and Bipolar Disorder*, in *Depression And Bipolar Disorder Examining Chemical Imbalances And Mood Disorders*. 2015: 2015 Enslow Publishers. p. 44-56.

91. Prien, R.F., E.M. Caffey, and C.J. Klett, *Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania: report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group*. Archives of General Psychiatry, 1972. **26**(2): p. 146-153.
92. Gelenberg, A.J., et al., *Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder*. New England Journal of Medicine, 1989. **321**(22): p. 1489-1493.
93. Murru, A., et al., *Management of adverse effects of mood stabilizers*. Current psychiatry reports, 2015. **17**(8): p. 66.
94. Yatham, L.N., et al., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013*. Bipolar disorders, 2013. **15**(1): p. 1-44.
95. Bowden, C.L., et al., *Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania*. Jama, 1994. **271**(12): p. 918-924.
96. Pope, H.G., et al., *Valproate treatment of Acute Mania: A Placebo-Controlled*. Archives of General Psychiatry, 1991. **48**(1): p. 62-68.
97. Pichler, E.M., et al., *Safety and tolerability of anticonvulsant medication in bipolar disorder*. Expert opinion on drug safety, 2015. **14**(11): p. 1703-1724.
98. Gitlin, M. and M.A. Frye, *Maintenance therapies in bipolar disorders*. Bipolar disorders, 2012. **14**: p. 51-65.
99. Tomruk, N.B.v.a., in *Elektrokonvulzif Tedavi Uygulama El Kitabı*. 2007: Istanbul: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
100. Yatham, L.N., et al., *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder*. Bipolar disorders, 2018. **20**(2): p. 97-170.
101. Guy, W., *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. US Department of Health, and Welfare, 1976: p. 534-537.

102. Torun, F., et al., *Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlik ve güvenirliği*. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 2002. **10**: p. 319-330.
103. Karadağ, F., et al., *Reliability and validity of Turkish translation of young mania rating scale*. Turk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry, 2002. **13**(2): p. 107-114.
104. Kundi, H., et al., *Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI*. Scandinavian Cardiovascular Journal, 2015. **49**(2): p. 95-100.
105. Eren, Y., et al., *Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study*. Acta Neurologica Belgica, 2015. **115**(4): p. 643-649.
106. Kolagal, V., et al., *Determination of oxidative stress markers and their importance in early diagnosis of uremia-related complications*. Indian journal of nephrology, 2009. **19**(1): p. 8.
107. Pérez, Y.G., et al., *Malondialdehyde and sulfhydryl groups as biomarkers of oxidative stress in patients with systemic lupus erythematosus*. Revista Brasileira de Reumatologia, 2012. **52**(4): p. 658-660.
108. Prakash, M., S. Upadhyay, and R. Prabhu, *Protein thiol oxidation and lipid peroxidation in patients with uraemia*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 2004. **64**(6): p. 599-604.
109. Winther, J.R. and C. Thorpe, *Quantification of thiols and disulfides*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 2014. **1840**(2): p. 838-846.
110. Harman, D., *Free radical involvement in aging*. Drugs & aging, 1993. **3**(1): p. 60-80.
111. Ferret, P., et al., *Protective effect of thioredoxin upon NO-mediated cell injury in THP1 monocytic human cells*. Biochemical Journal, 2000. **346**(3): p. 759-765.

112. Pandya, C.D., K.R. Howell, and A. Pillai, *Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2013. **46**: p. 214-223.
113. Maes, M., et al., *Lower plasma Coenzyme Q 10 in depression: a marker for treatment resistance and chronic fatigue in depression and a risk factor to cardiovascular disorder in that illness*. Neuroendocrinology Letters, 2009. **30**(4): p. 462-469.
114. Ames, B.N., M.K. Shigenaga, and T.M. Hagen, *Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1993. **90**(17): p. 7915-7922.
115. Behr, G.A., J.C. Moreira, and B.N. Frey, *Preclinical and clinical evidence of antioxidant effects of antidepressant agents: implications for the pathophysiology of major depressive disorder*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2012. **2012**.
116. Harwell, B., *Biochemistry of oxidative stress*. Biochemical Society Transactions, 2007. **35**(5): p. 1147–1150.
117. Miller, N.J., et al., *A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates*. Clinical science, 1993. **84**(4): p. 407-412.
118. Rice-Evans, C. and N.J. Miller, *[241 Total antioxidant status in plasma and body fluids, in Methods in enzymology*. 1994, Elsevier. p. 279-293.
119. Koracevic, D., et al., *Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids*. Journal of clinical pathology, 2001. **54**(5): p. 356-361.
120. Tarpey, M.M., D.A. Wink, and M.B. Grisham, *Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2004. **286**(3): p. R431-R444.
121. Nakamura, K., H. Endo, and S. Kashiwazaki, *Serum oxidation activities and rheumatoid arthritis*. International journal of tissue reactions, 1987. **9**(4): p. 307-316.

122. Erel, O., *A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation*. Clinical biochemistry, 2004. **37**(4): p. 277-285.
123. Erel, O., *A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status*. Clinical biochemistry, 2005. **38**(12): p. 1103-1111.
124. Kosecik, M., et al., *Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking*. International journal of cardiology, 2005. **100**(1): p. 61-64.
125. Sies, H., *Oxidative stress: from basic research to clinical application*. The American journal of medicine, 1991. **91**(3): p. S31-S38.
126. Halliwell, B., *Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now?* Journal of neurochemistry, 2006. **97**(6): p. 1634-1658.
127. Halliwell, B. and C.Y.J. Lee, *Using isoprostanes as biomarkers of oxidative stress: some rarely considered issues*. Antioxidants & redox signaling, 2010. **13**(2): p. 145-156.
128. Halliwell, B., *Free radicals and antioxidants—quo vadis?* Trends in pharmacological sciences, 2011. **32**(3): p. 125-130.
129. Maes, M., et al., *A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2011. **35**(3): p. 676-692.
130. Ročić, B., et al., *Total plasma antioxidants in first-degree relatives of patients with insulin-dependent diabetes*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1997. **105**(4): p. 213-7.
131. Aslan, M., et al., *Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism*. Endocrine, 2011. **40**(2): p. 285-289.
132. Nojiri, S., et al., *Association of serum antioxidant capacity with coronary artery disease in middle-aged men*. Japanese heart journal, 2001. **42**(6): p. 677-690.

133. Anvari, M.S., et al., *Relationship between calculated total antioxidant status and atherosclerotic coronary artery disease*. Anatolian journal of cardiology, 2016. **16**(9): p. 689.
134. Esen, Ç., et al., *The effects of chronic periodontitis and rheumatoid arthritis on serum and gingival crevicular fluid total antioxidant/oxidant status and oxidative stress index*. Journal of periodontology, 2012. **83**(6): p. 773-779.
135. Neyal, M., et al., *Plasma nitrite levels, total antioxidant status, total oxidant status, and oxidative stress index in patients with tension-type headache and fibromyalgia*. Clinical neurology and neurosurgery, 2013. **115**(6): p. 736-740.
136. Pektas, S., et al., *Evaluation of systemic oxidant/antioxidant status and paraoxonase 1 enzyme activities in psoriatic patients treated by narrow band ultraviolet B phototherapy*. Redox Report, 2013. **18**(5): p. 200-204.
137. Kirbas, A., et al., *Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/anti-oxidative status in patients with idiopathic Parkinson's disease*. Journal of Clinical Neuroscience, 2014. **21**(3): p. 451-455.
138. Hamed, S.A., M.M. Abdellah, and N. El-Melegy, *Blood levels of trace elements, electrolytes, and oxidative stress/antioxidant systems in epileptic patients*. Journal of pharmacological sciences, 2004. **96**(4): p. 465-473.
139. Acar, A., et al., *Evaluation of serum oxidant/antioxidant balance in multiple sclerosis*. Acta Neurologica Belgica, 2012. **112**(3): p. 275-280.
140. Barnham, K.J., C.L. Masters, and A.I. Bush, *Neurodegenerative diseases and oxidative stress*. Nature reviews Drug discovery, 2004. **3**(3): p. 205.
141. Mehta, J.L., et al., *Oxidative stress in diabetes: a mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2006. **38**(5-6): p. 794-803.
142. Tsukahara, H., *Biomarkers for oxidative stress: clinical application in pediatric medicine*. Current medicinal chemistry, 2007. **14**(3): p. 339-351.
143. Valko, M., et al., *Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2007. **39**(1): p. 44-84.

144. Ustundag, B., et al., *Total antioxidant response in patients with schizophrenia*. Psychiatry and clinical neurosciences, 2006. **60**(4): p. 458-464.
145. Ercan, A.C., et al., *Oxidative status and prolidase activities in generalized anxiety disorder*. Asian journal of psychiatry, 2017. **25**: p. 118-122.
146. Ersoy, M.A., et al., *Role of oxidative and antioxidative parameters in etiopathogenesis and prognosis of panic disorder*. International Journal of Neuroscience, 2008. **118**(7): p. 1025-1037.
147. Selek, S., et al., *Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: a total evaluation of oxidant–antioxidant status*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2008. **32**(2): p. 487-491.
148. Talarowska, M., et al., *Total antioxidant status correlates with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder*. Neurochemical research, 2012. **37**(8): p. 1761-1767.
149. Uğur, Ç., et al., *A comparative study of the oxidative stress indices of children with autism and healthy children*. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2018. **19**(3): p. 314-322.
150. Selek, S., et al., *Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications*. Journal of psychiatric research, 2012. **46**(4): p. 451-455.
151. Bayazit, H., et al., *Evaluation of oxidant/antioxidant status and cytokine levels in patients with cannabis use disorder*. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 2017. **15**(3): p. 237.
152. Sagar, R. and R.D. Pattanayak, *Potential biomarkers for bipolar disorder: Where do we stand?* The Indian journal of medical research, 2017. **145**(1): p. 7.
153. Frey, B.N., et al., *Biomarkers in bipolar disorder: a positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force*. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2013. **47**(4): p. 321-332.
154. Teixeira, A.L., et al., *Update on bipolar disorder biomarker candidates*. Expert review of molecular diagnostics, 2016. **16**(11): p. 1209-1220.

155. Scola, G., et al., *A fresh look at complex I in microarray data: clues to understanding disease-specific mitochondrial alterations in bipolar disorder*. Biological psychiatry, 2013. **73**(2): p. e4-e5.
156. Ates, I., et al., *Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension*. Journal of the American Society of Hypertension, 2016. **10**(2): p. 159-166.
157. Neselioglu, S., et al., *The relationship between severity of ulcerative colitis and thiol-disulphide homeostasis*. Bratislavske lekarske listy, 2018. **119**(8): p. 498-502.
158. Dirican, N., et al., *Thiol/disulfide homeostasis: a prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer?* Redox Report, 2016. **21**(5): p. 197-203.
159. Aktaş, S., et al., *Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with age-related macular degeneration*. Arquivos brasileiros de oftalmologia, 2017. **80**(4): p. 234-237.
160. Dinc, M.E., et al., *Thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients*. The Laryngoscope, 2017. **127**(7): p. E244-E250.
161. Vural, G., et al., *Impairment of dynamic thiol–disulphide homeostasis in patients with idiopathic Parkinson’s disease and its relationship with clinical stage of disease*. Clinical neurology and neurosurgery, 2017. **153**: p. 50-55.
162. Gumusyayla, S., et al., *A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer’s disease: dynamic thiol–disulphide homeostasis*. Acta neuropsychiatrica, 2016. **28**(6): p. 315-320.
163. Gumusyayla, S., et al., *A novel oxidative stress marker in migraine patients: dynamic thiol–disulphide homeostasis*. Neurological Sciences, 2016. **37**(8): p. 1311-1317.
164. Kurt, A.N.C., et al., *Dynamic thiol/disulphide homeostasis in children with febrile seizure*. Seizure-European Journal of Epilepsy, 2018. **59**: p. 34-37.

165. Vural, G., et al., *Impaired thiol-disulphide homeostasis in patients with axonal polyneuropathy*. Neurological research, 2018. **40**(3): p. 166-172.
166. Ivanov, A.V., et al., *Plasma low-molecular-weight thiol/disulphide homeostasis as an early indicator of global and focal cerebral ischaemia*. Redox Report, 2017. **22**(6): p. 460-466.
167. Topcuoglu, C., et al., *Thiol/disulfide homeostasis in untreated schizophrenia patients*. Psychiatry research, 2017. **251**: p. 212-216.
168. Dogan, H.O., et al., *Thiol Disulfide Homeostasis in Schizophrenic Patients Using Atypical Antipsychotic Drugs*. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 2018. **16**(1): p. 39.
169. Ünal, K., et al., *Thiol/disulphide homeostasis in schizophrenia patients with positive symptoms*. Nordic journal of psychiatry, 2018. **72**(4): p. 281-284.
170. Baykan, H., et al., *Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel oxidative stress marker in women with major depressive disorder*. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2018. **19**(2): p. 135-142.
171. Asoğlu, M., et al., *Thiol/disulphide homeostasis as a new oxidative stress marker in untreated patients with generalized anxiety disorder*. Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2018. **19**(2): p. 143-149.
172. Kulaksizoglu, B. and S. Kulaksizoglu, *Thiol-disulfide homeostasis in patients with panic disorder*. International Journal of Clinical Medicine, 2017. **8**(01): p. 34.
173. Avcil, S., et al., *Dynamic thiol/disulfide homeostasis in children with attention deficit hyperactivity disorder and its relation with disease subtypes*. Comprehensive psychiatry, 2017. **73**: p. 53-60.
174. Kotan, V.O., et al., *Thiol/Disulphide Homeostasis in Men with Heroin Addiction*. Dusunen Adam, 2017. **30**(2): p. 95.
175. Erzin, G., et al., *Thiol/disulphide homeostasis in bipolar disorder*. Psychiatry research, 2018. **261**: p. 237-242.

176. Cingi Yirün, M., et al., *Thiol/disulphide homeostasis in manic episode and remission phases of bipolar disorder*. Nordic journal of psychiatry, 2018: p. 1-6.
177. Zecca, L., et al., *Neuromelanin of the substantia nigra: a neuronal black hole with protective and toxic characteristics*. Trends in Neurosciences, 2003. **26**(11): p. 578-580.
178. Durrieu, G., et al., *Parkinson's disease and weight loss: a study with anthropometric and nutritional assessment*. Clinical Autonomic Research, 1992. **2**(3): p. 153-157.
179. Frey, B.N. and R.S. Dias, *Sex hormones and biomarkers of neuroprotection and neurodegeneration: implications for female reproductive events in bipolar disorder*. Bipolar disorders, 2014. **16**(1): p. 48-57.
180. Dietrich, A.K., G.I. Humphreys, and A.M. Nardulli, *17 β -Estradiol increases expression of the oxidative stress response and DNA repair protein apurinic endonuclease (Ape1) in the cerebral cortex of female mice following hypoxia*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2013. **138**: p. 410-420.
181. Requintina, P.J. and G.F. Oxenkrug, *The In Vitro Effect of Estradiol and Testosterone on Iron-Induced Lipid Peroxidation in Rat Brain and Kidney Tissues*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2005. **1053**(1): p. 400-404.
182. Shao, L., L.T. Young, and J.-F. Wang, *Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells*. Biological psychiatry, 2005. **58**(11): p. 879-884.
183. A Bengesser, S., et al., *Mood stabilizers, oxidative stress and antioxidative defense in euthymia of bipolar disorder*. CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders), 2016. **15**(4): p. 381-389.

184. Kriisa, K., et al., *Antipsychotic treatment reduces indices of oxidative stress in first-episode psychosis patients*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016. **2016**.
185. Kapczinski, F., et al., *Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder*. Journal of psychiatric research, 2011. **45**(2): p. 156-161.
186. Gama, C.S., et al., *Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2006. **30**(3): p. 512-515.
187. Flatow, J., P. Buckley, and B.J. Miller, *Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia*. Biological psychiatry, 2013. **74**(6): p. 400-409.
188. Kirilin, W.G., et al., *Glutathione redox potential in response to differentiation and enzyme inducers*. Free Radical Biology and Medicine, 1999. **27**(11-12): p. 1208-1218.

8.EKLER

Ek-1. Klinik Araştırmalar İçin Aydınlatılmış Onam Formu

(Hekimin Açıklaması)

Hastalığınız olan bipolar bozuklukta tiyol/disülfid dengesinin incelenmesini amaçlamaktayız. Araştırmanın ismi “Bipolar Bozukluk Hastalarında Tiyol-Disülfid Dengesi” dir. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni mevcut psikiyatrik hastalığınızdır. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda takip ve tedavi edilen bipolar bozukluk hastalarında tiyol/disülfid dengesinin hastalık ile ilişkili olarak değişimini inceleyen bir araştırma gerçekleştirilecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 (1-2 tüp) ml. kadar kan almamız gerekmektedir. Alacağımız bu kandan, hastalığınızla ilişkili olan bir takım maddelerin düzeyi ölçülecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir.

Ayrıca hastalığınız ile ilgili bazı testler (sorular sorularak) tarafımızca uygulanacaktır.

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

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yapılacak testlerin getirebileceği olası riskler: Yapılacak testin getirebileceği herhangi bir risk yoktur.

Yapılacak testlerin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili hastalığınız olan bipolar bozukluğun beyinde meydana getirebileceği birtakım moleküler değişikliklerin hastalıkla ilişkisi araştırılacak olup ileride tedavisi için yeni fikirler vermesi muhtemeldir.

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

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

İstediğiniz anda çalışmadan çıkabilirsiniz, istemediğiniz takdirde size ait veriler sizin izniniz olmadan bilimsel amaçlı dahi kullanılmayacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Ali Baytar tarafından Dicle Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

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

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim.

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

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Ali BAYTAR 0(538) 48..... no’lu cep veya 0(412) 2488001-4747 no’lu iş telefonlarından ve Dicle Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D’deki adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

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

İstediğim anda çalışmadan çıkabilirim, istemediğim takdirde bana ait veriler benim iznim olmadan bilimsel amaçlı dahi kullanılmayacaktır.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı: Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Ek-2. Sosyodemografik Veri Formu

- 1) ADI SOYADI İLK HARFLERİ: çalışma no:
- 2) YAŞ:
- 3) CİNSİYET: 1) Kadın 2) Erkek
- 4) TOPLAM EĞİTİM SÜRESİ: yıl
- 5) MEDENİ DURUM: 1) Bekar 2) Evli 3) Boşanmış/Ayrı/Dul
- 6) HASTANIN SOSYOEKONOMİK DURUMU: 1) Alt 2) Orta 3) Üst
- 7) ÇALIŞMA DURUMU: 1) Çalışıyor 2) İşsiz 3) düzenli çalışmıyor 4) emekli 5) ev kadını
- 8) BP AİLE ÖYKÜSÜ: 1) Var 2) Yok
- 9) İLK DEPRESİF ATAK YAŞI :
İLK MANİK ATAK YAŞI :
- 10) GEÇİRİLEN EPİZOD SAYISI: toplam:..... depresyon.....Mani.....
- 11) ŞİMDİKİ DUYGUDURUM TİPİ: 1) ötimik 2) manik 3) depresif
- 12) TEDAVİYE BAŞLANAN YAŞ :
- 13) İLK YATARAK TEDAVİ ALDIĞI YAŞ :
- 14) HASTANEYE TOPLAM YATIŞ SAYISI:
- 15) PSİKOTİK ÖZELLİK (geçmiş ataklar esnasında)
Manik atak sırasında : 1) Var 2) Yok
Depresif atak sırasında: 1) Var 2) Yok
- 16) MEVSİMSELLİK: 1) Var 2) Yok
- 17) PERİPARTUM BAŞLANGIÇ: 1) Var 2) Yok
- 18) HASTALIK ARALARINDA TAM DÜZELİYOR MU: 1) Tam Düzeliyor 2) Kısmen düzeliyor
- 19) İNTİHAR GİRİŞİMİ: 1) yok 2) bir kez 3) iki yada üç kez 4) üçten fazla
- 20) KULLANDIĞI SON TEDAVİ:
1) AP 2) DDD (Lİ/diğerleri) 3) AD 4) AP+DDD 5) AD+DDD 6) EKT 7) YOK
- 21) Alkol kullanım öyküsü: 1) geçmişte 2) halen 3) hiç
- 22) Madde kullanım öyküsü: 1) geçmişte 2) halen 3) hiç
- 23) Bipolar dışı psikiyatrik ek tanı: 1) yok 2) var

Ek-3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

1) Yükselmiş duygudurum

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

2) Hareket ve enerji artışı

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

3) Cinsel ilgi

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

4) Uyku

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

5) İritabilite

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

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

8) Düşünce içeriği

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

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

Ek-4. Montgomery Ve Åsberg Depresyon Ölçeği (MADDÖ)

I. Görünen Keder

Duruş, konuşma ve yüz ifadesine, yeis, hüzn ve ümitsizliğin yansıması (gelip geçici mutsuzluktan fazladır). Derinliğine ve neşelenememe derecesine göre derecelendiriniz.

- ☐ 0 Kederli değil
- ☐ 1
- ☐ 2 Keyifsiz görünür, ancak zorluk çekmeden neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Çoğu zaman kederli ve mutsuz görünür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Her zaman çok mutsuz görünür. İleri derecede ümitsizdir.

II. İfade Edilen Keder

Görünüşe yansıyan veya yansımayan, ifade edilen çökkün duygu durumunu tanımlar. Bunlara neşesizlik, yeis ya da yardım edilemeyeceği ve umutsuzluk duyguları da dahildir. Yoğunluk, süre ve duygudurumun olaylardan ne ölçüde etkilenmekte olduğuna göre değerlendirin.

- ☐ 0 Olaylarla ilgili olarak zaman zaman kederlidir.
- ☐ 1
- ☐ 2 Kederli ve keyifsizdir, ancak kolayca neşelenebilir.
- ☐ 3
- ☐ 4 Yaygın keder ve hüzn. Duygu durumu yine de dış koşullardan etkilenebilmektedir.
- ☐ 5
- ☐ 6 Sürekli ve değişmeyen keder, mutsuzluk ya da ümitsizlik.

III. İçsel Gerginlik

İyi ifade edilmeyen rahatsızlık, huzursuzluk, telaştan, panik, dehşet ya da ıstırap duygularına kadar varan zihinsel gerginlik. Yoğunluk, sıklık, süre ve yatıştırılma ihtiyacı derecesine göre değerlendirilir.

- ☐ 0 Sakindir. Yalnızca gelip geçici bir gerginlik hissi vardır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Zaman zaman huzursuzluk ve iyi ifade edilemeyen rahatsızlık duyguları vardır.
- ☐ 3
- ☐ 4 Sürekli içsel gerginlik duyguları ya da ara ara gelen hastanın çok zorlanmadan başa çıkabildiği panik halleri mevcuttur.
- ☐ 5
- ☐ 6 Dinmeyen bir dehşet ya da ıstırap. Başa çıkılamayan bir panik hali.

IV. Uykuda Azalma

Bireyin iyi olduğu zamandaki normal uyku düzenine göre uyku süresinde ya da derinliğindeki azalmadır.

- ☐ 0 Her zaman ki gibi uyumaktadır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Uykuya dalmakta biraz zorlanma ya da hafifçe azalmış, yüzeysel ya da dinlendirmeyen uyku mevcuttur.
- ☐ 3
- ☐ 4 Uyku en az iki saat kısalmış ya da toplam olarak en az iki saat süre ile bölünmüştür.
- ☐ 5
- ☐ 6 İki ya da üç saatten az uyumaktır.

V. İştah Azalması

İyi olduğu zamana göre iştah azalması. Yemeğe karşı istek kaybı ya da yemek için kendisini zorlama ihtiyacına göre derecelendirin.

- ☐ 0 Normal ya da artmış iştah.
- ☐ 1
- ☐ 2 İştah biraz azalmıştır.
- ☐ 3
- ☐ 4 İştah yoktur. Yemekler tatsızdır.
- ☐ 5
- ☐ 6 Yemek yemesi için zorlanması gerekmektedir.

VI. Dikkatini Toplamakta Güçlük

Kişinin düşüncelerini toplamadaki güçlüklerden, iş güç görebilmesine engel olan tam bir dikkat kaybına kadar değişir. Şiddet, sıklık ve ortaya çıkan yetersizlik derecesine göre değerlendirin.

- ☐ 0 Dikkat toplama güçlüğü yoktur.
- ☐ 1
- ☐ 2 Kişi düşüncelerini toplamakta zaman zaman güçlük çeker.
- ☐ 3
- ☐ 4 Okumayı ya da bir konuşmayı sürdürmekte bozulmaya yol açan, dikkatini toplama ve düşüncenin sürdürülmesinde güçlük.
- ☐ 5
- ☐ 6 Büyük güçlükle okuyabilir ya da konuşmasını sürdürebilir.

VII. Bitkinlik/Yorgunluk

İşlere başlamada ya da sürdürmede görülen güçlük ya da yavaşlık.

- ☐ 0 Başlama güçlüğü hemen hemen hiç yoktur. Hareketlerde ağırlık bulunmamaktadır.
- ☐ 1
- ☐ 2 Faaliyetlere başlamakta güçlük.
- ☐ 3
- ☐ 4 Basit gündelik işlere zor başlanır ve bu işler gayret sarfederek yürütülür.
- ☐ 5
- ☐ 6 Tam bir yorgunluk/bitkinlik. Hiçbir şeyi yarımsız yapamaz.

VIII. Hissedememe

Çevreye karşı veya normalde haz veren şeylere karşı ilginin azalması. Olaylara ya da kişilere yeterli duygusal tepki verme yeteneği azalmıştır.

- ☐ 0 Çevreye ve diğer kişilere karşı normal ilgi.
- ☐ 1
- ☐ 2 Her zamanki ilgilerden hoşlanma yeteneğinde azalma.
- ☐ 3
- ☐ 4 Çevreye karşı ilgi kaybı. Arkadaşlara ve tanıdıklara karşı duygu kaybı.
- ☐ 5
- ☐ 6 Duygusal olarak felç olma hissi, öfke, elem ya da haz hissedememe ve yakın akraba ve arkadaşlara karşı tam ve hatta acı veren duygu kaybı.

IX. Kötümser Düşünceler

Suçluluk, aşağılık duyguları, kendini kınama, günahkarlık, pişmanlık ve yıkılmışlık duyguları

- ☐ 0 Kötümser düşünceler yoktur.
- ☐ 1
- ☐ 2 Başarısızlık, kendini kınama ya da kendini aşağılama ile ilgili gelip giden düşünceler.
- ☐ 3
- ☐ 4 Devamlı kendini suçlama ya da kesin olarak varolan ancak gerçeğe uygun suçluluk ya da günahkarlık düşünceleri. Gelecek hakkında kötümserliği gittikçe artar.
- ☐ 5
- ☐ 6 Yıkılmışlık, pişmanlık ya da affedilmez günahkarlık hezeyanları. Sarsılmaz ve anlaşılmaz bir şekilde kendini suçlama.

X. İntihar Düşünceleri

Hayatın yaşanmaya değer olmadığına ilişkin duygular, kendiliğinden ölmeyi arzulamak, intihar düşünceleri ve intihara hazırlanma. İntihar girişimleri tek başına derecelendirmeyi etkilememelidir.

☐ 0 Yaşamdan zevk alır ve olduğu gibi kabul eder.

☐ 1

☐ 2 Yaşamaktan yorulma. Gelip geçici intihar düşünceleri.

☐ 3

☐ 4 Ölse daha iyi olacağını düşünme. İntihar düşünceleri sıktır ve intiharın olası bir çözüm olduğunu düşünür, ancak özel bir plan ya da niyeti yoktur.

☐ 5

☐ 6 Fırsat bulduğunda intihar için açık planlar. İntihar hazırlığı içindedir.



Ek-5. Klinik Global İzlenim Ölçeği(KGI)

Tarih:								
Hastanın Adı :	1	2	3	4	5	6	7	8
1.Hastalığın Şiddeti								
Bu popülasyondaki tüm deneyiminizi göz önüne alacak olursanız bu hastaşu anda mental olarak ne derecede rahatsızdır? 0-Değerlendirilemedi 1-Normal, rahatsız değil 2-Sınırdaki bir mental rahatsızlık 3-Hafif derecede rahatsız 4-Orta derecede rahatsız 5-Belirgin derecede rahatsız 6-Ciddi derecede rahatsız 7-En ekstrem rahatsız hastalar arasında								
2.Genel düzelme								
Sizin kanaatinize göre tamamen ilaç tedavisine bağlı olsun olmasın toplam düzelmeyi değerlendirin. Projeye dahil edildiği ndeki tablosu ile karşılaştırıldığında ne ölçüde değişiklik göstermektedir? 0-Değerlendirilemedi 1-Çok çok düzelmiş 2Çok düzelmiş 3-Minimal ölçüde düzelmiş 4-Değişiklik yok 5-Minimal ölçüde kötüleşmiş 6-Çok kötüleşmiş 7-Çok çok kötüleşmiş								
3.Etkinlik endeksi								
Bu maddeyi yalnız ilaç etkisi temelinde değerlendirin. Terapötik ve yan etki düzeylerinde en iyi şekilde tanımlayan terimler seçin.								
3.1.Terapötik etki								
0-Değerlendirilemedi 1-Belirgin çok büyük ölçüde düzelme tüm semptomlarda tam veya hemen hemen tam remisyon 2-İlımlı derecede olumlu düzelme semptomlarda kısmi remisyon 3-Minimal hafif düzelme hastanın tedavi ve bakımına gereksinimini değiştirmemiş 4-Değişiklik yok veya kötüleşmiş								
3.2.Yan Etki								
0-Değerlendirilemedi 1-Yok 2-Hastanın işlevselliği üzerinde anlamlı olumsuz bir etkide bulunmuyor 3-Hastanın işlevselliği üzerinde anlamlı derecede olumsuz etkilerde bulunuyor 4-Terapötik etkilerden daha ağır basıyor								