

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ YAPILAN  
PSİKİYATRİK HASTALARDA OKSİDATİF  
METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. MAHMUT ŞENYURT**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. HÜLYA AYBEK**

**DENİZLİ-2012**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ YAPILAN  
PSİKİYATRİK HASTALARDA OKSİDATİF  
METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. MAHMUT ŞENYURT**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. HÜLYA AYBEK**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 23.02.2011 tarih ve 2011TPF008 proje nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ-2012**

Doç. Dr. Hülya AYBEK danışmanlığında Dr. Mahmut ŞENYURT tarafından yapılan “Elektrokonvülsif Tedavi Yapılan Psikiyatrik Hastalarda Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması 31.01.2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Süleyman DEMİR



ÜYE: Prof. Dr. Diler ASLAN



ÜYE: Doç. Dr. Hülya AYBEK



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

23.05.2012  
(gün/ay/yıl)

Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı



Prof. Dr. Mustafa KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimimde beni sürekli destekleyen, bilgi ve tecrübeleriyle ufkumu açan değerli danışman hocam Doç. Dr. Hülya AYBEK'e, tez konumun belirlenmesinde ve Psikiyatri Anabilim Dalı'yla iletişim kurmamda önemli katkıları olan Prof. Dr. Bünyamin KAPTANOĞLU'na, uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Simin ROTA'ya, Prof. Dr. Diler ASLAN'a, Prof. Dr. Süleyman DEMİR'e, Doç. Dr. Yaşar ENLİ'ye, tezime olan katkılarından dolayı Psikiyatri Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hasan HERKEN'e, istatistiksel analiz ile ilgili yardımları nedeniyle Doç. Dr. Beyza AKDAĞ'a, teknik ve genel bilgilerinden tüm eğitimim süresince yararlandığım dönem arkadaşlarım Dr. Cafer GÖNEN'e ve Dr. Fatih YAMAN'a, çalışmayı yaparken bana zaman ayırıp yardımlarını esirgemeyen Dr. Koray KORKMAZCAN'a, Dr. Mesut ORAL'a, bölüm arkadaşlarım Dr. Didem TUNCER'e, Dr. Emine KAVALCI'ya, Dr. Dilek İren EMEKLİ'ye, Dr. Esin Avcı ÇİÇEK'e, Dr. Cuma DEMİRAL'a ve Dr. Nergiz ZORBOZAN'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim ve tez dönemimde desteğini benden esirgemeyen annem, babam ve abime, tanıştığım günden beri beni sevgisiyle kuşatıp zorlu koşullarda sığınağım olan ve varlığıyla huzur bulduğum fedakar eşime ve onunla çalışmalarımından dolayı yeterince ilgilenemediğimi düşündüğüm, gelişiyse tarifi mümkün olmayan hislerle beni mutlu eden kızıma teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
TABLolar ÇİZELGESİ .....	IX
ÖZET .....	X
SUMMARY .....	XII
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
OKSİDATİF METABOLİZMA .....	4
OKSİDANLAR .....	4
ANTIOKSİDANLAR .....	15
OKSİDATİF STRES .....	18
OKSİDATİF HASARIN GÖSTERİLMESİ .....	19
İKİ UÇLU BOZUKLUK .....	20
MAJOR DEPRESYON .....	23
ŞİZOFRENİ .....	26
PSİKİYATRİK HASTALIKLAR VE OKSİDATİF METABOLİZMA .....	29
ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ .....	30
ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ VE OKSİDATİF METABOLİZMA .....	33
GEREÇ VE YÖNTEM .....	34
ÇALIŞMA GRUBU .....	34
ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ .....	34
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ VE HESABI .....	36
İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	39
BULGULAR .....	41
TARTIŞMA .....	50
SONUÇLAR .....	62
KAYNAKLAR .....	65
EKLER	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika birleşik devletleri
<b>ABTS</b>	: (±)-6-Hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>BDNF</b>	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
<b>cGMP</b>	: Siklik guanozin mono fosfat
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DSM</b>	: <i>Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders</i>
<b>DSÖ</b>	: Dünya sağlık örgütü
<b>EKT</b>	: Elektrokonvülsif tedavi
<b>eNOS</b>	: Endotelial nitrik oksit sentaz
<b>ETZ</b>	: Elektron transport zinciri
<b>FAD</b>	: Flavin adenin dinükleotid
<b>FMN</b>	: Flavin mononükleotid
<b>g</b>	: gravite
<b>GABA</b>	: Gamma aminobütirik asit
<b>GPx</b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>GRx</b>	: Glutasyon redüktaz
<b>GSH</b>	: Redükte glutasyon
<b>GSSG</b>	: Okside glutasyon
<b>HIAA</b>	: Hidroksi indol asetik asit
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>HOCl</b>	: Hipoklorik asit
<b>iNOS</b>	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
<b>ICD</b>	: <i>International Classification Of Diseases</i>
<b>KGİ</b>	: Klinik global izlem
<b>L·</b>	: Lipid radikali
<b>LOOH</b>	: Lipid hidroperoksit
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>NAD</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid
<b>NADPH</b>	: İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>nNOS</b>	: Nöronal nitrik oksit sentaz
<b>O<sub>2</sub></b>	: Singlet oksijen
<b>OH<sup>·</sup></b>	: Hidroksil radikali
<b>OSİ</b>	: Oksidatif stres indeksi
<b>R<sup>·</sup></b>	: Karbon merkezli radikal
<b>RNT</b>	: Reaktif nitrojen türleri
<b>RO<sup>·</sup></b>	: Alkoksil radikali
<b>ROO<sup>·</sup></b>	: Peroksil radikali
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>R-SH</b>	: Tiyol bileşikleri
<b>SOD</b>	: Süperoksit dismutaz
<b>TOD</b>	: Total oksidan durum
<b>TAD</b>	: Total antioksidan durum
<b>XO</b>	: Ksantin oksidaz

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b>	Lipid peroksidasyonu	12
<b>Şekil 2.</b>	Serbest radikallerin rol oynadığı hastalıklar	18
<b>Şekil 3.</b>	Çift taraflı bilateral EKT uygulama bölgesi	33
<b>Şekil 4.</b>	ABTS molekülünün kimyasal yapısı	36
<b>Şekil 5.</b>	Troloks molekülünün kimyasal yapısı	37
<b>Şekil 6.</b>	Kontrol ve hasta grupları serum total oksidan durum değerleri	44
<b>Şekil 7.</b>	Kontrol ve hasta grupları serum total antioksidan durum değerleri	45
<b>Şekil 8.</b>	Kontrol ve hasta grupları oksidatif stres indeksi değerleri	46



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Serbest radikal kaynakları	5
<b>Tablo 2.</b>	Oksijen türevi bileşikler	7
<b>Tablo 3.</b>	Bazı major reaktif oksijen türleri ve metabolizmaları	10
<b>Tablo 4.</b>	Reaktif nitrojen türleri	14
<b>Tablo 5.</b>	Antioksidan çeşitleri	15
<b>Tablo 6.</b>	Eksojen antioksidanlar	15
<b>Tablo 7.</b>	Enzimatik olmayan antioksidanlar ve görevleri	17
<b>Tablo 8.</b>	Manik atak tanı kriterleri	21
<b>Tablo 9.</b>	Karma atak tanı kriterleri	22
<b>Tablo 10.</b>	Major depresif bozukluk tanı kriterleri	24
<b>Tablo 11.</b>	Şizofreni tanı kriterleri	28
<b>Tablo 12.</b>	EKT endikasyonları	30
<b>Tablo 13.</b>	EKT'nin ilk seçenek olduğu durumlar	30
<b>Tablo 14.</b>	EKT'nin göreceli kontrendike olduğu durumlar	31
<b>Tablo 15.</b>	Kontrol ve hasta grubunun antropometrik özellikleri	41
<b>Tablo 16.</b>	EKT öncesi ve sonrası oksidatif değerler	43
<b>Tablo 17.</b>	Toplam hasta grubunun oksidatif değerleri	44
<b>Tablo 18.</b>	Korelasyon tablosu	49
<b>Tablo 19.</b>	Çeşitli çalışmalardaki kontrol gruplarının oksidatif değerleri	61

## ÖZET

### **Elektrokonvülsif tedavi yapılan psikiyatrik hastalarda oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi**

Dr. Mahmut ŞENYURT

Elektrokonvülsif tedavi (EKT) günümüzde birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. EKT'nin oksidan-antioksidan metabolizma üzerindeki etkisi yapılan sınırlı çalışmada farklı sonuçlar ile karşımıza çıkmaktadır.

Biz bu çalışmada EKT yapılan hastalarda total oksidan durum (TOD), total antioksidan durum (TAD)'ları incelemeyi ve bunlara bağlı olarak oksidatif stres indeksi (OSİ)'ni hesaplayarak oksidatif metabolizmayı değerlendirmeyi amaçladık. Böylece psikiyatrik hastalıkların oksidatif metabolizma ile olan ilişkisini ve EKT'nin bu metabolizmada yaptığı değişiklikleri araştırmayı istedik.

Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı tarafından tanısı konulan 14 major depresyon, 11 şizofreni, 8 iki uçlu bozukluk hastası ve 37 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Hastalara EKT yapılmasına karar verildi.

Tüm hasta gruplarında EKT öncesi TOD değerleri kontrol grubuna göre yüksekti ancak sadece şizofrenlerde istatistiksel olarak anlamlıydı. Total antioksidan durum tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşüktü. Oksidatif stres indeksi tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksekti.

EKT öncesi TOD değerlerine bakıldığında ilk EKT sonrası bu değerlerin şizofreni, major depresyon, iki uçlu bozukluk hastalarında azaldığı ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı görülmüştür. Son EKT'den sonra da şizofreni ve major depresyon hastalarının TOD değerlerinin EKT öncesi değerlerine göre azaldığı fakat iki uçlu bozukluk hastalarında bu azalmanın anlamlı olmadığı bulunmuştur.

EKT yapılan hastaların TAD değerlerine bakıldığında ilk EKT sonrası bu değerlerin EKT öncesine göre şizofreni, major depresyon, iki uçlu bozukluk hastalarında arttığı gösterilmiş ancak bu artmanın sadece major depresyon hastalarında anlamlı olduğu anlaşılmıştır. Son EKT sonrası TAD değerleri EKT öncesine göre şizofreni, major depresyon, iki uçlu bozukluk hastalarında artmış ancak bu artışın anlamlı olmadığı görülmüştür.

İlk EKT sonrası OSİ değerleri EKT öncesine göre şizofreni, major depresyon , iki uçlu bozukluk hastalarında azalmış ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı görülmüştür. Son EKT'den sonra da şizofreni, major depresyon, iki uçlu bozukluk hastalarında OSİ değerlerinin EKT öncesi değerlerine göre azaldığı fakat sadece şizofreni hastalarında anlamlı olduğu tesbit edilmiştir.

Sonuç olarak EKT'nin oksidatif stresi arttırmadığı söylenebilir. Ancak hasta sayısının daha fazla olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Elektokonvülsif tedavi, total oksidan durum, total antioksidan durum, oksidatif stres indeksi

## SUMMARY

### **Evaluation of oxidative metabolism in patients which treated with electroconvulsive therapy**

Dr. Mahmut ŞENYURT

Electroconvulsive therapy (ECT) is used in the treatment of many psychiatric diseases. There are few studies on the effect of ECT on the oxidant-antioxidant metabolism and results of these studies are contradictory.

In this study we aimed to evaluate the oxidative metabolism in the patient who is treated with ECT by assessing total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and calculating oxidative stress index (OSI). We investigated the association of oxidative metabolism with psychiatric diseases and effects of ECT on oxidative metabolism.

14 major depression, 11 schizophrenia, 8 bipolar affective disorder patients diagnosed by Pamukkale University Psychiatry Department and 37 healthy volunteers enrolled in the study. Patients received ECT treatment.

TOS values before ECT were higher in all patient groups compared to the control group but this difference was only significant in schizophrenia patients. TAS were lower in all patient groups compared to the control group. OSI was higher in all patient groups compared to the control group.

TOS values decreased after first ECT treatment in major depression, schizophrenia, bipolar affective disorder patients but this was not statistically significant. After last ECT, TOS values were significantly lower compared to TOS values before ECT in major depression and schizophrenia patients but this difference was not significant in bipolar affective disorder patients.

TAS values after first ECT were higher compared to values before ECT in major depression, schizophrenia, bipolar affective disorder patients but this increase

was only significant in major depression patients. After last ECT, TOS values were higher compared to TOS values before ECT in major depression, bipolar affective disorder patients but this difference was not significant.

OSI values decreased after first ECT treatment compared to values before ECT in major depression, schizophrenia, bipolar affective disorder patients but this was not statistically significant. After last ECT, OSI values were lower compared to OSI values before ECT in major depression, schizophrenia, bipolar affective disorder patients but this difference was significant only in schizophrenia patients.

As a result, it can be said that ECT does not increase oxidative stress. However, further studies with more patients are needed.

Key Words: Electroconvulsive therapy, total oxidant status, total antioxidant status, oxidative stress index

## GİRİŞ

Canlıda meydana gelen oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde oksidatif ürünler olarak adlandırılan bazı toksik ürünler de ortaya çıkmaktadır. Biyolojik sistemlerde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron ihtiva eden atom veya moleküllere oksidan veya serbest radikal denmektedir. Bu toksik ürünlerin hücrede karbonhidrat, protein, lipid ve DNA yapılarına zarar vererek hastalıkların etyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir. Bu oksidatif ürünlerin zararlı etkilerini ortadan kaldıran maddelere de antioksidanlar adı verilmektedir. Antioksidanlar, okside edici substrata göre daha düşük konsantrasyonlarda olan ve bu maddelerin okside edici etkisini geciktiren veya inhibe eden maddelerdir (1–4).

Oksidatif stres, oksidan düzeyinin artması ve/veya antioksidan düzeyin azalması sonucu oksidatif metabolizmadaki dengenin bozulmasıdır. Oksidanlar hücre yapısını bozarak ve DNA hasarı yaparak genetik yapıyı bozmaktadırlar. Özellikle DNA'yı etkileyen serbest radikaller organizmada zararlara neden olmaktadır. Bu zararlarla da karsinojenik mutasyonlara neden olabilmektedir (4). Oksidatif stresdeki artış 100'ü aşkın değişik hastalıkta saptanmıştır (3–5). Serbest radikallerin psikiyatrik hastalıklara etkileri ile ilgili çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (6–9). Uzun süredir de şizofreni, iki uçlu bozukluk ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklarda oksidatif metabolizma dengesinin bozulduğuna dair bilimsel kanıtlar mevcuttur (10, 11).

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Antioksidan savunma mekanizmaları; A, E, C vitaminleri,  $\beta$ -karoten, indirgenmiş glutatyon (GSH) gibi bazı vitamin ve kimyasal maddeler ile çeşitli antioksidan enzimlerden oluşur (4, 12). Merkezi sinir sistemi fizyolojik, biyokimyasal, anatomik ve diğer birçok sebeple oksidan hasara vücudun diğer dokularından daha yatkındır. Bu yüzden psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stres hipotezi, son yıllarda üzerinde çalışılan önemli bir konu haline gelmiştir. Bugüne

kadar yapılan çalışmalarda serbest radikalleri metabolize edici enzimlerin plazma, eritrosit, beyin-omurilik sıvısı, beyin dokusu gibi biyolojik örneklerde aktiviteleri ölçülerek birçok psikiyatrik hastalıkta antioksidan durum hakkında fikir sahibi olunmaya çalışılmıştır. Bunlara ek olarak şizofreni hastalarının eritrositlerinde ve postmortem beyin homojenatlarında hücre membranlarına ait fosfolipidler ve çoklu doymamış yağ asit miktarının azaldığı tespit edilerek lipid peroksidasyonu artışı ile bu azalma arasında bire-bir ilişki kurulmuştur. Böylece şizofrenide oksidatif strese ikincil olarak “hücre membran anormallikleri” hipotezi ortaya atılmıştır (13). Yayınlanmış çalışmalarda da iki uçlu bozuklukta oksidatif stresin arttığı görülmüştür (14–16).

Psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi halen tam olarak açıklanamamıştır. Artmış oksidanların mı psikiyatrik hastalıklara yol açtığı veya psikiyatrik hastalıkların mı oksidan artışına neden olduğu net olarak bilinmemektedir. Ancak, eldeki veriler oksidanların psikiyatrik hastalıklara yol açabileceği yönündedir. Örneğin, iki uçlu bozuklukta remisyon döneminde bile oksidatif stresle ilgili bulguların tespit edilmesi, bazı hastalıklarda tedavi ile oksidanların düşmesi bu görüşü desteklemektedir (17, 18).

Elektrokonvülsif tedavi (EKT) major depresyon, iki uçlu bozukluk, şizofreni ve şizoafektif bozukluk gibi pek çok psikiyatrik hastalıkta etkin tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilmektedir (19). EKT'nin klinik yararlarını hangi mekanizmalar ile gerçekleştirdiği halen tartışma konusudur. EKT'nin oksidan-antioksidan metabolizma üzerindeki etkisi yapılan sınırlı çalışmada farklı sonuçlar ile karşımıza çıkmaktadır. Ratlarda EKT sonrası sadece frontal korteksde oksidatif lipid hasarı gözlenirken, hipokampus, serebellum ve ponsda böyle bir etki bulunmamıştır (20). Diğer bir çalışmada ise beyinde tek veya tekrarlı EKT sonrası oksidatif lipid hasarı göstergesi olan malondialdehit (MDA) düzeyinin düştüğü, antioksidan glutatyon peroksidaz (GPx) ve süperoksid dismutaz (SOD) enzimlerinin arttığı tespit edilmiştir (21). Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada 9. EKT sonrası MDA düzeyleri düşerken ilk EKT sonrası bu bulguya rastlanmamıştır. Katalaz, GSH ve NO

düzeylerinde EKT sonrası değişiklik gözlenmemiştir (22). EKT'nin oksidatif metabolizma üzerine etkisi yeni yapılacak çalışmalarla aydınlatılmayı beklemektedir.

Biz bu çalışmada EKT yapılan psikiyatrik hastalarda total oksidan durum (TOD) ve total antioksidan durum (TAD)'u incelemeyi; bunlara bağlı olarak oksidatif stres indeksini (OSİ) hesaplayarak oksidatif metabolizmayı değerlendirmeyi amaçladık. Böylece psikiyatrik hastalıkların oksidatif metabolizma ile olan ilişkisini ve EKT'nin bu metabolizmada yaptığı değişiklikleri araştırmayı hedefledik.



## GENEL BİLGİLER

### OKSİDATİF METABOLİZMA

#### OKSİDANLAR

##### Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Dış yörüngesinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan moleküllere serbest radikal denir. Serbest radikaller aşağıda anlatılan üç mekanizmayla oluşmaktadır.

##### 1. Kovalent bağların homolitik kırılması

Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık (500-600 °C) kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalıyorsa, bu tür kırılmaya homolitik kırılma denir ve her iki atom üzerinde de paylaşılmamış elektron kalır. Organik moleküllerdeki bağların heterolitik kırılması durumunda zıt yüklü iyon çiftleri oluşur ve bu türler de reaktiftir.

##### 2. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi

Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa, radikal formu oluşur. Örneğin askorbik asit, glutatyon ve tokoferoller (E vitamini) gibi hücrel antioksidanlar, radikal türlere tek elektron verip radikalleri indirgerken, kendilerinin radikal formları oluşur.

##### 3. Normal bir moleküle elektron transferi

Radikal özelliği taşımayan bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektron oluşturuluyorsa, bu tür indirgenme radikal oluşumuna neden olabilir. Örneğin moleküler oksijenin tek elektron ile indirgenmesi, radikal formu olan süperoksitin ( $O_2^{\bullet -}$ ) oluşumuna neden olur (23).

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında oluştuğu gibi dış kaynaklı etkilerle de oluşabilir. Serbest radikal kaynakları Tablo 1’de gösterilmiştir. Radikal olmayan reaktif ürünlere oksidan denir. Ancak oksidanlar kolayca serbest radikallere dönüşebildiğinden genelde bu iki terim birbirinin yerine kullanılmaktadır (3, 4, 12, 23).

**Tablo 1.** Serbest radikal kaynakları

<b>Endojen Kaynaklar</b>	<b>Eksojen Kaynaklar</b>
1. İmmün hücre aktivasyonu	1. Hava ve su kirliliği
2. İnflamasyon	2. Sigara
3. İskemi	3. Alkol
4. Enfeksiyon	4. Ağır metaller (Cd, Hg, Pb)
5. Kanser	5. Bazı ilaçlar (Takrolimus, gentamisin)
6. Yaşlanma	6. Endüstriyel çözücüler
7. Aşırı egzersiz	7. Radyasyon
8. Mental stres	8. Yiyecekler (tütsülenmiş et, kullanılmış yağ)

Oksijen yaşam için vazgeçilmez bir elementtir. Serbest radikaller hücrelerin enerji üretimi sırasında, mitokondride ATP sentezlenirken ortaya çıkar. Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genelde oksijen ve nitrojendir. Genel olarak oksijen içerenlere reaktif oksijen türleri (ROT), nitrojen içerenlere reaktif nitrojen türleri (RNT) denir (24). Bunların dışında karbon (CCl<sub>4</sub>) ve sülfür merkezli (tiyol radikali RS<sup>•</sup>) radikaller de mevcuttur (25). Bu ürünler organizmada çift yönlü (zararlı-yararlı) rol alırlar. Düşük veya orta seviyede hücrel cevap ve immün yanıtta katkı sağlarken (sekonder mesajcı cGMP aktivasyonu, antimikrobik fonksiyon gibi) yüksek konsantrasyonda tüm hücrel yapılara zarar vererek ölümcül olabilirler (3, 26). Serbest radikaller diğer organik moleküllerle (karbonhidrat, protein, lipid, DNA vb.) kolayca reaksiyona girebilen kararsız moleküllerdir (24, 27).

**Radikallerin DNA’ya Etkileri:** DNA ile tepkimesi sonucunda baz ve şeker modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir. DNA’yı

etkileyerek hücrede mutasyona, hücresel disfonksiyona ve ölüme yol açarlar (4, 26, 28).

**Radikallerin Proteinlere Etkileri:** Etkilenme dereceleri içerdikleri aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Aromatik ve sülfür içeren amino asitlerden (triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi) meydana gelmiş proteinler, serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olurlar. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir (4).

**Radikallerin Lipitlere Etkileri:** Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Lipit peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında lipit serbest radikalleri ( $L^{\bullet}$ ) ve lipit peroksit radikallerinin ( $LOO^{\bullet}$ ) oluşması. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehyitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar (4, 29).

**Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri:** Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar DNA, proteinlere bağlanıp çapraz bağlar oluşturabilir. Enflamatuvar eklem hastalıklarında ve katarakta bir mukopolisakkarit olan hyalüronik asiti parçalarlar (30).

Reaktif oksijen türleri terimi hem süperoksit ve hidroksil gibi serbest radikalleri hem de hidrojen peroksit ve hipoklorit gibi nonradikal oksijen türlerini tanımlar. Oksijen türevi bileşikler Tablo 2'de gösterilmiştir (4, 31).

**Tablo 2.** Oksijen türevi bileşikler

<b>Radikal Olanlar</b>	<b>Radikal Olmayanlar</b>
Hidroksil ( $\cdot\text{OH}$ )	Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )
Alkoksil ( $\text{RO}\cdot$ )	Singlet Oksijen ( $\text{O}_2$ )
Peroksil ( $\text{ROO}\cdot$ )	Ozon ( $\text{O}_3$ )
Süperoksit ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ )	Hipoklorit ( $\text{HOCl}$ )
Hidroperoksil ( $\text{HO}_2\cdot$ )	Lipid hidroperoksit ( $\text{LOOH}$ )

Reaktif oksijen türlerinin üretimi hücrede enzimatik ve enzimatik olmayan olmak üzere iki yolla olur. Enzimatik üretim araşidonik asit metabolizması, sitokrom P 450 enzim sistemi, peroksizomal ve fagositoz esnasında olurken; enzimatik olmayan üretim ise mitokondrideki elektron transport zincirinde meydana gelir (4, 26).

**Sitokrom P 450 enzim sistemi:** Endoplazmik retikulumda bulunan bir enzim sistemidir. Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmasında en önemli mekanizma, ksenobiyotiklerin mikrozomal sitokrom P 450 enzim sistemi ile detoksifikasyonudur. Bu sistem, moleküllere bir elektron ilavesi ile veya molekülden bir elektron çıkararak toksik metabolitleri normal ürünlere çevirir. Bu oksidasyon redüksiyon olayları sırasında  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve hidroksil ( $\cdot\text{OH}$ ) meydana gelebilir (32).

**Araşidonik asit metabolizması:** Mikrozomal ve plazma membranı tarafından radikal üretiminin önemli enzimleri olan lipooksijenaz ve siklooksijenaz (araşidonik asit metabolizması) aktivitesi, serbest oksijen metabolitlerinin önemli bir kaynağıdır. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonuna ve plazma membranında araşidonik asit salınımına yol açar. Araşidonik asitin siklooksijenaz ve lipooksijenaz ile oksidasyonu da çeşitli serbest radikaller meydana gelmektedir (33).

**Ksantin Oksidaz (XO):** Çok yönlü ve hemen hemen bütün canlı türlerinde bulunan XO, pürinlerin hidroksilasyonunu katalizleyen bir enzimdir. Hipoksantin, oksijen varlığında XO ile ksantine oksitlenir; ksantin ise aynı enzimle tekrar

oksitlenerek ürik asidi oluşturur. Her iki adımda da  $O_2^{\bullet-}$  ve  $H_2O_2$  radikalleri oluşur (34, 35).

**Fagositoz:** Aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller ve eozinofiller fagositoz esnasında membran ve sitoplazmalarında bulundukları NADPH oksidaz ve myeloperoksidaz enzimleri ile hem serbest oksijen radikalleri hem de aşırı okside edici hipoklorik asit (HOCl) gibi ajanları üreterek karşılaştıkları mikroorganizmaları yok ederler. Bu işlemler esnasında hem ara hem de ana ürün olarak çok fazla miktarda reaktif oksijen metabolitleri oluşur. Bir mikroorganizma ile karşılaşıldığında nötrofiller aktive olarak lizozomal içeriklerini dışarıya vermeye başlarlar. Serbest oksijen radikalleri oluşumu ile birlikte mitokondri dışındaki oksijenin tüketiminde bir patlama gösterirler ve mikroorganizma yok edilir. Bu olaya “solunum patlaması” adı verilir ve bu olaydan sorumlu olan enzim NADPH oksidazdır (29, 36).

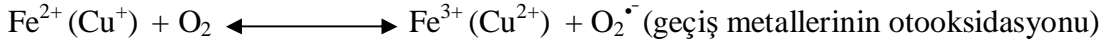
**Peroksizomlar:** Özellikle karaciğerde bulunmakla beraber diğer bütün organlarda da mevcuttur. Yüksek miktarda oksidaz (aminoasit oksidaz, urat oksidaz vb.) içerdiklerinden dolayı  $H_2O_2$ ,  $O_2^{\bullet-}$ , nitrik oksit ( $NO^{\bullet}$ ) kaynağıdır. Ancak peroksizomlarda katalaz aktivitesi de çok yüksek olduğu için  $H_2O_2$ 'in zararlı etkisi kısmen ortadan kaldırılır (37).

**Elektron Transport Zinciri (ETZ):** Normalde hücrelerde en büyük serbest oksijen radikal kaynağı mitokondriyal elektron transport zincirinde meydana gelen kaçaklardır. Buradaki sebep kompleks I ve III'den  $O_2$ 'e elektron kaçağının olmasıdır. Enerji üretimi ve hücresel solunum mitokondride gerçekleştiğinden bu organelin hücre için önemi büyüktür. Normal şartlarda ETZ'ye giren oksijenin %1-3'ü  $O_2^{\bullet-}$ 'e dönüşmektedir (25). Mitokondri iç zarında  $O_2^{\bullet-}$ 'nin dismutasyonu ile hidrojen peroksit oluşur.

### ***Süperoksit radikali ( $O_2^{\bullet-}$ )***

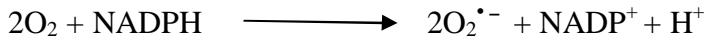
Süperoksit radikali hemen hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin ( $O_2$ ) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. Geçiş metalleri gibi İndirgeyici

özelliğindeki biyomoleküller oksijene tek elektron verip kendileri oksitlenirken süperoksit radikali oluştururlar (38).



Ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz gibi pek çok enzimin aktivitesi esnasında  $\text{O}_2^{\bullet -}$  oluşabilir (39). Aktive edilen fagositik lökositler bol miktarda süperoksit üreterek fagozom içine ve buldukları ortama verirler. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatır (4).

#### *NADPH Oksidaz*



Oksijen ve NADPH'dan süperoksit radikali oluşumu.

Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında nikotinamid adenin dinükleotid dehidrogenaz (NADH) ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılarından oksijene elektron kaçağının olmasıyla süperoksit radikali oluşur (26).

Süperoksit radikalının fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit ( $\text{NO}^{\bullet}$ ) ile birleşmesi sonucu bir reaktif nitrojen türü olan peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) meydana gelir (40). Bu molekül azot dioksit ( $\text{NO}_2^{\bullet}$ ), hidroksil radikali ( $\text{OH}^{\bullet}$ ), nitronyum iyonu ( $\text{NO}_2^{+\bullet}$ ) gibi toksik ürünlere dönüşebilir. Süperoksit radikali düşük pH değerlerinde daha reaktiftir ve perhidroksi radikali ( $\text{HO}_2^{\bullet}$ ) oluşturmak üzere protonlanır. Kendi başına zayıf bir oksidanken asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metalleri iyonlarının güçlü bir indirgeyicisi olmasıdır (41).

Bazı ROT'ların kaynağı ve bunlara karşı çalışan enzimler Tablo 3'de gösterilmiştir (42).

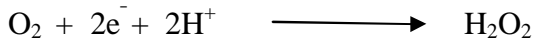
**Tablo 3.** Bazı major reaktif oksijen türleri ve metabolizmaları

ROT	Ana kaynağı	Enzimatik savunma sistemi	Ürünler
Süperoksit	ETZ'deki kaçaklar Aktive fagositler XO	SOD	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + O <sub>2</sub>
Hidrojen peroksit	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup> 'den SOD ile NADPH-oksidadaz (nötrofil) Glukoz oksidadaz XO	GPx Katalaz	H <sub>2</sub> O + GSSG H <sub>2</sub> O + O <sub>2</sub>
Hidroksil radikali	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup> ve H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'den geçiş metalleri ile (Fe veya Cu)		

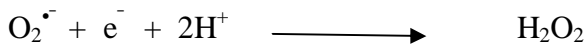
GSSG: okside glutatyon

### ***Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)***

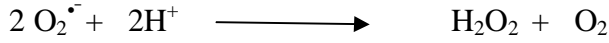
Hidrojen peroksit yağda çözünebilir. Bu nedenle hidrojen peroksit oluştuğu yerden uzakta, hasar oluşturabilir. Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksitlerin enzimatik/nonenzimatik dismutasyonu tepkimeleri sonucu oluşur (Reaksiyon 1-4). Dismutasyon sonunda radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden bu isim verilmiştir. Bu reaksiyon, spontan olarak veya SOD enzimi tarafından katalizlenir. Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektronu olmadığı için serbest radikal değildir. Fakat süperoksit ile reaksiyona girip hidroksil radikali (<sup>•</sup>OH) oluşturduğundan radikal olarak ele alınır (2, 23).



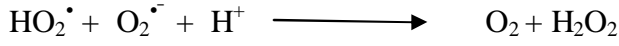
Reaksiyon 1. Moleküler oksijenden hidrojen peroksit oluşumu



Reaksiyon 2. Süperoksit radikalinden hidrojen peroksit oluşumu



Reaksiyon 3. İki süperoksit molekülünden hidrojen peroksit ve moleküler oksijen oluşumu

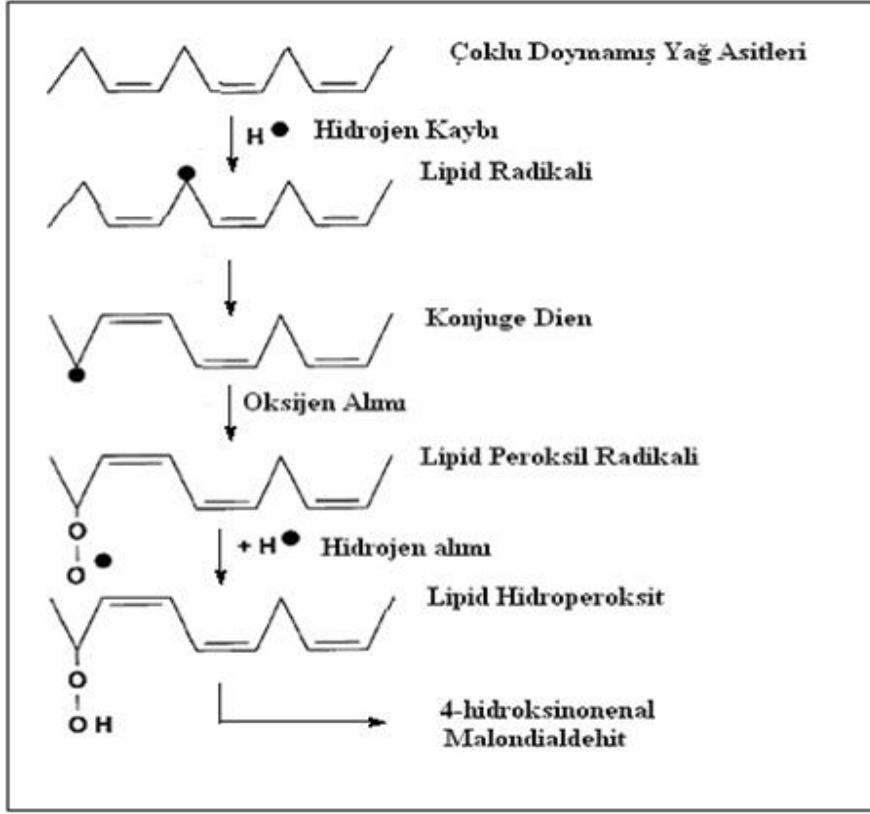


Reaksiyon 4. Süperoksit radikali ve perhidroksi radikaliyle hidrojen peroksit ve moleküler oksijen ve oluşumu

### ***Hidroksil radikali (•OH)***

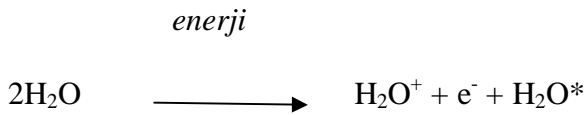
Hidroksil radikali çok reaktif ve yarı ömrü kısa oksitleyici bir ajandır. Radikal olmayan moleküllerle zincirleme reaksiyonları başlatabilme kapasitesi olduğundan büyük hasara neden olur. Lipid, protein ve nükleik asitler başta olmak üzere hemen hemen bütün hücrel moleküllerle reaksiyona girebilmektedir (25). Hidroksil radikalının organik moleküllerden hidrojen (bir proton ve bir elektron) atomu alarak suya indirgendiği tepkime “hidrojen çıkarma tepkimesi” olarak bilinir. Bu radikalın katılma tepkimesi ile biyomolekül oksitlenir ve tepkime de sonlanır. Oysa hidrojen çıkarma tepkimesi ile başlayan •OH’in etkisi, zincirleme tepkimeler şeklinde devam eder. Şöyleki: Organik bir molekülden hidrojen çıkarılması ile karbon merkezli bir radikal (R•) oluşur. Karbon merkezli radikaller derhal ortamdaki bir oksijen molekülü ile tepkimeye girerek peroksil radikalini (ROO•); peroksil radikali ise •OH gibi davranarak bir diğer organik molekülden hidrojen çıkararak yeni bir karbon merkezli radikal (R•) oluşumuna neden olurken, kendisi hidroperoksit (ROOH) formuna indirgenir (23). Şekil 1’de lipid peroksidasyonu gösterilmiştir.



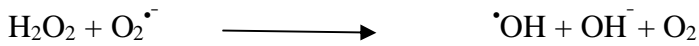


Şekil 1. Lipid peroksidasyonu (29)

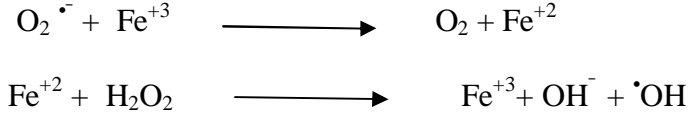
Hidroksil radikali, iyonize edici radyasyonun etkisiyle sulu ortamda su moleküllerinin iyonlaşmasıyla oluşabilir.



Uyarılmış su molekülü ( $\text{H}_2\text{O}^*$ ) homolitik yıkım ile;  $\text{H}_2\text{O}^+$  ise bir su molekülü ile tepkimeye girerek hidroksil radikallerini oluştururlar (23).

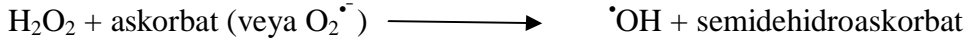


Haber-Weiss reaksiyonu; spontan olarak hidrojen peroksit ve süperoksitten hidroksil radikali oluşumu (26).



Fenton reaksiyonu; geçiş metalleri varlığında hidroksil radikali oluşumu (26).

*Fe, Cu*



Hidrojen peroksit ve askorbattan hidroksil radikali oluşumu (23).

### ***Singlet O<sub>2</sub>***

Eşlenmemiş bir elektronu bulunmadığından serbest radikal değildir. Fakat hidrojen peroksit gibi serbest radikal reaksiyonlarını başlattığından serbest radikal sınıfına dahil edilmiştir (25). Oksijen elektronlarından birinin enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi, kendiliğinden dismutasyon tepkimelerinde ve hidroperoksitlerin metaller varlığında yıkımı sonucunda da oluşabilir.

Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini (RO<sub>2</sub><sup>•</sup>) meydana getirir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir (23).

### ***Hipoklorik asit (HOCl)***

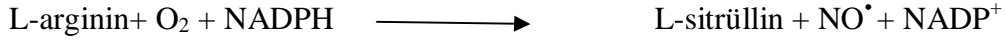
Aktive olan nötrofiller, makrofajlar ve eozinofiller süperoksit üretirler. Özellikle nötrofiller, içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığı ile süperoksitin dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'e dönüştürür (12).

### **Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)**

Nitrik oksit son derece toksik olan atmosferik bir gazdır ve yarı ömrü çok kısadır. Nörotransmisyon, immün direnç, apoptozis kontrolü gibi birçok fizyolojik durumda rol alır (4). NO<sup>•</sup> endotel hücresi, sinir hücresi, makrofaj, trombosit, düz kas hücresi ve birçok hücrede nitrik oksit sentazlar (NOS) olarak adlandırılan bir dizi

enzim tarafından sentezlenir. Bu enzimin nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenbilir (iNOS) olmak üzere üç formu vardır (23).

*NO sentaz*



Reaktif nitrojen türleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Reaktif nitrojen türleri (2)

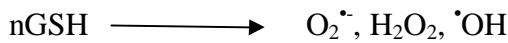
Radikal Olanlar	Radikal Olmayanlar
Nitrik oksit (NO <sup>•</sup> )	Nitroksil (NO <sup>•</sup> )
Nitrojen dioksit (NO <sub>2</sub> <sup>•</sup> )	Nitril kasyonu (NO <sup>+</sup> )
	Nitril klorit (NO <sub>2</sub> Cl <sup>•</sup> )
	Peroksinitrit (OONO <sup>•</sup> )
	Peroksinitröz asit (ONOOH <sup>•</sup> )
	Nitröz asit (HNO <sub>2</sub> )
	Dinitrojen trioksit (N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )

Lipid radikallerle (örneğin hücre zarında) tepkimeye girmesi NO<sup>•</sup>'e antioksidan bir etki kazandırır (23).

NO<sup>•</sup>'in ROT'lar ile özellikle O<sub>2</sub><sup>•-</sup> reaksiyon vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitriti (ONOO<sup>•</sup>) oluşturduğu ve bunun da <sup>•</sup>OH radikalinin oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (24).

Ayrıca serbest radikallerin oluşumuna metal iyonları varlığında GSH ve askorbik asit gibi önemli antioksidanlar da prooksidan gibi davranmaya başlayarak katkıda bulunurlar (23).

*Fe, Cu*



Radikalik tepkimeler;

- oluşan radikallerin antioksidanlar ile indirgenmesi,
- radikallerin birbirleri ile tepkimeleri,

c) ortamda tepkimeye girebilecek bileşik kalmaması durumunda sona erebilir (23).

## ANTIOKSİDANLAR

Antioksidanlar serbest radikallerin zararlı etkilerini önleyerek ve zincir kırıcı etkileri ile oksidanları etkisizleştirerek oksidatif dengeyi sağlarlar. Böylece oksidanların fizyolojik seviyede tutup oksidatif stresi engellerler (2).

Endojen antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere kendi içinde ikiye ayrılır (Tablo 5) (2, 4).

**Tablo 5.** Antioksidan çeşitleri

A. Enzimatik Antioksidanlar	B. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
1.Süperoksit Dismutaz (SOD)	1.Lipoik Asit
2.Glutatyon Peroksidaz (GPx)	2.Glutatyon
3.Glutatyon Redüktaz (GRx)	3.L-arjinin
4.Katalaz	4.Koenzim Q10
	5.Melatonin
	6.Ürik Asit
	7.Bilirubin
	8.Metal Bağlayıcı Proteinler (Transferrin vb.)

Eksojen antioksidanlar ise vücutta üretilemezken çoğunlukla beslenme yoluyla alınırlar (Tablo 6)(4).

**Tablo 6.** Eksojen antioksidanlar

1.Vitamin E	3.Karotenoidler	5.Flavonoidler
2.Vitamin C	4.İz metaller (selenyum, mangenez, çinko)	6.Omega-3 ve omega-6

### Enzimatik Antioksidanlar

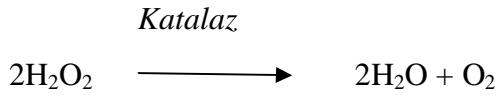
#### *Süperoksit dismutaz*

Süperoksitin hidrojen peroksite dismutasyonunu katalizleyen SOD enzimi antioksidan savunmanın ilk basamağını oluşturur (reaksiyon 3). Bu reaksiyon yavaş da olsa kendiliğinden de gerçekleşebilir. Üç tipi olan bu enzim sitozol, mitokondri ve

ekstrasellüler alanda bulunur. Kofaktörü bakır-çinko veya manganezdır. Süperoksit radikalik zincir tepkimelerinin başlamasını ve tepkimeler boyunca çok daha reaktif ve toksik etkili radikallerin yapımını engeller (3).

### ***Katalaz***

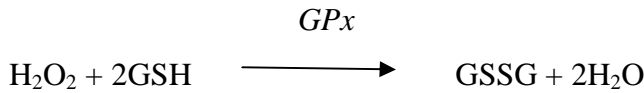
Katalaz, dört tane hem ve NADPH grubu bulunan bir hemoproteindir. Sitozolda ve daha çok peroksizomlarda bulunur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'i su ve moleküler oksijene çevirir.



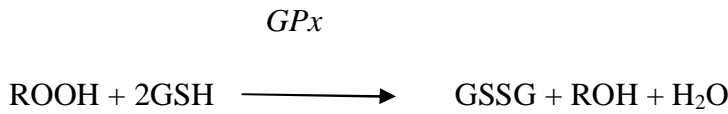
Hidrojen peroksiten su ve moleküler oksijen oluşumu (3, 12).

### ***Glutasyon peroksidaz – redüktaz sistemi***

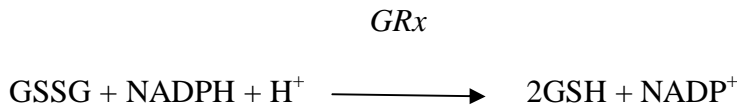
Glutasyon peroksidaz hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin detoksifikasyonundan sorumludur. Dört tane selenyum atomu içerir. Sitozolik ve mitokodrial bir enzimdir. Glutasyonun antioksidan aktivite göstermesi için okside halinin GRx ile indirgenmesi gerekir. (12).



Hidrojen peroksit ve glutatyondan glutasyon disülfid ve su oluşumu (3)



Kolesterol ve yağ asidi hidroperoksitlerinden lipid alkol oluşumu (3)



Okside glutasyonun redükte glutatyona çevrilmesi (3)

Sitozolda bulunan selenyum bağımsız Gpx lipit peroksitlerin etkilerinden korunmada görevlidir (3).

## Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

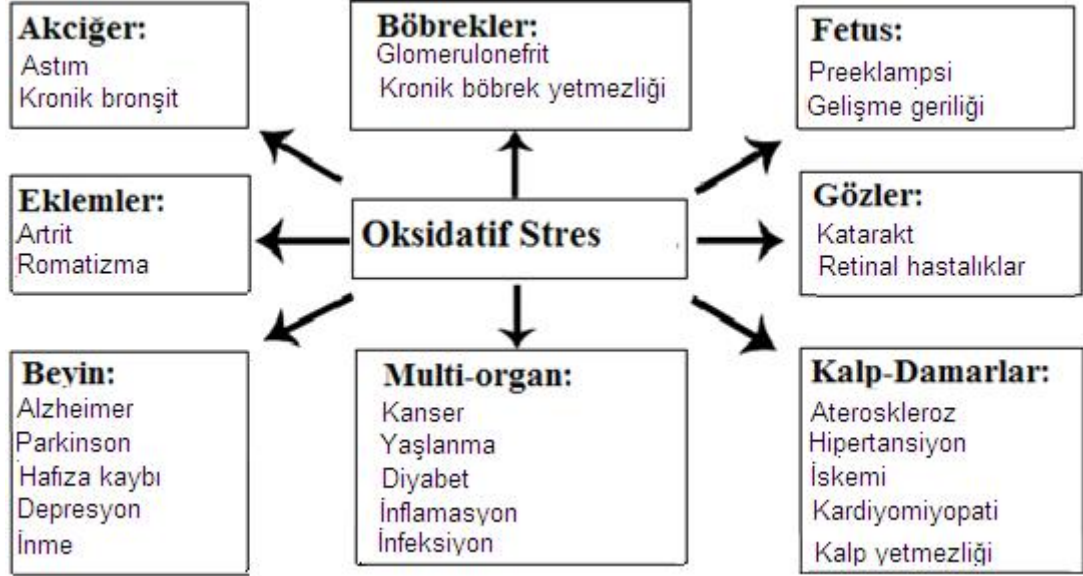
Enzimatik olmayan antioksidanlardan bazıları ve görevleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Enzimatik olmayan antioksidanlar ve görevleri

Glutasyon	Serbest radikaller ( $\cdot\text{OH}$ , $\text{H}_2\text{O}_2$ , singlet $\text{O}_2$ ) ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Vitamin C ve E’yi aktif formlarına döndürür. Glutasyon, proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupların oksidasyona karşı korunmasını sağlar (26).
Askorbik Asit (C Vitamini)	C vitamini hücre dışı sıvıların en önemli antioksidanıdır. $\text{O}_2^{\cdot-}$ , $\cdot\text{OH}$ , $\text{H}_2\text{O}_2$ , $\text{HOCl}$ ve singlet oksijenle reaksiyona girerek zararlı etkilerden korur. Membran içindeki ve ekstraselüler dokulardaki lipid peroksidasyonunu önler (12).
E Vitamini ( $\alpha$ -Tokoferol)	Vücutta bulunan major zincir kırıcı antioksidandır. Hücre zarı fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden korur. E vitamini selenyum ile birlikte $\text{H}_2\text{O}_2$ , lipid peroksit radikallerini indirger (43).
Karotenoidler	Vitamin A’nın ön maddesi olup, $\text{NO}_2^{\cdot}$ , $\cdot\text{OH}$ , alkoksil ve peroksil radikalleriyle direkt olarak etkileşerek antioksidan özellik gösterdiği bulunmuştur. Lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunu önleyebildiği saptanmıştır. En iyi singlet oksijen temizleyicidir (4, 44).
Ürik Asit	Peroksinitrit, nitrik oksite karşı antioksidan rol oynar (5).
Bilirubin	$\alpha$ -Tokoferol benzeri etkiyle lipid peroksidasyonunu önler. Serumdaki antioksidan kapasitenin önemli bir kısmını oluşturur (45).
Melatonin	Melatoninin önemli bir özelliği lipofilik olmasıdır, hücrenin hemen bütün organallerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir ve böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir. En zararlı serbest radikal olan hidroksil radikalini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Antioksidan enzimleri stimüle eder (46).
Lipoik Asit	Lipid peroksidasyonunda görevli peroksil radikalini, vitamin C ve vitamin E radikallerini etkisizleştirir. Metal şelasyonu yaparak antioksidan aktivite gösterir (47).

## OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine bir dengesizlik olması durumu olarak tanımlanır. Oksidatif stres kronik ve dejeneratif hastalıklarda (kanser, artrit, yaşlanma, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar vb.) çok önemli rol oynar (Şekil 2). İnsan vücudu oksidatif strese karşı koymak için antioksidan savunma sistemini kullanır.(2, 4, 24, 26).



Şekil 2. Serbest radikallerin rol oynadığı hastalıklar (4)

## OKSİDATİF HASARIN GÖSTERİLMESİ

Spesifik belirteçler oksidatif hasarı gösterebilir. Bazı biyobelirteçler hücre hasarı için iyi karakterizedir. Örneğin; 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin ve 8-hidroksiadenin idrarda ölçülür ve DNA hasarını gösterirken, lipid peroksidasyon son ürünleri olan isoprostanlar (8-epi-prostaglandine, malondialdehid (MDA)) veya dien konjugatları lipid hasarını, nitrotirozin ve protein karbonil grupları ise protein hasarını gösterir (2, 26). Antioksidanlar açısından bir değerlendirme yapılmak istenirse; günümüzde SOD, katalaz, GPx gibi antioksidan enzimler ve daha birçok antioksidan molekül ölçümü mümkündür.

## Total Oksidan Durumun Ölçülmesi

Farklı oksidan türlerinin serumdaki miktarı laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir. Fakat pek çok oksidan molekül olduğundan bunların tek başlarına

ölçümü; zaman, emek yoğun çalışma ve komplike teknikler gerektirdiğinden pahalıdır. Ayrıca bu moleküllerin oksidan etkileri birbiri üzerine eklenebilir. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında tek tek oksidan ölçümünün pratik olmadığı görülmektedir. Total oksidan durum bize oksidanların toplam etkisi hakkında yol gösterici olabilir. Serumdaki temel oksidanlar  $H_2O_2$  ve lipid hidroperoksittir (48).

### **Total Antioksidan Durumun Ölçülmesi**

Serbest radikallerin zararlı etkilerinden organizmayı koruyan enzimatik veya enzimatik olmayan pek çok antioksidan molekül mevcuttur. Bunlar da oksidanlar gibi tek tek ölçülebilir. Fakat antioksidanların ayrı ayrı ölçümü yukarda oksidan ölçümünde bahsedilen olumsuzlukları da beraberinde getirir. Total antioksidan durum ölçümü bize serumdaki enzimatik - enzimatik olmayan antioksidanların toplam etkisi hakkında önemli bilgiler verir. Serumdaki antioksidan etkinin % 48.9'unu total SH grupları, % 5'ini C vitamini, % 3.8'ini ürik asit, % 1.9'unu E vitamini, % 1.7'sini bilirubin, % 38.7'sini ise diğer antioksidanlar oluşturmaktadır (5, 49).



## İKİ UÇLU BOZUKLUK

İki uçlu (bipolar) bozukluk belli bir düzen olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karışık dönemlerle giden ve bu dönemler arasında kişinin tamamen sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği kronik seyirli bir duygulanım bozukluğudur. Hastaların yaşamları süresince tüm hastalık dönemlerinin büyük kısmı depresif dönemden, daha küçük bir kısmı ise hipomanik ya da manik dönemlerden oluşmaktadır (50).

İki uçlu bozukluğun yaşam boyu sıklığı her iki cinsiyette yaklaşık eşittir ve genel popülasyonda yaygınlığı %6 gibi büyük bir orandadır (51).

Bipolar bozukluk, birden fazla geni ilgilendiren (polimorfik-poligenik) ve multifaktöryel bir kalıtım ile genetik geçiş göstermektedir. İki uçlu bozukluk hastalarının birinci derece yakınlarında iki uçlu hastalık gelişme riskinin %3-8 arasında değiştiği gösterilmiştir (52, 53).

Mani oluşumunda noradrenerjik aktivasyondan ve buna bağlı olarak "Noradrenerjik-kolinerjik" sistemler arasındaki dengenin bozulduğundan söz edilmektedir (50). Serotonin öncüsü olan L-triptofan, yüksek dozlarda verildiğinde mani benzeri tablo oluşturmaktadır (54). Manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma olduğu, asetilkolinin sinaptik salınımında ise azalma olduğu düşünülmektedir (50, 55).

Ayrıca nöroendokrin akslarda sıkıntılar olabildiği, hücrel immünitede artış görülmesiyle immünolojik temelin de hastalığın patogenezinde rol oynayabildiği gösterilmiştir (50, 56).

### İki Uçlu Bozuluk Tanısı

Duygudurum bozuklukları; depresif bozukluklar, bipolar bozukluklar, genel tıbbi bir duruma bağlı duygudurum bozukluğu ve madde kullanımının yol açtığı duygudurum bozukluğu şeklinde ayrılır.

DSM-IV'e göre kişiye İki uçlu bozukluk tanısı konulabilmesi için en az bir kez mani ya da karma atak yaşaması gerekmektedir. DSM-IV tanı kriterlerine göre manik atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir (Tablo 8).

**Tablo 8. Manik atak tanı kriterleri (57)**

---

**A.** En az 1 hafta süren, olağandışı ve sürekli, kabarmış, taşkın ya da iritabl, ayrı bir duygudurum döneminin olması.

**B.** Duygudurum bozukluğu dönemi sırasında, aşağıdaki semptomlardan üçü ya da daha fazlası belirgin olarak bulunur:

1. Benlik saygısında abartılı artma ya da grandiyözite

2. Uyku gereksiniminde azalma

3. Her zamankinden daha konuşkan olma ya da konuşmaya tutma

4. Fikir uçuşmaları ya da düşüncelerin sanki yarışıyor gibi birbirlerinin peşi sıra gelmesi

5. Dikkat dağınıklığı, yani dikkatin önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla çekilebilmesi

6. Toplumsal, mesleki, eğitim, sosyal alanlarda ya da cinsel açıdan amaca yönelik etkinlikte artma ya da psikomotor ajitasyon

7. Kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek, zevk veren etkinliklere aşırı katılma

**C.** Bu semptomlar mikst atağın tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

**D.** Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırmayı gerektirecek derecede ağırdır; ya da psikotik özellikler gösterir.

**E.** Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

---

DSM-IV tanı kriterlerine göre karma atak tanısı konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerin olması gerekmektedir (Tablo 9).

**Tablo 9.** Karma atak tanı kriterleri (57)

---

**A.** En az 1 haftalık dönem boyunca hemen her gün, hem bir manik dönem, hem de bir major depresif dönem için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.

**B.** Bu duygudurum bozukluğu, mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde ya da başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine ya da başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek derecede ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.

**C.** Bu semptomlar bir madde kullanımının ya da genel tıbbi bir durumun fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

---

## MAJOR DEPRESYON

Yaşamın normal bir parçası olarak kabul edilebilen depresif duygular; sağlıklı insanlarda istenmeyen ya da hayal kırıklığına neden olan yaşamsal olaylar karşısında ortaya çıkan sıkıntı, üzüntü ve keder içeren duygusal tepkilerdir. Klinikte ruhsal bir rahatsızlık olarak kabul edilen “depresif bozukluk” ise duygusal bir tepkiden çok daha şiddetli ve kişinin yaşamını olumsuz olarak etkileyen, hatta onun tüm yaşamsal işlevlerini bozan, duygu durum bozukluğudur (50).

Depresyon psikiyatrik hastalıklar içinde en sık görülen hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından toplumsal, ekonomik, fiziksel, duygusal sorunlara yol açan hastalıklar arasında depresyonun dördüncü sırada yer aldığı bildirilmiştir (58). Major depresyonun yaşam boyu yaygınlığının genel olarak %15 dolayında olduğu, kadınlarda ise bu oranın %25'e kadar yükselebileceği bulunmuştur (59).

Türkiye'de depresyonun yaygınlığı ile ilgili önemli veriler sağlayan araştırma Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan, "Türkiye Ruh Sağlığı Profili" araştırmasıdır. Bu çalışmada depresif nöbet yaygınlığı %4,0 olarak bulunmuştur. Yaygınlık oranları diğer çalışmalarla uyumlu olarak kadınlarda %5,4 erkeklerde ise %2,3'tür (60).

Depresyon olan kişilerin birinci derece akrabalarında bu bozukluğa yakalanma riski 2-3 kat artmaktadır (59). Major depresyonun genetik yönü oldukça karmaşıktır, genetik heterojenite ve multifaktoriyel kalıtım göstermektedir (61).

Monoamin hipotezi üç biyogenik aminden (serotonin, norepinefrin, dopamin) birisinin ya da diğerinin eksikliğinin ve dolayısıyla fonksiyonlarında ortaya çıkan azalmanın veya bu reseptörlerdeki sayı ve duyarlılıkta artışın depresyonun altında yatan biyolojik düzenek olduğunu ileri sürmektedir. Depresif hastalarda noradrenalinin azalmasının depresif semptomlarda bir artış oluşturduğuyla ilgili kapsamlı kanıtlar mevcuttur (62, 63). Depresyonun serotonin mekanizmasının eksikliği ya da aşırılığı ile değil değişken olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (63). Depresif hastalarda endojen opioidlerden B endorfin düzeylerinin yüksek

bulunduğu, melatonin düzeyinin düşük olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (64). Beynin ana eksitatör nörotransmitteri glutamat ve ana inhibitör nörotransmitteri gamma aminobütirik asit'in de (GABA) depresyonun ortaya çıkmasında rolü olduğu anlaşılmıştır (65).

Depresyonda “nöroplastisite varsayımı” ileri sürülmüştür. Bu varsayım depresyonu nörotransmitterler ve onların reseptörlerinin durumlarından ziyade, beyindeki bazı yapısal değişiklikler ve bu değişikliklerin sonucu hipokampus gibi bazı bölgelerde ortaya çıkan yeniden modellemelerin oluşmasıyla açıklanmaktadır. Örneğin, yineleyici depresyonu olanlarda ve uzun süreli depresyon yaşayanlarda hipokampus hacminin nöronal hasar nedeniyle azaldığı tespit edilmiş bazı antidepressanların bu hasarların oluşmasını engelleyerek ve yeni nöronların oluşumuna katkıda bulunarak etkinlik gösterdiklerini düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (66).

Benlik saygısının düşük olması, obsesif kişilik özellikleri, erken çocukluk yaşlarında yaşanan istenmeyen olaylar, özellikle boşanma, ölüm gibi kayıplarla ilişkili yas süreçleri, uzun süreler işsiz kalma, toplumsal desteklerden yoksun olma vb. birçok faktörün depresyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı ve sürmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (64).

## **Major Depresyon Tanısı**

**Tablo 10.** Major depresif bozukluk tanı kriterleri (57)

---

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da zevk alamama olması gerekir.

1. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum olması.

2. Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ya da bu etkinliklerin çoğuna karşı ilgide belirgin azalma ya da bu etkinliklerden zevk alamıyor olma.

3. Perhizde değilken önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma ya da hemen her gün iştahta artma ya da azalma olması.

4. Hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma olması.

---

**Tablo 10 ‘Devam’.** Major depresif bozukluk tanı kriterleri (57)

---

<b>5.</b> Hemen her gün psikomotor ajitasyon ya da retardasyon olması.
<b>6.</b> Hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybı olması.
<b>7.</b> Hemen her gün değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duyguları (sanrısallık olabilir) olması.
<b>8.</b> Hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da kararsızlık olması
<b>9.</b> Yineleyici ölüm düşünceleri, özgül bir plan olmaksızın yineleyici intihar düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzerine özgül bir tasarımı olması.
<b>B.</b> Bu belirtiler bir karışık atak (mikst atak) belirtilerini karşılamamaktadır.
<b>C.</b> Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
<b>D.</b> Bu belirtiler bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel bir tıbbi duruma bağlı değildir.
<b>E.</b> Bu belirtiler yaşla daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin kaybından sonra bu belirtiler 2 aydan daha uzun sürer ya da bu belirtiler işlevsellikte belirgin bozulma, değersizlik düşünceleri ile hastalık düzeyinde uğraşma, intihar düşünceleri, psikotik belirtiler ya da psikomotor retardasyonla belirlidir.

---

## ŞİZOFRENİ

Şizofreni düşünceyi, algıyı, duyguyu, hareketi ve davranışı etkileyen, çeşitli semptom kümeleriyle ortaya çıkabilen ve farklı klinik görünüm sergileyen, tekrarlayıcı, kronik gidişli, kişinin çevresiyle uyumsuzluk ve çatışmalar yaşamasına neden olan, oldukça yıkıcı tablolarla seyredabilen bir sendromdur. Kişi alışlagelmiş algılama ve yorumlama biçimlerine yabancılaşır, kendine özgü bir içe kapanım dünyasına çekilir (67–69).

Şizofreninin yaşam boyu prevalansı yaklaşık % 0.4 civarındadır. Her iki cinsiyette eşit oranda görülür (70). En sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşlarıdır (71). Sosyoekonomik düzeyi düşük olan bireylerde daha yüksek oranda görülmektedir. Kırsal alanda şizofreni prevalansı, kentsel alana göre eşit orandadır. Şizofreni prevalansı, gelişmiş ülkelerde, daha az gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir (70).

Türkiye’de şizofreni yaygınlığının araştırıldığı bir çalışmada 1000 kişiden 8,9’unda şizofreni saptandığı bildirilmiştir (72).

Günümüzde şizofreninin çok sayıda etkenin bir araya gelmesi ile oluşan bir hastalık olduğu görüşü hakimdir. Genel olarak kabul gören iki vuruş hipotezine göre; gelişimin erken dönemlerinde genetik ya da çevresel etkenlerle beyin gelişimi bozulmakta, bu bozukluk kişi için yatkınlık yaratmakta, yaşamın sonraki dönemlerinde kişinin stresli bir çevresel etkiyle karşılaşması üzerine şizofreni belirtileri gelişmektedir.

Biyolojik, psikososyal ve çevresel etkenlerin karşılıklı etkileşimine dayanan stres-yatkınlık modeline göre, özel bir yatkınlığı olan bir kişi stresli bir durumla karşılaşınca şizofreni gelişmektedir (73).

Şizofrenide ventriküler genişleme ve kortikal atrofi görülmektedir. Özellikle prefrontal kortikal bölge yapısal ve işlevsel anormallikler göstermektedir (74–76).

Şizofrenide dopaminerjik etkinlikte artış olduğunu iddia eden “dopamin hipotezi” şizofreni fizyopatolojisini açıklamaya çalışan en önemli hipotezlerden birisidir. Bu hipoteze göre; beynin bazı bölgelerinde dopaminerjik yollardaki aktivite artışı çeşitli psikotik belirtilere, bazı bölgelerdeki dopaminerjik yollardaki aktivite eksikliği ise bilişsel bozukluğa neden olmaktadır. Şizofrenide serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimde bir bozukluk olduğu öne sürülmüştür. Yine bu hastaların bir kısmında BOS’da noradrenalin düzeyi yüksek bulunmuştur (64, 73–75).

Glutamat sinir sistemi gelişimi sırasında aksonların hedeflerine yönelmelerinde ve gerek genetik, gerek sinaptik, gerekse yapısal düzeylerdeki nöronal plastisitenin oluşumunda rol almaktadır. Şizofrenide beynin belirli bölgelerinde glutamaterjik nöronal iletim anomalileri olabileceği, azalmış glutamaterjik aktivite ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında korteksin bazı bölgelerinde GABAerjik nöronlarda azalma saptanmıştır (80, 81).

Şizofreni hastalarının akrabalarında şizofreni riski daha yüksektir ve aile üyelerinin şizofreni geliştirme riski hastayla olan biyolojik ilişkilene derecesi ile artış gösterir. Şizofrenilerin birinci derecede akrabalarında şizofreni gelişme oranı 5 kat daha yüksektir. Hem anne hem babanın şizofren olduğu durumda, çocuklarda şizofreni gelişme şansı % 30’un üstündedir.

Bu bulgular şizofrenide genetik yatkınlığı düşündürmekle birlikte, tek yumurta ikizlerinde konkordansın %100 olmaması genetik olmayan faktörlerin de şizofreni patogeneğinde önemli rolleri olacağını ortaya koymaktadır (73, 82).

### **Şizofreni Tanısı**

DSM IV’e göre şizofreni tanı kriterleri Tablo 11’de gösterilmiştir.



**Tablo 11. Şizofreni tanı kriterleri (57)**

---

**A-Karakteristik Semptomlar:** Bir aylık bir süre boyunca 5 kriterden en az 2 tane veya daha fazlasının devam etmesi: (Hezeyanlar bizar ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle / birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı Ölçütlerinden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.)

1- Hezeyanlar,

2- Halüsinasyonlar,

3- Dezorganize konuşma yada enkoherans,

4- İleri derecede dezorganize yada katatonik davranış,

5- Negatif semptomlar (affektif donukluk, aloji-konuşamazlık- yada avolisyon).

**B-** Toplumsal/Mesleki işlev bozukluğu

**C-** En az 6 ay süreli (6 ayın en az 1 ayı A tanı ölçütlerini kapsamalı)

**D-** Şizoaffektif bozukluk, duygudurum bozukluğu dışlanmış olmalı

**E-** Madde kullanımının/Genel tıbbi durumun dışlanmış olmalı

**F-** Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

---

## PSİKİYATRİK HASTALIKLAR VE OKSİDATİF METABOLİZMA

Serbest radikallerin sebep olduğu nöronal hasarın pek çok psikiyatrik hastalığın patogeneğinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu düşünce oksidatif stresde rol oynayan serbest radikallerin toksik etkilerinin olmasından kaynaklanmaktadır. Oksidatif stresin şiddetine göre hücrenel yapılarda zarar, mitozun durması, apoptozis ve nekroza kadar giden bir hasar söz konusudur. Beynin oksidatif hasara en hassas organlardan biri olduğu da düşünüldüğünde oksidatif stresin psikiyatrik hastalıklardaki önemi anlaşılacaktır. Ayrıca beyindeki yüksek oksijen kullanımı, serbest radikal hasarına en duyarlı moleküllerden biri olan lipidden zengin yapısı, ortalama antioksidan savunma sistemine sahip olması ve demir, bakır gibi redoks katalitik metallerin mevcudiyeti psikiyatrik hastalıkların patogeneğinde oksidatif stres teorisini desteklemektedir (83). Psikiyatrik hastalıklarda çalışılmış bir çok oksidatif belirteç sonucu oksidatif hasar görüşünü desteklemektedir (84).

Çalışmalar iki uçlu bozukluk, depresyon ve şizofrenide oksidatif ve antioksidatif moleküllerin patofizyolojik rollerinin olabileceğine dikkat çekmektedir (85).

## ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ

Elektrokonvülsif Terapi kontrollü bir ortamda beyine kısa elektrik akımları verilip beyinde epileptik nöbet oluşturularak yapılan bir tedavi yöntemidir. Psikiyatrik hastalıklarda kullanımın yasal hale gelmesi ise 1950’de Max Fink’in katkısıyla olmuştur (86).

EKT endikasyonları Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** EKT endikasyonları (19)

- 
- 1.Major Depresif Epizod (bir uçlu, iki uçlu veya karma durumlar)
  - 2.Mani
  - 3.Şizofreni
  - 4.Diğer Psikotik Bozukluklar (şizofreniform, şizoafektif bozukluk vb.)
  - 5.Diğer Nöropsikiyatrik Bozukluklar (katotoni, deliryum, Parkinson, vb.)
- 

EKT’nin ilk tedavi seçeneği olduğu durumlar hastalığa göre değişmekle birlikte genel tercih nedenleri Tablo 13’de gösterilmiştir (19).

**Tablo 13.** EKT’nin ilk seçenek olduğu durumlar

- 
- 1.Hızla düzelme gerektiren durumlar:
    - a.İntihar eğilimi
    - b.Malnütrisyon
    - c.Katotoni
    - d.Ajitasyonlu ağır psikoz
  - 2.Diğer tedavilerin daha riskli olduğu düşünülen durumlar:
    - a.Yaşlılar
    - b.Gebeler
  - 3.Hastaların kendi isteği ile EKT tercihi
- 

EKT için kesin kontrendikasyon yoktur. EKT’nin göreceli kontrendike olduğu durumlar Tabloda 14’de gösterilmiştir (19).

**Tablo 14.** EKT'nin göreceli kontrendike olduğu durumlar

- 
- 1.Kafa içi yer kaplayan lezyonlar
  - 2.Kafa içi basınç artması
  - 3.Miyokard infarktüsü
  - 4.Yeni intraserebral kanama
  - 5.Kanayan veya değişken anevrizma veya arterio-venöz malformasyonlar
  - 6.Retina dekolmanı
  - 7.Feokromasitoma
  - 8.Hipertansiyon
  - 9.Osteoporoz
  - 10.Kafatasında defekt
- 

#### **Etki Mekanizması**

Temelde üç mekanizmadan bahsedilebilir (19, 86).

1. Monoamin Düzenlemesi
2. Nörotrofik Faktörlerdeki Değişim
3. Antikonvülzan Etki

EKT ilgili beyin sistemlerindeki eksik monoamin düzeyini artırır. Dopaminerjik nörotransmisyon artışına neden olması Parkinson hastarındaki etkinliğini de açıklar. Aynı zamanda serotonerjik ve adrenerjik nörotransmisyonu arttırdığı da bilinmektedir. EKT sonrası BOS'da 5-HİAA düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (87).

EKT uygulaması hücre içi cAMP'yi arttırarak beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi büyüme faktörleri arttırmaktadır. Artan BDNF düzeyleri nöronların büyümesini, gelişmesini ve yaşam sürelerinin uzamasını sağlarken; norepinefrin ve serotonin reseptör ekspresyonunu arttırmaktadır (86).

EKT'nin antikonvülzan etkisinde temel medyatörün GABA olduğu düşünülmektedir. EKT ile GABA transmisyonunda artış ve reseptör antagonizması

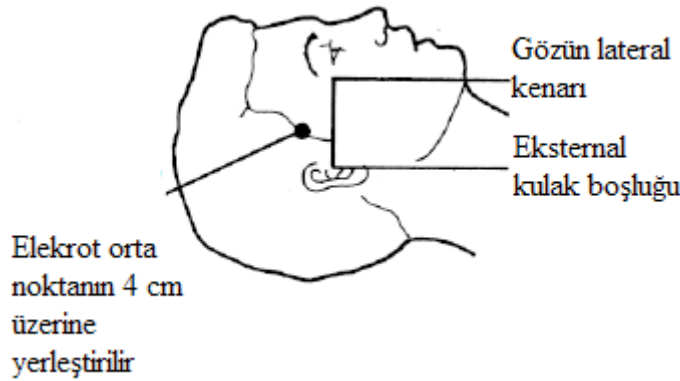
gözlenmektedir. Bu antikonvülzan etkiler EKT esnasındaki nöbet eşğini arttırmaktadır. Ayrıca EKT endojen opioid düzeyini arttırarak nöbet karşıtı özellikler de sergilemektedir (86, 87).

### Uygulama

EKT tek taraflı veya çift taraflı ( bilateral, bifrontal ) uygulanabilir (Şekil 3).

Uyarı dozu nöbet oluşturan elektrik dozudur. Nöbet tedavinin kendisidir. Nöbet süresi tedavideki etkinliğinin esas belirleyicisi olup, beynin konvülsif aktivitesinin azaltılması EKT'nin terapötik etkisini azaltır. Günümüzde kabul edilen, nöbetlerin en az 20-25 sn sürmesi gerektirir. Hatta gözlenen nöbetin 15 sn sürmesi yeterli bulunmuştur. Gereğinden fazla elektriksel uyarının faydası olmadığı gibi postiktal konfüzyonu ve hafıza bozukluklarını da arttırdığı bildirilmiştir. EKT'den optimal yarar sağlamak için elektriksel uyarı yeterli büyüklükte ve sürede uygulanmalıdır. Bu da genelde 70-130 volt ve 0.3-0.8 saniyedir. Nöbet oluşturulamaması veya hastanın iyileşmediği durumlarda doz arttırılabilir (19, 86).

EKT, haftada 2-3 kez uygulanmalı, günlük uygulamadan kaçınılmalıdır. Uygulanacak EKT sayısı önceden bilinemez; her EKT'den sonra hastanın durumu yeniden değerlendirilerek, tedavinin sürdürülmesine ya da sonlandırılmasına karar verilir. Çoğunluk 4-8 EKT ile düzelenken, kimi hastalarda 12 ya da daha çok sayıda EKT uygulaması gerekebilir (19).



Şekil 3. Çift taraflı bilateral EKT uygulama bölgesi (88)

EKT'nin en sık rastlanan yan etkileri; hafıza kaybı, mide bulantısı, başağrısı, kas ağrılarıdır (19).

### **ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİ VE OKSİDATİF METABOLİZMA**

Yapılan hayvan çalışmalarında elektrokonvülsif şok sonrası beyin çeşitli bölgelerinde oksidan hasar göstergeleri olan MDA ve protein karbonil gruplarının arttığı, değişmediği hatta azaldığı gösterilmiştir (20, 21, 89, 90). Ayrıca antioksidan enzimlerden SOD, GPx ve katalaz düzeylerinin beyinde bölgesel farklılık göstermekle birlikte azaldığı veya bu bilgiye zıt olarak arttığı da gösterilmiştir (21, 89, 91).

Major depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada EKT sonrası TAD artarken TOD ve OSİ'de değişiklik gözlenmemiştir (92). İki uçlu bozukluk depresif dönem hastalarında EKT sonrası TAD'ın arttığı TOD'un ise azaldığı bulunmuştur (93). Şizofrenlerde ise 9. EKT sonrası MDA düzeyleri düşerken ilk EKT sonrası bu bulguya rastlanmamıştır. Katalaz, GSH ve NO<sup>-</sup> düzeylerinde EKT sonrası değişikliğe rastlanmamıştır (22).

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

### **ÇALIŞMA GRUBU**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Bölümüne başvurup tanısı 'DSM IV Ölçütlerine Göre' konan ve EKT yapılmasına karar verilen hastalar ile sağlıklı hastane personelinden oluşan kontrol grubu çalışma grubumuzu oluşturdu.

Çalışma grubu; 11 şizofreni, 8 iki uçlu bozukluk, 14 major depresyon hastası ve 37 kontrol olmak üzere toplam 70 bireyden oluşturuldu. Kontrol grubu, hasta grubuna yaş ve cinsiyet olarak benzer, aynı dışlama kriterlerine uyan 37 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

### **ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ**

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 08.11.2010 tarih ve 2010/119 sayılı nolu oluru alındı. Çalışmaya katılanlardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu doldurmaları istendi. Hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları da incelendi; yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenler, hastalıklar, kullandığı ilaçlar, düzenli egzersiz ile sigara içip içmediği not edildi.

Hazırlanmış olan bilgi toplama formları her birey için dolduruldu (Ek 1). Vitamin C, A, E, folik asit ve ksantin oksidaz inhibitörü kullananlar, kronik dahili hastalığı olanlar (kanser, diyabet, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı), ağır nörolojik hastalığı olanlar (Parkinson, Alzheimer), alkol ve madde kullananlar her iki grup için dışlandı.

Hastalardan kan örnekleri 8 saatlik açlığı takiben EKT almaya başlamadan önce, ilk EKT'den dört saat sonra ve EKT kürü sonlandırıldıktan 4 saat sonra alındı. Kontrol grubundan da 8 saatlik açlığı takiben kan alındı. Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri antekubital venden alındı. Alınan kanlar düz biyokimya tüplerine aktarılarak pıhtılaşması beklendikten sonra 1500 g'de yedi dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar TAD ve TOD çalışılmak üzere bir kez dondurulmak ve çözüldüğünde aynı anda çalışılmak koşulu ile -80 °C'de saklandı.

Hasta grubuna EKT tedavisine başlamadan ve son EKT'den sonra klinik global izlem (KGI) uygulandı. Klinik global izlem hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtın değerlendirildiği bir tür ölçektir (Ek 2). Klinisyen, sözkonusu hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmelerin derecesini 1 (hasta değil - çok düzeldi) ile 7 (en ileri derecede hasta - çok kötüleşti) arasında derecelendirir (94). Bir kür EKT 8 seans olarak kabul edilmiştir. EKT öncesinde tüm hastalara rutin olarak elektrokardiyogram, postero-anterior akciğer radyogramı, kan biyokimyası ve tam kan sayımı yapılarak Anestezi ve Reanimasyon A.D. tarafından değerlendirilmiştir. Hastalarda ek ilaç kullanımına çalışma başlangıcında aldığı dozlarda devam etmesine izin verilmiştir. EKT, genel anestezi altında bilateral olarak *Thymatron System 2* (Somatics, ABD) EKT cihazıyla hafta içi Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri uygulandı ve her uygulamada hastaların 30 ile 60 saniye arasında bir süre boyunca nöbet geçirmesi sağlandı.

İki hastanın (major depresyon, iki uçlu bozukluk) serumunun aşırı hemolizli olması, bir hastanında (iki uçlu bozukluk) EKT kürü tamamlanamadığı için toplam üç hasta çalışmadan çıkarıldı ve bu hastaların verileri çalışmadaki hiçbir analizde kullanılmadı.

#### **Kullanılan Cihazlar**

- Masa üstü santrifüj (NF 1215, Nüve, Türkiye)
- -80 °C Derin dondurucu (NUAIRE, Ultralow freezer, ABD)
- +4 °C Buzdolabı (Vestel, Türkiye)
- Ayarlanabilir otomatik pipet seti (10-100 µL, 100-1000 µL)(Brand, Almanya)
- Spektrofotometre (T80+, PG Instruments, Tayvan)
- Benmari (Nüve, Türkiye)

#### **Kullanılan Sarf Malzemeler**

- 10-100 µL, 100-1000 µL'lik pipet uçları (CAPP, Danimarka)
- 1.5 mL'lik Eppendorf mikro tüpler (Isolab, Almanya)
- Jelli vakumlu düz biyokimya tüpü (Vacutest, İtalya)
- Kuartz küvet (Meylab, Türkiye)



### Kullanılan Kitleler

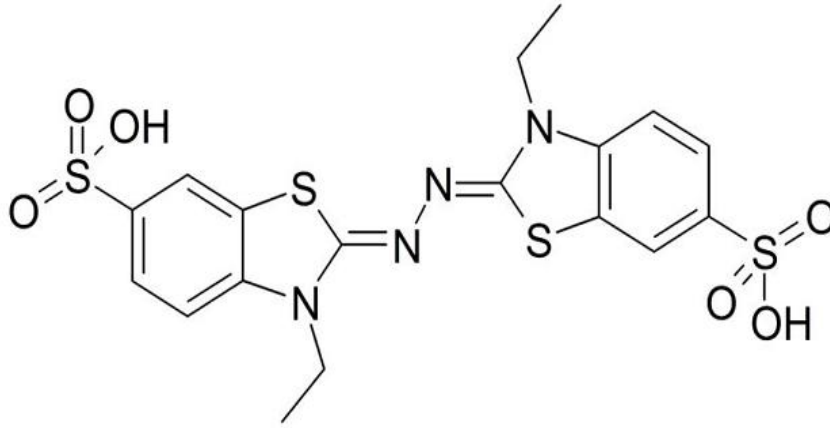
- Total Oxidant Status Kiti (Relassay, Türkiye)
- Total Antioxidant Status Kiti (Relassay, Türkiye)

## BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ VE HESABI

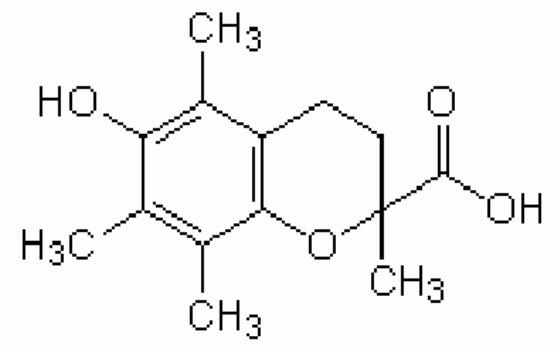
### Total Antioksidan Durum (TAD) Ölçümü

Erel'in (5) metoduna göre çalışıldı.

**Reaktifler ve çalışma prensibi:** Total antioksidan durum ticari kiti (Rel Assay Diagnostics, Baran Medikal) ile çalışıldı. Örnek içindeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli  $ABTS^{•+}$  [2,2'-azinobis(3-etilbenzotiyazolin 6-sülfonat)] radikallerini renksiz indirgenmiş ABTS (Şekil 4) formuna çevirir. Dalga boyu olarak 660 nm kullanılmıştır. Testin kalibrasyonu için stabil bir antioksidan solüsyonu olan vitamin E'nin suda çözünür analogu Troloks [(±)-6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit] kullanıldı (Şekil 5). Sonuçlar mmol Troloks ekivalan/L cinsinden verildi.



Şekil 4. ABTS molekülünün kimyasal yapısı



**Şekil 5.** Troloks molekülünün kimyasal yapısı

### ***Kitin Bileşenleri***

- Reagent 1 (*Assay buffer*) : 50 mL x 1
- Reagent 2 (Renkli ABTS' radikal solüsyonu) : 10 mL x 1
- Standart 1 (*Blank* solüsyon) : 10 mL x 1 (0.0 mmol Troloks ekivalan/L)
- Standart 2 : 10 mL x 1 (1.0 mmol Troloks ekivalan/L)

### ***Manuel Çalışma Prensibi***

Çalışma küvetine 500 mikrolitre Reagent 1 kondu ve 30 mikrolitre standart1, standart2 veya örnek serumu eklendi. 660 nm de ilk absorban okundu.

Tüm çalışma küvetlerine 75 mikrolitre Reagent 2 eklendi ve 37°C'de 5 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrası ikinci okuma 660 nm de yapıldı.

$$\text{Sonuçlar} = \frac{[(\Delta \text{ Abs Std1}) - (\Delta \text{ Abs Örnekte})]}{[(\Delta \text{ Abs Std1}) - (\Delta \text{ Abs Std2})]} \times 1 \text{ mmol Troloks ekivalan/L formülüyle}$$

hesaplandı.

$\Delta$ Absorbans Standard 1= Standard 1'in ikinci absorbanı – Standard 1'in ilk absorbanı

$\Delta$ Absorbans Standard 2= Standard 2'in ikinci absorbanı – Standard 2'in ilk absorbanı

$\Delta$ Absorbans Örnekte= Örneğin ikinci absorbanı - Örneğin ilk absorbanı

## Total Oksidan Durum (TOD) Ölçümü

Erel'in (48) metoduna göre çalışıldı.

**Reaktifler ve çalışma prensibi:** Total Oksidan Durum kiti (Rel Assay Diagnostics, Baran Medikal) ile çalışıldı. Örnek içinde bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Oluşan ferrik iyonlar kromojen solüsyonu (*xylenol orange*) ile asidik ortamda renkli bir kompleks oluşturur ve oluşan bu kompleks örneklerdeki oksidan miktarıyla doğru orantılı olarak 530 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  ekivalan /L cinsinden verildi.

### *Kitin Bileşenleri*

- Reagent 1 (*Assay Buffer*) : 50 mL x 1
- Reagent 2 (Prokromojen solüsyon) : 10 mL x 1
- Standart 1(Stok solüsyon) : 10 mL x 1 (800 mmol  $\text{H}_2\text{O}_2$  ekivalan /L)

Deiyonize su ile (0.0  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  ekivalan /L) kitin kullanılabilirliği test edildi. Absorbansı 0.500'altında olması gerektiği prospektusta yazılıydı. Bizim değerimiz 0.318 olarak ölçüldü.

### *Manuel Çalışma Prensibi*

Stok solüsyonu 1/40.000 deiyonize su ile dilüe edilerek standart solüsyonu hazırlandı. Çalışma standardının final konsantrasyonu 20 mikromolar  $\text{H}_2\text{O}_2$  oldu.

Çalışma küvetine 500 mikrolitre Reagent 1 kondu ve 75 mikrolitre hazırlanmış olan standarttan eklendi (veya örnek). 530 nm de ilk absorbans okundu.

Çalışma küvetine 25 mikrolitre Reagent 2 eklendi ve 37°C'de 5 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrası ikinci okuma 530 nm de yapıldı.

Sonuçlar =  $\frac{(\Delta \text{ Abs Örnek})}{(\Delta \text{ Abs Std1})} \times 20 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ekivalan /L}$  formülüyle hesaplandı.

$\Delta$ Absorbans Standart 1= Standart 1'in ikinci absorbansı – Standart 1'in ilk absorbansı

$\Delta$ Absorbans Örnek= Örneğin ikinci absorbansı - Örneğin ilk absorbansı

### **Oksidatif Stres İndeksi**

Numunelerin total oksidan seviye değerleri yüzde cinsinden total antioksidan seviye değerlerine oranlandı ve OSİ değerleri elde edildi. Oksidatif stres indeksi hesaplanırken prospektus bilgilerine göre TAD konsantrasyonları  $\mu\text{mol}$  Troloks Ekvalan/L 'ye dönüştürülerek;

$\text{OSİ} = \text{TOD} (\mu\text{mol/L H}_2\text{O}_2) / \text{TAD} (\mu\text{mol/L Troloks}) \times 100$  şeklinde hesaplandı.

### **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Veriler SPSS 15.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Değerler ortanca (1. ve 3. çeyrek yüzdellikler) olarak belirtildi.

Normal dağılıma uymayan ölçümsel analitlerin bağımsız gruplar arasındaki farkı *Kruskal Wallis varyans* analizi ile, bağımlı gruplar arasındaki farkı *Friedman* testi ile değerlendirildi ve sonuçlar ortanca olarak belirtildi. Sayımla belirtilen veriler ise *Ki-kare* testi ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

Belirlenen farkın hangi gruplar arasında olduğunu saptamak için bağımsız gruplarda *post-hoc* testlerden *Bonferroni* düzeltmeli *Mann Whitney U* testi, bağımlı gruplarda *Bonferroni* düzeltmeli *Wilcoxon* eşleştirilmiş iki örnek testi uygulandı.

Değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü belirlemek amacıyla *Spearman* korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon analizinde  $r$  (*Spearman* korelasyon katsayısı) değeri 0,000-0,49 aralığı zayıf ilişki, 0,50-0,69 aralığı orta ilişki,  $\geq 0,70$  olanlar güçlü ilişki olarak kabul edildi.

Hasta gruplarındaki katılımcı sayısı az olduğu için EKT yapılan psikiyatrik hastaların verileri toplam hasta grubu adı altında toplanıp ayrı bir grup yapılarak

değerlendirildi. Normal dağılıma uyan ölçümsel verilerin bağımsız gruplar arasındaki farkına bakmak için bağımsız iki grup arasındaki farkların t testi yapıldı. Normal dağılıma uymayan ölçümsel verilerin bağımsız gruplar arasındaki farkı *Mann Whitney U* testi, bağımlı gruplar arasındaki farkı *Friedman* testi ile değerlendirildi. *Friedman* testinden sonra belirlenen farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için *post-hoc* testlerden *Bonferroni* düzeltmeli *Wilcoxon* eşleştirilmiş iki örnek testi uygulandı. Sayımla belirtilen veriler ise *Ki-kare* testi ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun antropometrik özellikleri Tablo 15’da verilmiştir.

**Tablo 15.** Kontrol ve hasta grubunun antropometrik özellikleri

	<b>Kontrol grubu n=37</b>	<b>Şizofren n=11</b>	<b>İki uçlu bozukluk n=8</b>	<b>Major depresyon n=14</b>	<b>Toplam hasta grubu n=33</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	29 (23.5-37)	32 (26-41)	23.5 (19.5-35.2)	40 (23.5-53)	33 (23-44.5)
<b>Erkek n/Kadın n</b>	17/20	7/4	4/4	7/7	18/15
<b>Erkek (%)</b>	45.9	63.6	50	50	54.5
<b>Kadın (%)</b>	54.1	36.4	50	50	45.5
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24 (21.5-25.8)	26.2 (20.8-28.2)	29.8 (25.5-34.1)	28.6 (26.9-31.6)	28.3 (25.7-32)
<b>Sigara kullanımı n (%)</b>	7 (18.9)	4 (36.3)	4 (50)	7 (50)	15 (45.5)
<b>Antidepresan n (%)</b>		4 (36.3)	1 (12.5)	14 (100)	19 (57.6)
<b>Antipsikotik n (%)</b>		11 (100)	8 (100)	14 (100)	33 (100)
<b>Anksiyolitik n (%)</b>		1 (9)	3 (37.5)	4 (28.5)	8 (24.2)
<b>Duygu Durum Düzenleyici n (%)</b>		2 (18.2)	8 (100)	5 (35.7)	15 (45.5)

Değerler ortanca (1. ve 3. çeyrek yüzdeler) veya yüzdeler olarak gösterildi.

Cinsiyet ve yaş grupları arasında farklılık göstermedi ( $p>0.05$ )(Tablo 15).

Kontrol grubunun VKİ değerleri major depresyon hastalarının ve toplam hasta grubunun VKİ değerlerinden istatistiksel anlamlı düşüklük gösterdi (her ikisi için  $p=0.0001$ )(Tablo 15).

Kontrol grubunda sigara içenlerin sayısı içmeyenlerin sayısından anlamlı olarak az olmasına rağmen, hasta grupları istatistiksel farklılık göstermedi (sırasıyla  $p=0.0001$ ,  $p>0.05$ )(Tablo 15).

EKT öncesi şizofreni, iki uçlu bozukluk, major depresyon hasta grupları ve kontrol grubunun TOD, TAD, OSİ, KGİ değerleri ile hastaların EKT sonrası TOD, TAD, OSİ, KGİ değerleri Tablo 16’da gösterilmiştir.

Şizofreni, iki uçlu bozukluk ve major depresyon hastalarının EKT öncesi TOD değerleri kontrol grubunun TOD değerlerinden yüksek olmasına rağmen bu yükseklik sadece şizofreni grubunda istatistiksel anlamlıydı (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p>0.05$ ,  $p=0.05$ )(Tablo 16).

Total antioksidan durum EKT öncesi şizofreni, iki uçlu bozukluk, major depresyon hastalarında kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla  $p=0.004$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.0001$ )(Tablo 16).

Kontrol grubu OSİ değerleri şizofreni, iki uçlu bozukluk, major depresyon hastalarının EKT öncesi OSİ değerlerinden anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.0001$ )(Tablo16).

EKT öncesi kontrol grubu toplam hasta grubuyla karşılaştırıldığında kontrol grubunun TOD değerleri istatistiksel anlamlı olarak düşük, TAD değerleri yüksek ve OSİ değerleri düşüktü (her üç değerlendirme için  $p=0.0001$ )(Tablo 17).

**Tablo 16.** EKT öncesi ve sonrası oksidatif değerler

	Kontrol grubu	Şizofren	p	İki uçlu bozukluk	p	Major depresyon	p
	n=37	n=11		n=8		n=14	
<b>EKT öncesi TOD</b>	4.42 (3.12 - 5.16)	7.72 (4.80 - 10.3)	$p_a=0.001^*$	5.64 (3.40 - 6.54)	$p_a>0.05$	5.47 (4.39 - 6.34)	$p_a=0.05$
<b>İlk EKT sonrası TOD</b>		5.76 (3.87 - 6.25)	$p_b=0.033$	3.99 (3.07 - 5.72)	$p_b>0.05$	4.27 (3.71 - 5.15)	$p_b=0.030$
<b>Son EKT sonrası TOD</b>		3.22 (2.11 - 7.35)	$p_c=0.004^*$	4.01 (2.90 - 5.60)	$p_c>0.05$	4.06 (3.26 - 4.75)	$p_c=0.004^*$
<b>EKT öncesi TAD</b>	1.55 (1.30 - 2.19)	0.87 (0.66 - 1.56)	$p_a=0.004^*$	0.77 (0.66 - 1.26)	$p_a=0.004^*$	0.89 (0.77 - 1.05)	$p_a=0.0001^*$
<b>İlk EKT sonrası TAD</b>		1.16 (0.95 - 1.77)	$p_b>0.05$	1.06 (0.96 - 1.27)	$p_b>0.05$	1.34 (0.83 - 1.55)	$p_b=0.004^*$
<b>Son EKT sonrası TAD</b>		1.11 (0.81 - 1.28)	$p_c>0.05$	1.30 (0.85 - 1.74)	$p_c>0.05$	1.03 (0.61 - 1.56)	$p_c>0.05$
<b>EKT öncesi OSİ</b>	0.26 (0.17 - 0.39)	1.08 (0.39 - 1.76)	$p_a=0.001^*$	0.56 (0.32 - 0.89)	$p_a=0.009^*$	0.63 (0.42 - 0.93)	$p_a=0.0001^*$
<b>İlk EKT sonrası OSİ</b>		0.52 (0.23 - 1.02)	$p_b=0.033$	0.32 (0.27 - 0.61)	$p_b>0.05$	0.30 (0.27 - 0.55)	$p_b=0.019$
<b>Son EKT sonrası OSİ</b>		0.34 (0.19 - 0.57)	$p_c=0.006^*$	0.30 (0.19 - 0.59)	$p_c>0.05$	0.41 (0.24 - 0.69)	$p_c=0.030$
<b>EKT öncesi KGİ</b>		6 (5 - 6)		5 (4.25 - 5.75)		5.5 (5 - 6)	
<b>Son EKT sonrası KGİ</b>		3 (2 - 3)	$p_c=0.003^*$	2 (2 - 3)	$p_c=0.010^*$	2 (2 - 2)	$p_c=0.001^*$

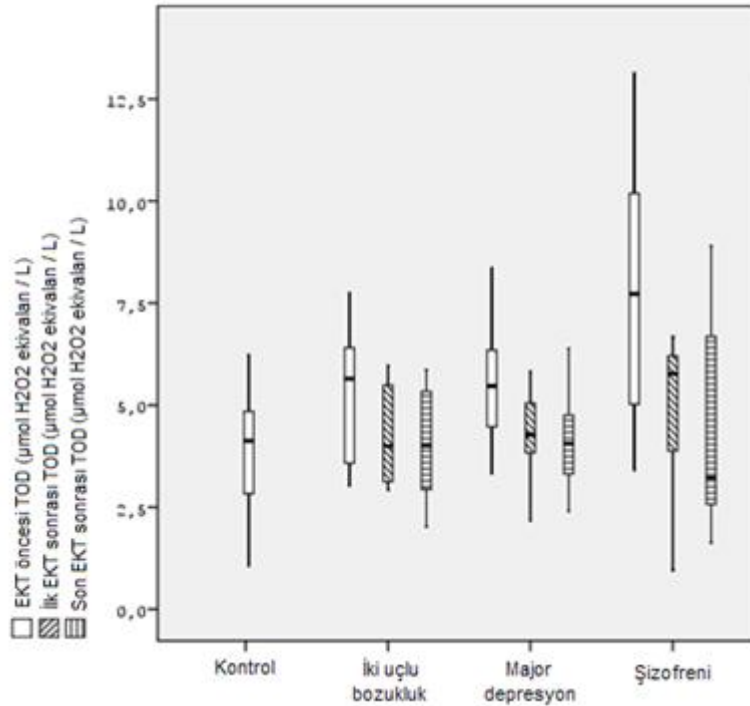
Değerler ortanca (1. ve 3. çeyrek yüzdeler) olarak gösterildi. TOD değerleri  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  ekivalan/L, TAD değerleri mmol Troloks ekivalan/L, OSİ değerleri ( $\mu\text{mol/L H}_2\text{O}_2$ ) / ( $\mu\text{mol/L Troloks}$ ) cinsinden verildi.  $p_a$  EKT öncesi hasta grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması,  $p_b$  ilk EKT sonrası ile EKT öncesinin karşılaştırılması,  $p_c$  son EKT sonrası ile EKT öncesinin karşılaştırılması, \* istatistiksel olarak anlamlı farklılık.



**Tablo 17.** Toplam hasta grubunun oksidatif değerleri

	<b>Kontrol grubu</b> <b>n=37</b>	<b>Toplam hasta grubu</b> <b>n=33</b>	<b>p</b>
<b>EKT öncesi TOD</b>	4.42 (3.12 - 5.16)	5.76 (4.32-7.73)	$p_a=0.0001^*$
<b>İlk EKT sonrası TOD</b>		4.51 (3.35-5.85)	$p_{b1}=0.003^*$ , $p_{b2}>0.05$
<b>Son EKT sonrası TOD</b>		3.99 (3.07-5.31)	$p_{c1}=0.0001^*$ , $p_{c2}>0.05$
<b>EKT öncesi TAD</b>	1.55 (1.30 - 2.19)	0.87 (0.72-1.08)	$p_a=0.0001^*$
<b>İlk EKT sonrası TAD</b>		1.18 (0.92-1.49)	$p_{b1}=0.001^*$ , $p_{b2}=0.001^*$
<b>Son EKT sonrası TAD</b>		1.16 (0.81-1.54)	$p_{c1}=0.031$ , $p_{c2}=0.001^*$
<b>EKT öncesi OSİ</b>	0.26 (0.17 - 0.39)	0.74 (0.40-1.11)	$p_a=0.0001^*$
<b>İlk EKT sonrası OSİ</b>		0.33 (0.27-0.61)	$p_{b1}=0.001^*$ , $p_{b2}=0.011^*$
<b>Son EKT sonrası OSİ</b>		0.34 (0.22-0.60)	$p_{c1}=0.0001^*$ , $p_{c2}=0.038^*$

Değerler ortanca (1. ve 3. çeyrek yüzdeler) olarak gösterildi. TOD değerleri  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  ekivalan/L, TAD değerleri mmol Troloks ekivalan/L, OSİ değerleri ( $\mu\text{mol/L H}_2\text{O}_2$ ) / ( $\mu\text{mol/L Troloks}$ ) cinsinden verildi.  $p_a$  EKT öncesi hasta grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması,  $p_{b1}$  ilk EKT sonrası ile EKT öncesinin karşılaştırılması,  $p_{b2}$  ilk EKT sonrası ile kontrol grubunun karşılaştırılması,  $p_{c1}$  son EKT sonrası ile EKT öncesinin karşılaştırılması,  $p_{c2}$  son EKT sonrası ile kontrol grubunun karşılaştırılması, \* istatistiksel olarak anlamlı farklılık.

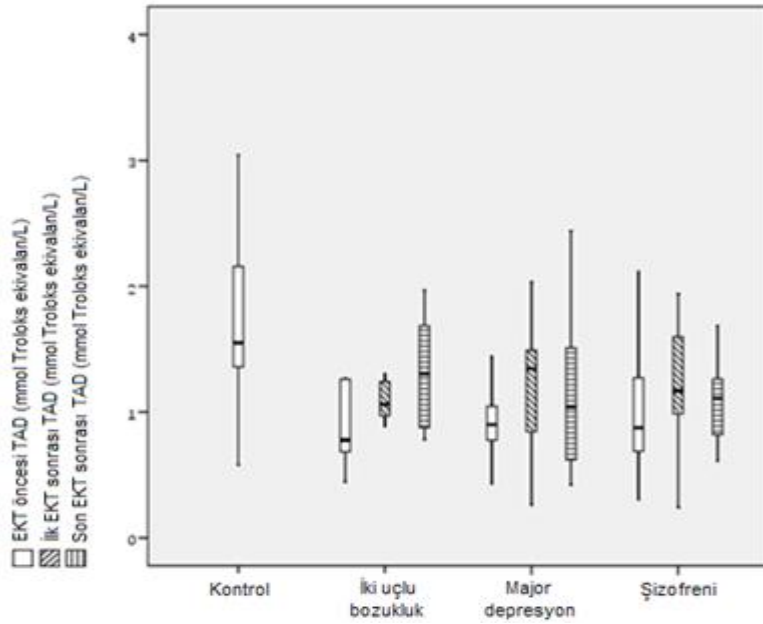


**Şekil 6.** Kontrol ve hasta grupları serum total oksidan durum değerleri

EKT yapılan hastaların TOD değerlerine bakıldığında ilk EKT sonrası bu değerlerin iki uçlu bozukluk, major depresyon, şizofreni hastalarında azaldığı ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı görülmüştür (sırasıyla  $p>0.05$ ,  $p=0.030$ ,  $p=0.033$ ) (Şekil 6). İlk EKT sonrası toplam hasta grubunun TOD değerleri EKT öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır ( $p=0.003$ )(Tablo 17).

Son EKT'den sonra da iki uçlu bozukluk, major depresyon, şizofreni hastalarında TOD değerlerinin EKT öncesi değerlerine göre azaldığı fakat iki uçlu bozukluk hastalarında bu azalmanın anlamlı olmadığı bulunmuştur (sırasıyla  $p>0.05$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.004$ )(Şekil 6). Son EKT sonrası toplam hasta grubu TOD değerleri EKT öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır ( $p=0.0001$ )(Tablo 17).

Son ve ilk EKT sonrası TOD değerleri karşılaştırıldığında son EKT'den sonra TOD değerlerinin EKT öncesine göre şizofreni ve major depresyon hastalarında daha fazla azaldığı ancak bu azalmanın iki hasta grubunda da anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ )(Şekil 6). Toplam hasta grubu son EKT sonrası TOD değerleri de ilk EKT sonrası TOD değerlerine göre daha fazla azalmış ancak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ )(Tablo 17).

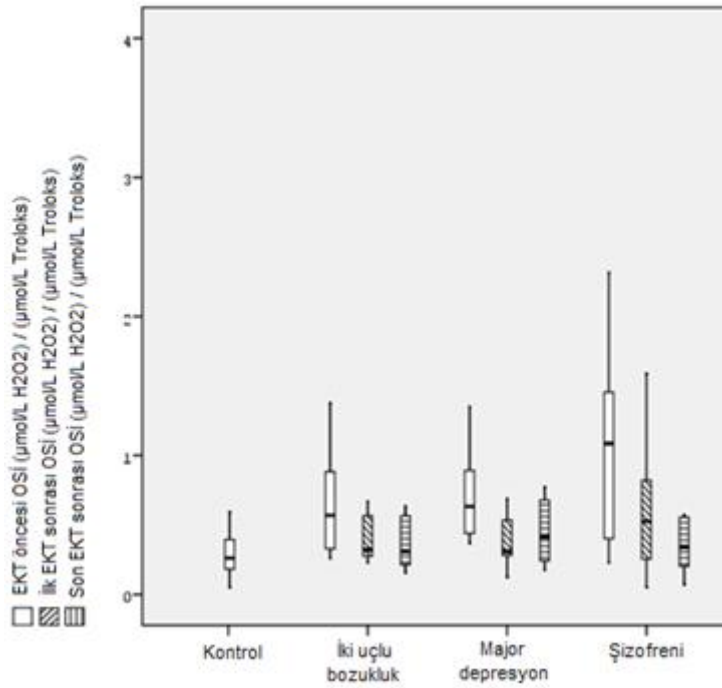


Şekil 7. Kontrol ve hasta grupları serum total antioksidan durum değerleri

EKT yapılan hastaların TAD değerlerine bakıldığında ilk EKT sonrası bu değerlerin EKT öncesine göre, iki uçlu bozukluk, major depresyon, şizofreni hastalarında arttığı gösterilmiş ancak bu artmanın sadece major depresyon hastalarında anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p>0.05$ ,  $p=0.004$ ,  $p>0.05$ )(Şekil 7). Toplam hasta grubu ilk EKT sonrası TAD değerleri EKT öncesine göre artmıştır ( $p=0.001$ )(Tablo 17).

Son EKT sonrası TAD değerleri EKT öncesine göre iki uçlu bozukluk, major depresyon, şizofreni hastalarında artmış ancak bu artışın anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p>0.05$ )(Şekil 7). Son EKT sonrası toplam hasta grubu TAD değerleri EKT öncesine göre artmış ancak istatistiksel anlamlı değildi ( $p=0.031$ )(Tablo 17).

Son ve ilk EKT'den sonraki TAD değerlerinde bahsedilen üç hasta grubunda da istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ )(Şekil 7). Son ve ilk EKT sonrası toplam hasta grubu TAD değerlerinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ )(Tablo 17).



Şekil 8. Kontrol ve hasta grupları oksidatif stres indeksi değerleri

İlk EKT sonrası OSİ değerleri EKT öncesine göre iki uçlu bozukluk, major depresyon, şizofreni hastalarında azalmış ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı görülmüştür (sırasıyla,  $p>0.05$ ,  $p=0.019$ ,  $p=0.033$ )(Şekil 8). İlk EKT sonrası toplam hasta grubunun OSİ değerleri EKT öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır ( $p=0.001$ )(Tablo 17).

Son EKT'den sonra da iki uçlu bozukluk, major depresyon, şizofreni hastalarında OSİ değerlerinin EKT öncesi değerlerine göre azaldığı fakat sadece şizofreni hastalarında anlamlı fark olduğu tesbit edilmiştir (sırasıyla  $p>0.05$ ,  $p=0.030$ ,  $p=0.006$ )(Şekil 8). Son EKT sonrası toplam hasta grubu OSİ değerleri EKT öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır ( $p=0.0001$ )(Tablo 17).

Son ve ilk EKT'den sonraki OSİ değerlerinde bahsedilen üç hasta grubunda da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ )(Şekil 8). Son ve ilk EKT sonrası toplam hasta grubu OSİ değerlerinde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ )(Tablo 17).

Kontrol grubuyla ilk EKT sonrası TOD değerleri karşılaştırıldığında iki uçlu bozukluk, major depresyon ve şizofreni hastalarıyla kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık kalmadığı anlaşılmıştır ( $p>0.05$ )(Şekil 6). Kontrol grubuyla ilk EKT sonrası toplam hasta grubu TOD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ )(Tablo 17).

Kontrol grubuyla son EKT sonrası TOD değerleri karşılaştırıldığında iki uçlu bozukluk, major depresyon ve şizofreni hastalarıyla kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tesbit edilmiştir ( $p>0.05$ )(Şekil 6). Kontrol grubuyla son EKT sonrası toplam hasta grubu TOD değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ )(Tablo 17).

Kontrol grubuyla ilk EKT sonrası TAD değerleri karşılaştırıldığında iki uçlu bozukluk, major depresyon ve şizofreni hastalarıyla kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık kalmadığı anlaşılmıştır (sırasıyla  $p=0.021$ ,  $p=0.030$ ,

$p>0.05$ )(Şekil 7). İlk EKT sonrası toplam hasta grubu TAD değerlerinin kontrol grubu değerlerinden istatistiksel anlamlı düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.001$ )(Tablo 17).

Kontrol grubuyla son EKT sonrası TAD değerleri karşılaştırıldığında iki uçlu bozukluk, major depresyon ve şizofreni hastalarıyla kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tesbit edilmiştir (sırasıyla  $p>0.05$ ,  $p=0.030$ ,  $p=0.010$ )(Şekil 7). Son EKT sonrası toplam hasta grubu TAD değerlerinin kontrol grubu değerlerinden istatistiksel anlamlı düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.001$ )(Tablo 17).

Kontrol grubuyla ilk EKT sonrası OSİ değerleri karşılaştırıldığında şizofreni, major depresyon ve iki uçlu bozukluk hastalarıyla kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık kalmadığı anlaşılmıştır ( $p>0.05$ )(Şekil 8). İlk EKT sonrası toplam hasta grubu OSİ değerlerinin kontrol grubu değerlerinden istatistiksel anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.011$ )(Tablo 17).

Son EKT sonrası OSİ değerleri bahsedilen üç hasta grubunda kontrol grubuyla anlamlı farklılık göstermediği anlaşılmıştır ( $p>0.05$ )(Şekil 8). Son EKT sonrası toplam hasta grubu OSİ değerlerinin kontrol grubu değerlerinden istatistiksel anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.038$ )(Tablo 17).

Kontrol ve hasta grupları vücut kitle indeksine göre TOD, TAD, OSİ yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ).

Kontrol grubu, şizofreni, major depresyon ve iki uçlu bozukluk hastalarının TOD, TAD ve OSİ değerleri sigara içen ve içmeyenler yönünden grup içinde istatistiksel farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ).

Her üç hasta grubunda hastalık şiddeti ile ilişkili KGİ ölçeği skorları EKT kürü sonrası değerlendirildiğinde EKT öncesine göre düştüğü gözlemlendi (major

depresyon hastalarında  $p=0.001$ , şizofreni hastalarında  $p=0.003$  ve iki uçlu bozukluk hastalarında  $p=0.010$  )(Tablo 16).

Hastalık şiddetini belirleyen KGİ ölçeği ve EKT öncesi TOD, OSİ, TAD değerleri arasında her hastalık grubu için korelasyon olup olmadığı değerlendirildi (Tablo 18).

**Tablo 18.** Korelasyon tablosu

Major depresyon n=14 Şizofreni n=11 İki uçlu bozukluk n=8 Toplam hasta grubu n=33	TOD Major depresyon Şizofreni İki uçlu bozukluk Toplam hasta grubu	TAD Major depresyon Şizofreni İki uçlu bozukluk Toplam hasta grubu	OSİ Major depresyon Şizofreni İki uçlu bozukluk Toplam hasta grubu	KGİ Major depresyon Şizofreni İki uçlu bozukluk Toplam hasta grubu
TOD (r/p) Major depresyon Şizofreni İki uçlu bozukluk Toplam hasta grubu		-0.232/>0.05 -0.736/0.010 ** 0.048/>0.05 -0.346/0.048*	0.667/0.009 ** 0.918/0.0001 ** 0.452/>0.05 0.730/0.0001 **	0.714/0.004 ** 0.774/0.005 ** 0.290/>0.05 0.674/0.0001 **
TAD (r/p) Major depresyon Şizofreni İki uçlu bozukluk Toplam hasta grubu	-0.232/>0.05 -0.736/0.010 ** 0.048/>0.05 -0.346/0.048*		-0.761/0.002 ** -0.891/0.0001 ** -0.833/0.010 * -0.840/0.0001 **	-0.369/>0.05 -0.538/>0.05 -0.756/0.030 * -0.526/0.002 **
OSİ (r/p) Major depresyon Şizofreni İki uçlu bozukluk Toplam hasta grubu	0.667/0.009 ** 0.918/0.0001 ** 0.452/>0.05 0.730/0.0001 **	-0.761/0.002 ** -0.891/0.0001 ** -0.833/0.010 * -0.840/0.0001 **		0.727/0.003 ** 0.668/0.025 * 0.882/0.004 ** 0.747/0.0001 **
KGİ (r/p) Major depresyon Şizofreni İki uçlu bozukluk Toplam hasta grubu	0.714/0.004 ** 0.774/0.005 ** 0.290/>0.05 0.674/0.0001 **	-0.369/>0.05 -0.538/>0.05 -0.756/0.030 * -0.526/0.002 **	0.727/0.003 ** 0.668/0.025 * 0.882/0.004 ** 0.747/0.0001 **	

\*  $p<0.05$  ,\*\*  $p<0.01$ , r korelasyon katsayısı

Çalışmamızda iki uçlu bozukluk hastalarında hastalık şiddeti ile TAD negatif, OSİ pozitif korelasyon gösteriyordu (sırasıyla  $p=0.030$ ,  $p=0.010$ ). Şizofreni ve major depresyon hastalık şiddeti ile TOD ve OSİ pozitif korelasyon gösteriyordu (sırasıyla  $p=0.005$ ,  $p=0.0001$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.009$ ). Toplam hasta grubunda hastalık şiddeti ile TOD ve OSİ pozitif TAD negatif korelasyon gösteriyordu (sırasıyla  $p=0.0001$ ,  $p=0.0001$ ,  $p=0.002$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda iki uçlu bozukluk hastalarının TAD değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük, OSİ değerlerinin ise yüksek olduğu bulunmuştur. TOD değerleri ise yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi. OSİ ile oksidatif metabolizma oksidanlar, antioksidanlar açısından her iki yönden değerlendirilebilir. Oksidan artışını antioksidanların dengeleyip dengeleyemediği anlaşılabilir. OSİ artışı oksidanların artması ve/veya antioksidanların azalmasıyla gerçekleşse bile bu artışla ilgili olarak organizmadaki oksidatif dengenin bozulduğu ve organizmanın oksidatif strese maruz kaldığı söylenebilir.

İki uçlu bozukluk hastalarında oksidanların arttığına yönelik pek çok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda NO<sup>•</sup> miktarının bu hastalarda arttığı bulunmuştur (6, 9, 17, 95, 96). Yine lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyinin arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (14, 15, 97–99). S100 B; astrositler tarafından sentezlenen, kalsiyum bağlayan bir proteindir. Bu protein düzeyinin artışı beyin hasarı ile ilişkilidir. S100 B' nin MDA düzeyleri ile pozitif korele olduğu bulunmuştur. Bu bilgiye paralel olarak iki uçlu bozukluk hastalarında S100 B'nin arttığı gözlemlenmiştir (99, 100). Süperoksit radikalinin oluşmasında katkıda bulunan ksantin oksidaz enzim düzeyinin iki uçlu bozukluk hastalarında arttığı da bir çalışmayla desteklenmiştir (101). Ayrıca 2009 yılında Yumru ve ark.'nın (102) iki uçlu bozukluk hastalarında hastalık alt tiplerinde yaptığı bir çalışmada TOD ve OSİ düzeyleri sağlıklı bireylere göre yükselmiş bulunmuştur. Bizim çalışmamızda TOD ve OSİ değerlerinin yüksek olması oksidanların arttığını gösteren çalışmalarla uyumludur.

İki uçlu bozukluk hastalarında SOD, katalaz, GPx gibi antioksidan enzim düzeyleri de incelenmiştir. Bu çalışmalarda SOD, katalaz ve GPx düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (14, 15, 97–99, 103). Yumru ve ark.'nın (102) çalışmasında TAD değerleri yüksek bulunmuştur. Fakat buradaki artışın oksidan yüksekliğine sekonder bir yanıt olduğu total antioksidan durum artmış olmasına karşın hala OSİ düzeyinin yüksek olduğu belirtilmiştir. SOD enzim düzeyinin artıp, katalaz enzim düzeyinin

düştüğü böylece SOD/katalaz oranının arttığını gösteren bir çalışmada bu artışın H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yapımını buna bağlı olarak <sup>•</sup>OH miktarını arttırdığı bulunmuştur. Böylece lipid ve protein oksidasyonunun artarak nöronal hasara yol açtığı bulunmuştur (15). Yukarıda bahsedilen antioksidan enzim artışlarının aksine iki uçlu bozukluk hastalarında bu enzimlerin düştüğünü veya aynı kaldığını gösteren çalışmalar da vardır (16, 98, 99, 104). Bizim çalışmamızdaki düşük TAD değerleri bu çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

Bizim çalışmamız Yumru ve ark.'nın çalışmasından bazı farklılıklar göstermektedir. En önemli fark TAD miktarındaki değişimde göze çarpmaktadır. Bizim bulgumuz TAD düzeylerinin düşük olduğu yönündedir. Yumru ve ark.'nın öne sürdüğü beklentiyle TAD yükselişinin olmaması antioksidan miktarındaki azalmanın oksidan miktarındaki artmadan bağımsız gerçekleştiğini veya oksidan artışını karşılayacak antioksidan miktarının bu hastalarda bulunmadığını düşündürmektedir.

İki uçlu bozukluk hastalarında oksidanların artış gösterdiğine dair bir konsensus oluşmuş olmasına rağmen antioksidan miktarının bu hastalardaki durumu çelişkilidir. Hatta yapılan bir meta-analizde bu duruma dikkat çekilerek havuzlanmış veriler sonucu antioksidan enzim miktarıyla ilgili net bir sonuca ulaşılamamıştır (105).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında major depresyon hastalarında OSİ düzeylerini yüksek bulurken TAD düzeylerini düşük bulduk. TOD değerleri ise yüksek fakat bu yükseklik istatistiksel anlamlı değildi.

Major depresyon hastalarında NO<sup>•</sup>, MDA, total peroksit, XO ve T lenfosit aktivasyonunun arttığını gösteren adenozin deaminaz enzim düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (106–110). Bu hastalık grubunda SOD düzeyini yükselmiş bulan çalışmalar yapılmıştır (106, 108, 109). Bunun tersine SOD, Vitamin E ve C miktarının major depresyon hastalarında düşük bulunduğu da gösterilmiştir



(107, 109, 111, 112). Total antioksidan kapasite düzeylerinin depresyon hastalarında düşük olduğunu gösteren iki çalışma vardır (106, 110).

Bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olan Cumurcu ve ark.'nın (113) çalışmasında ise TOD ve OSİ değerleri depresyon hastalarında yüksek, TAD değerleri düşük bulunmuştur. OSİ'deki benzer yükseklik Yanık ve ark. (110) tarafından da desteklenmiştir.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında TOD ve OSİ düzeylerini yüksek bulurken TAD düzeylerini düşük bulduk.

Yapılan çalışmalarda ksantin oksidaz, NO<sup>•</sup>, MDA gibi oksidanların artışını gösteren belirteçlerin şizofreni hastalarında yükselmiş olduğu gösterilmiştir (7, 114–120). SOD düzeyinin bu hastalarda arttığını gösteren az sayıda çalışma vardır (118). Antioksidan enzimlerin (SOD, katalaz, GPx), redükte glutatyon, vitamin E, askorbik asit gibi antioksidan moleküllerin şizofrenide düştüğü çok sayıda literatürle desteklenmiştir (7, 104, 115, 117, 119–121).

Yapılan bir metaanalizde MDA ve NO<sup>•</sup>'in şizofrenide arttığı bulunurken SOD, katalaz, GPx ile ilgili net bir sonuca ulaşamamıştır (122).

Üstündağ ve ark. (114) ile Virit ve ark.'nın (123) yaptığı iki çalışmada bulgularımızı destekleyici TAD düşüklüğü bulunmuştur. Ayrıca Virit ve ark. çalışmamızda bulduğumuz gibi OSİ düzeyini şizofrenlerde yüksek bulurken TOD düzeyinde anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Çalışmamızda iki uçlu bozukluk hastalarında hastalık şiddetiyle TAD negatif, OSİ pozitif korelasyon gösterirken, şizofreni ve major depresyon hastalarında hastalık şiddeti ile TOD ve OSİ pozitif korelasyon göstermekteydi.

Major depresyon hastalarında Cumurcu ve ark. (113) benzer şekilde hastalık şiddetinin TOD ve OSİ değerleriyle pozitif korele olduğunu, Yanık ve ark. (110) ise hastalık şiddeti ile OSİ arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Şizofreni hastalık şiddeti ile TAD ve TOD arasında negatif korelasyon varlığını Virit ve ark. (123) ileri sürmüşlerdir. Raffe ve ark. (121) ise hastalık şiddetinin total ve redükte glutatyon ile negatif korele olduğunu bulmuşlardır.

Bu bulgular bize psikiyatrik hastalıklarda daha ileri çalışmalarla kanıtlanmak şartıyla oksidan ve antioksidan parametrelerin tedaviye olan cevabı değerlendirmede kullanılabileceği izlenimini vermiştir ve bu açıdan önemlidir.

EKT'nin oksidatif metabolizma üzerindeki etkisi tartışmalı ve yetersizdir. Bu konuda yapılan hayvan çalışmaları birbirinden farklı sonuçlarla karşımıza çıkarken, insan çalışmalarında da bazı farklılıklar göze çarpmaktadır (20, 21, 89, 90).

Yapılan bir hayvan deneyinde Feier ve ark. (90) ratlarda tek veya sekiz elektrokonvülsif şok sonrası beyin çeşitli bölgelerinde lipid peroksidasyon ürünü MDA ve protein hasarını gösteren protein karbonil düzeylerinin arttığı, SOD düzeylerinin düştüğü ve sınırlı bölgede katalaz miktarının azaldığı gösterilmiş; elektrokonvülsif şok sonrası oksidan artışı ve antioksidan enzim düşüşünün olduğu iddia edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise Erokovic ve ark. (91) ratlarda tek veya tekrarlayan elektrokonvülsif şok sonrası beyin bazı bölgelerinde SOD ve katalaz enzim düşüklüğü bildirirken 24 ve 48 saat sonra bile bu enzimlerin normal seviyelerine dönmediğini saptanmıştır.

Zupan ve ark. (20) ise tek elektrokonvülsif şok sonrası beyinde oksidatif cevabın bölgesel farklılıklar gösterdiğini, sadece frontal korteksin oksidatif hasara maruz kaldığını bulmuşlar. Hipokampus, serebellum gibi bölgelerde lipid peroksidasyonu görülmediği gibi SOD ve GPx'de artış bile tespit etmişlerdir. Jornado ve ark. (89) hipokampus, korteks, serebellum, striatumda elektrokonvülsif

şok sonrası 48. saat ve yedinci günde lipid peroksidasyonu ve protein hasarı bulgusuna rastlamamışlardır.

Baricello ve ark. (21) ratlarda tek ve sekiz elektrokonvülsif şok sonrası 0, 48. saat ile 7. ve 30. günlerde beyinde oluşan oksidatif değişiklikleri incelemiştir. Yukarıda bahsedilen bulgulardan farklı olarak beyinde tek elektrokonvülsif şok sonrası 0. saat ve 30. günde MDA miktarında, 7. ve 30. günde ise protein karbonil gruplarında azalma tespit etmişlerdir. Tek elektrokonvülsif şok sonrası 48. saatte SOD, tekrarlayan elektrokonvülsif şok sonrası ise 7. günde SOD ve katalaz enzim miktarının arttığını bulmuşlardır.

Konvülziyonun eksitatör nörotransmittör salınımını arttırdığı bu artışa sekonder de santral sinir sisteminde oksidatif hasara yol açtığı bildirilmiştir (124). Bu bilgiye dayalı olarak elektrokonvülsif şok sonrası oksidatif stresin artması beklenir. Ancak oksidan hasarın artmaması; elektrokonvülsif şok sonrası eksitasyonun önceki hayvan modellerinden farklı olarak oksidatif stres üzerinde major rol oynamadığını gösterebilir veya elektrokonvülsif şok dozu ve süresindeki değişkenlikten kaynaklanıyor olabilir.

Her ne kadar çalışmamızla birebir uyum göstermese de EKT sonrası TAD değerlerinin artıp, TOD değerlerinin azaldığını gösteren bizim çalışmamızı Baricello ve ark. desteklemektedir. Fakat çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olan periferel kanda çalışılan oksidan ve antioksidan durumun beyindeki oksidatif metabolizmayı tam olarak yansıtamayacağı da unutulmamalıdır. Ayrıca hayvan çalışmalarında herhangi bir psikiyatrik hastalık varlığı belirtilmemiş ve insan çalışmalarındaki EKT uygulamasına zıt olarak yeterli oksijenizasyonun sağlanamamış olması muhtemeldir.

Çalışmamızda ilk EKT sonrası TOD'un tüm hasta gruplarında EKT öncesine göre düştüğünü ancak bu düşüşün anlamlı olmadığını tespit ettik. Sadece major depresyon hastalarında anlamlı olmakla beraber TAD'ın EKT öncesine göre arttığını bulduk. OSİ değerlerinin ise tüm hasta gruplarında EKT öncesine göre düştüğünü

tespit etmekle birlikte bu düşüşün istatistiksel anlamlı olmadığını gözlemledik. Son EKT'den sonra TOD'un EKT öncesine göre düştüğünü sadece iki uçlu bozuklukta anlamlı olmadığını bulduk. TAD'm son EKT sonrası tüm gruplarda arttığını bulmakla birlikte anlamlı olmadığını gösterdik. OSİ düzeyinin ise sadece şizofrenlerde anlamlı olmakla birlikte tüm gruplarda azaldığını tespit ettik.

Virit ve ark. (125) 14 major depresyon ve 2 iki uçlu bozukluk hasta serumlarında EKT tedavisine başlamadan önce ve 7. EKT'den sonra oksidanlarla ilgili MDA, NO<sup>\*</sup>, XO ile antioksidanlardan ise SOD düzeyini incelemiştir. EKT öncesi ve sonrası MDA, NO<sup>\*</sup>, XO düzeylerinde anlamlı bir fark bulamazken ( $p>0.05$ ) SOD düzeylerinin EKT'den sonra düştüğünü bulmuşlardır ( $p<0.05$ ).

Kartalıcı ve ark. (22) şizofreni (n=28) hastalarında yaptığı bir çalışmada EKT tedavisi öncesinde hastaların serum MDA ve katalaz düzeylerinin kontrol (n=20) grubundan yüksek olduğunu gözlemlemiştir (sırasıyla  $p=0.0001$ ,  $p=0.0001$ ). Serum NO<sup>\*</sup> ve GSH düzeylerinde ise EKT tedavisi öncesi iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. İlk EKT'den sonra serum MDA düzeylerinde anlamlı bir fark bulamamışlar da 9. EKT'den sonra MDA düzeylerinin EKT öncesine göre düştüğü belirlenmiştir (sırasıyla  $p>0.05$ ,  $p=0.032$ ). Bu bulgu bizim şizofreni hastalarında son EKT sonrası TOD düşüklüğünü desteklemektedir. Katalaz, GSH ve NO<sup>\*</sup> düzeylerinde ise EKT öncesi ile ilk ve son EKT sonrası farklılık tespit etmemişlerdir.

Yukarda bahsedilen iki çalışma bizim çalışmamızla tam olarak kıyaslanamaz. Bizim çalışmamızda total oksidan ve antioksidan duruma bakılmıştır. Serum total oksidan ve antioksidan durum ise pek çok oksidan ve antioksidan molekülün additif etkisiyle oluşmaktadır.

Bizim çalışmamıza benzer EKT sonrası oksidatif metabolizmayı inceleyerek TOD, TAD, OSİ bakılan iki çalışma mevcuttur. Aybastı (92) Gaziantep'te 22 kontrol ve 23 major depresyon hasta grubunda EKT ile TOD, TAD, OSİ ilişkisini incelemiştir. EKT uygulaması öncesi hasta grubunda antioksidan durum kontrol

grubuna kıyasla daha az bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Hasta grubunda EKT uygulaması sonrası (7 EKT sonrası) antioksidan durum EKT öncesine göre anlamlı düzeyde artmıştır ( $p<0.001$ ). EKT uygulaması sonrası antioksidan durumda kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklılık kalmamıştır ( $p>0.05$ ). EKT uygulaması öncesi TOD'da kontrol grubuna kıyasla bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). EKT sonrası hasta grubu ile kontrol grubu TOD değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ). EKT öncesi ve sonrası hasta grubu karşılaştırıldığında yine TOD'da anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0.07$ ). Hasta grubu ile kontrol grubu arasında OSİ değerleri bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Yine EKT öncesi ve sonrası hasta grubunda OSİ değerleri arasında fark görülmemiştir ( $p=0.08$ ). EKT sonrası hasta grubu ile kontrol grubu OSİ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Bulut'un (93) yaptığı diğer bir çalışmada ilaç tedavisi ile birlikte EKT alan ve hastanede yatan iki uçlu bozuk olgularında oksidatif parametreler incelenmiştir. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Kliniğinde yatarak tedavi gören 31 iki uçlu bozukluk hastası ve 35 sağlıklı gönüllü çalışmaya alınmıştır. Tüm hasta grubu, iki uçlu bozukluk manik dönem ve depresif dönem olgularında EKT öncesi ve sonrası oksidatif parametrelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. EKT öncesi iki uçlu bozukluk depresif dönem olgularının TAD düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p=0.009$ ). Ancak EKT sonrası bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). İki uçlu bozukluk manik dönem olgularının EKT öncesi TOD düzeyleri, kontrol grubunun TOD düzeylerinden anlamlı derecede yüksek olduğu tesbit edilmiştir ( $p=0.009$ ); EKT sonrası karşılaştırmada ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Aybastı (92) ve Bulut'un (93) yaptıkları çalışma sonucunda buldukları sonuçlar bizim sonuçlarımıza pek çok açıdan benzerdi. EKT tedavisi sonrası beklenenin aksine TOD'un azaldığı düşünüldüğünde EKT'nin nöbet oluşturma mekanizması dışında farklı bir yolla oksidanları düşürdüğü söylenebilir. Total antioksidan durumu arttırarak oksidan hasara karşı koruyucu etki yapıyor olabilir. Psikiyatrik hastalıkları tedavi edici etkisi ile oksidanların düşmesini sağlıyor olabilir. EKT

yapılırken hastanın anestezi ile kas kasılmasının engellenmesi ve oksijen verilmesi de oksidan artışını engelliyor olabilir.

Psikiyatrik hastalarda EKT sonrası oksidatif metabolizmada olan değişiklikleri değerlendirirken bu üç hastalık grubunda ilaç tedavisiyle oksidan - antioksidan ilişkisini de dikkate almak gerekir.

Major depresyon hastalarında veriler incelendiğinde daha çok antioksidanların düştüğü oksidanların ise artarak oksidatif hasara neden olduğu görülmektedir. 8 haftalık antidepresan tedavisi sonrası Herken ve ark. (107) SOD miktarında artış XO, NO miktarında düşüş gözlemlemişlerdir. Khanzode ve ark. (109) ise antidepresan tedavinin MDA, SOD seviyesini düşürdüğünü, askorbik asit miktarını arttırdığını bulmuşlardır. Sarandöl ve ark. (106) SOD, GPx, E vitamini, C vitamini, karotenid miktarında tedaviyle değişim gözlemlememişler. Cumurcu ve ark. (113) tedavi sonrası major depresyon hastalarında TOD ve OSI'nin düştüğünü ve TAD düzeyinin arttığını ileri sürmüşlerdir.

Raffa ve ark. (121) glutatyon, SOD, katalaz gibi antioksidanların şizofrenilerde tedavi ile değişmediğini iddia etmişlerdir. Sarandöl ve ark. (100) tedavi ile serum S100 B'nin düştüğünü bulmuşlardır. Dakhale ve ark. (120) ise tedavi ile MDA ve SOD'un düştüğünü askorbik asitin ise arttığını öne sürmüşlerdir. Padurariu ve ark. da antipsikotikler ile tedavi edilen şizofrenlerde SOD miktarındaki artışı göstermişlerdir.

İki uçlu bozukluk hastalarının valproat gibi duygu durum düzenleyicileri ile kronik tedavi edilmesi sonucu Wang ve ark. (126) kültüre edilmiş nöronlarda glutatyon S transferaz izoenzimlerinin mRNA ekspresyonunu arttırdığını gözlemlemişlerdir. Yine Wang ve ark. (127) duygu durum düzenleyicilerin oksidatif hasara karşı nöronal lipid ve proteinleri koruduğunu bulmuşlardır. Selek ve ark. (9) NO<sup>•</sup> seviyelerinin iki uçlu bozukluk hastalarında tedavi sonrası düştüğünü, SOD aktivitesinin ise arttığını iddia etmişlerdir. İki uçlu bozukluk hastalarında tedaviye bir antioksidan olan, glutatyon öncülü N-asetilsistein eklenmesiyle depresif

semptomlarda, işlevsellikte ve hayat kalitesinde anlamlı olarak düzelmeler olduğu gösterilmiştir (128).

Tüm bu bilgiler birleştirildiğinde genel anlamda antidepresan, antipsikotik ve duyu durum düzenleyicilerin psikiyatrik hastalarda çoğunlukla artmış gözükten oksidatif stresi ortadan kaldırarak veya düşürerek nöronal hasara karşı koruyucu etkilerinin olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamız açısından bu bilgiler önemlidir çünkü yapılan insan çalışmalarında EKT ve ilaç tedavisi kombine edilerek bu kombine tedavinin oksidatif metabolizma üzerindeki etkisine bakılmıştır. Bizim çalışmamızda da yine ilaç tedavisi EKT ile kombine edilmekle birlikte ilaç etkisinden kurtulmak amacıyla 8 saatlik açlığı takiben EKT yapılmadan hemen önce ve ilk EKT tedavisinden 4 saat sonra TAD, TOD, OSİ'ye bakılmıştır. Çalışmalarda EKT'yle ilaç tedavisi kombinasyonu yapılmadan sadece EKT'nin etkisine bakılması daha bilimsel sonuçlar doğurabilir. Bununla birlikte psikiyatrik hastalarda ilaç tedavisinin olmadığı dönemlerde intihara meyil gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabileceğinden bunu gerçekleştirmek pek mümkün görünmemektedir.

Bizim çalışmamız ve benzer çalışmalarda tedavi sonrası oksidanların azalması yönündeki sonuçların ilaç tedavisiyle, EKT'yle ya da her iki tedavi yönteminin birbirinin etkisini arttırarak mı olduğu konusu şüphelidir. Bu ayrımı yapmak çok zordur. Zira daha önceden bahsedildiği gibi hem ilaç tedavisinin hem de EKT'nin oksidanlar ve antioksidanlar üzerinde etkileri vardır.

Çalışmamızda hasta gruplarında katılımcı sayısı az olduğu için çalışmamızı güçlendirmek amacıyla EKT yapılan bütün hastalar toplam hasta grubu adı altında toplanmıştır. EKT öncesi toplam hasta grubunun TOD değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek, TAD değerleri düşük ve OSİ değerleri yüksek bulunmuştur. İlk ve son EKT'den sonra TOD ve OSİ değerlerinin istatistiksel olarak EKT öncesine göre düştüğü, ilk EKT'den sonra TAD değerinin arttığı bulunmuştur.

Üstündağ ve ark. (114) yaptığı çalışmada sigara içen ve içmeyen sağlıklı katılımcıların TAD değerlerinde istatistiksel bir fark gösterilmezken ( $p>0.05$ ), sigara

içen şizofreni hastalarının TAD değerlerinin içmeyenlere göre daha düşük olduğu tesbit edilmiştir ( $p<0.01$ ). Kösecik ve ark.'nın (129) yaptığı bir çalışmada ise pasif sigara içicisi çocukların pasif sigara içicisi olmayan çocuklara göre TOD değerlerinin yüksek ( $p=0.015$ ), TAD değerlerinin düşük ( $p=0.018$ ) ve OSİ değerlerinin yüksek ( $p=0.001$ ) olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise kontrol ve hasta grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde TOD, TAD ve OSİ açısından sigara içenlerle içmeyenler arasında fark olmadığı gözlemlenmiştir. Fakat bu bulgu değerlendirilirken gruptaki hasta sayısının ve buna bağlı olarak sigara içen kişi sayısının da az olduğu hatırlanmalıdır.

Düzenli egzersiz yapan ve alkol kullanan katılımcı sayısı birer kişi olduğundan bu faktörlerle ilgili istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Bizim çalışmamız şizofrenilerde EKT sonrası TOD, TAD bakılıp OSİ değerlendirilen ilk çalışmadır. Yine psikiyatrik hastalıklarda ilk (tek) EKT sonrası TOD, TAD bakılıp OSİ değerlendirilen ilk çalışmadır.

Yapılan çalışmalarda TOD, TAD, OSİ değerlerinde kontrol gruplarında farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Total antioksidan durumda görülen farklılığın kaynaklarından biri çalışmaların bazısında serum, bazısında ise plazmanın tercih edilmesidir. Plazma TAD düzeyi serum TAD düzeyinden antioksidan özelliği olan fibrinojen varlığı nedeniyle %12 daha fazladır (5). OSİ'deki farklılıklar daha çok hesaplamada bir konsensus oluşmamasından kaynaklanıyor olabilir. Örneğin bazı çalışmalarda sonuçlar yüzde cinsinden, bazılarında ise TOD ve TAD'ın birimi aynı cinsten verilmemiştir. Çalışmamızda kullanılan kitlerin prospektusunda her ne kadar referans aralığı bilgileri verilmemiş olsa da kullanılan yöntemlerin anlatıldığı Erel'in (5, 48) çalışmalarında bu bilgiler mevcuttur ( TOD için 17-54 yaş arası kadın: 5.54-21.38 erkek: 6.31-24.38  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  ekivalan/L, TAD için 17-45 yaş arası 1.49-1.97 Troloks ekivalan/L). Fakat bu çalışmalarda da referans aralık çalışması için kullanılan kişi sayısının az olduğu söylenebilir. Ve sadece bir şehirdeki kişilerden alınan örnekler ile sonuçlar hesaplanmıştır. Ayrıca çalışmada kullanılan kitlerin Erel'in çalışma prosedürüne göre bazı farklılıklarının olduğunu da göz ardı etmemek



gerekir (kullanılan numune ve reaktif hacmi, ölçüm yapılan dalga boyu gibi). Verilen referans aralığını değerlendirebilmek için daha geniş katımlı ve bölgesel farklılıkların en aza indirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılık ise gruplardaki hasta sayısının az olmasıdır. Bunun nedeni psikiyatrik hastalıklarda daha çok ilaç tedavisinin tercih edilmesi ve EKT'ye olan şüpheli yaklaşımdır. Sonuçların diğer çalışmalarla karşılaştırılabilmesi için çeşitli çalışmalardaki kontrol grubu oksidatif değerleri Tablo 19'da gösterilmiştir.

EKT'nin oksidatif metabolizma üzerindeki etkisini anlamak için hasta sayısının daha çok olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Tablo 19.** Çeşitli çalışmalardaki kontrol gruplarının oksidatif değerleri

	Total oksidan durum			Total antioksidan durum		Oksidatif stres indeksi	
	Örnek	Kontrol	Birim	Kontrol	Birim	Kontrol	Heaplama
Yumru ve ark. (102)	Plazma	7,2	$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ek./L}$	1,72	$\mu\text{mol Troloks ek./L}$	7,2	$[\text{TOD}(\text{mmol H}_2\text{O}_2 \text{ ek./L})/\text{TAD}(\text{mmol Troloks ek./L})] \times 100$
Cumurcu ve ark. (113)	Serum	12.24 $\pm$ 3,36	$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ek./L}$	1,31 $\pm$ 0,07	mmol Troloks ek./L	0,09 $\pm$ 0,02	$[\text{TOD}(\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ek./L})/\text{TAD}(\mu\text{mol Troloks ek./L}) /100]$
Üstündağ ve ark. (114)	Plazma	-	-	-	mmol Troloks ek./L	1,91 $\pm$ 0,26	-
Virit ve ark. (123)	Plazma	18,83 $\pm$ 1,30	mmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ek./L	1,54 $\pm$ 0,05	mmol Troloks ek./L	12,24 $\pm$ 0,92	TOD(mmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ek./L)/TAD(mmol Troloks ek./L)
Selek ve ark. (84)	Plazma	18,83 $\pm$ 1,31	$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ek./L}$	1,53 $\pm$ 0,05	mmol Troloks ek./L	10,41 $\pm$ 0,79	TOD( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ek./L}$ )/TAD(mmol Troloks ek./L)
Aybastı (92)	Plazma	4,04 $\pm$ 1,71	mmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ek./L	1,84 $\pm$ 0,20	mmol Troloks ek./L	0,22 $\pm$ 0,09	$[\text{TOD}(\text{mmol H}_2\text{O}_2 \text{ ek./L})/\text{TAD}(\text{mmol Troloks ek./L})] \times 100$
Bulut (93)	Serum	6,9 $\pm$ 1,20	$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ek./L}$	0,99 $\pm$ 0,16	$\mu\text{mol Troloks ek./L}$	0,72 $\pm$ 0,17	$[\text{TOD}(\text{mmol H}_2\text{O}_2 \text{ ek./L})/\text{TAD}(\text{mmol Troloks ek./L})] \times 100$
Çalışmamız	Serum	4,13 $\pm$ 1,3	$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ek./L}$	1,67 $\pm$ 0,64	mmol Troloks ek./L	0,29 $\pm$ 0,16	$[\text{TOD}(\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ek./L})/\text{TAD}(\mu\text{mol Troloks ek./L})] \times 100$

## SONUÇLAR

- Major depresyon hastalarının EKT öncesi TOD değerleri kontrol grubunun TOD değerlerinden yüksekti fakat bu yükseklik istatistiksel anlamlı değildi. Major depresyon hastalarının TOD değerleri ilk EKT sonrası azaldı ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı görüldü. Son EKT'den sonra major depresyon hastalarında TOD değerlerinin EKT öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı bulundu.
- Şizofreni hastalarının EKT öncesi TOD değerleri kontrol grubunun TOD değerlerinden istatistiksel olarak yüksek bulundu. Şizofreni hastalarının TOD değerleri ilk EKT sonrası azaldı ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı tespit edildi. Son EKT'den sonra şizofreni hastalarında TOD değerlerinin EKT öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı bulundu.
- İki uçlu bozukluk hastalarının EKT öncesi TOD değerleri kontrol grubunun TOD değerlerinden yüksekti fakat bu yükseklik istatistiksel anlamlı değildi. İki uçlu bozukluk hastalarının TOD değerleri ilk ve son EKT sonrası azaldı ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı görüldü.
- Kontrol grubuyla ilk EKT sonrası TOD değerleri karşılaştırıldığında; major depresyon, şizofreni ve iki uçlu bozukluk hasta gruplarıyla kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Son EKT sonrası bahsedilen üç hasta grubunun TOD değerleri ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi.
- Total antioksidan durum EKT öncesi major depresyon, şizofreni ve iki uçlu bozukluk hastalarında kontrol grubuna göre düşüktü. Major depresyon hastalarının TAD değerleri ilk EKT sonrası EKT öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak artmıştır. Son EKT sonrası TAD değerleri EKT öncesine göre artmıştı ancak bu artışın anlamlı olmadığı görüldü. EKT yapılan şizofreni hastalarının TAD değerlerinin, ilk ve son EKT sonrası EKT öncesine göre

arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterildi. EKT yapılan iki uçlu bozukluk hastalarının TAD değerlerinin, ilk ve son EKT sonrası EKT öncesine göre arttığı ancak bu artmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu.

- Kontrol grubuyla ilk EKT sonrası TAD değerleri karşılaştırıldığında; major depresyon, şizofreni ve iki uçlu bozukluk hasta gruplarıyla kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Kontrol grubuyla son EKT sonrası TAD değerleri karşılaştırıldığında bahsedilen üç hastalık grubuyla kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edildi.
- Kontrol grubuna göre EKT öncesi OSİ değerleri üç hasta grubunda yüksekti. İlk ve son EKT sonrası OSİ değerleri EKT öncesine göre major depresyon hastalarında azalmıştı ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı görüldü. İlk EKT sonrası OSİ değerleri EKT öncesine göre şizofreni hastalarında azalmıştı ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı görüldü. Son EKT'den sonra şizofreni hastalarında OSİ değerlerinin EKT öncesine göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi. İlk ve son EKT sonrası OSİ değerleri EKT öncesine göre iki uçlu bozukluk hastalarında azalmıştı ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı görüldü.
- İlk ve son EKT sonrası OSİ değerlerinde major depresyon, şizofreni ve iki uçlu bozukluk hastalarıyla kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktur.
- Toplam hasta grubu EKT öncesi TOD değerleri kontrol grubunun değerlerinden istatistiksel olarak yüksekti. İlk ve son EKT sonrası bu değerlerin EKT öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düştüğü bulundu.
- Toplam hasta grubu EKT öncesi TAD değerleri kontrol grubunun değerlerinden istatistiksel olarak düşüktü. İlk EKT sonrası bu değerler EKT

öncesine göre istatistiksel olarak artarken, son EKT sonrası bu artışın istatistiksel anlamlı olmadığı tespit edildi.

- Toplam hasta grubu EKT öncesi OSİ değerleri kontrol grubunun değerlerinden istatistiksel olarak yüksekti. İlk ve son EKT sonrası bu değerlerin EKT öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düştüğü gözlemlendi.

## KAYNAKLAR

1. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr.* 1996;1633-50.
2. Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G. Antioxidant measurements. *Physiol Meas.* 2007;28(4):41-55.
3. Mates J, Gomez CP, Nunez De Castro I. Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clin Biochem.* 1999;32(8):595-603.
4. Pham-huy LA, He H, Pham-huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89-96.
5. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-85.
6. Gergerlioglu HS, Savas H, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(3):697-702.
7. Li H-chun, Chen Q-zhen, Ma Y, Zhou J-fu. Imbalanced free radicals and antioxidant defense systems in schizophrenia: a comparative study. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2006;7(12):981-6.
8. Hoekstra R, Fekkes D, Pepplinkhuizen L, Loonen JM, Tuinier S, Verhoeven WM. Nitric oxide and neopterin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology.* 2006;54(1):75-81.
9. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord.* 2008;107(1-3):89-94.
10. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, Yücel M et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):804-17.
11. Bitanirwe BKY, Woo T-UW. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):878-93.
12. Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001;54:176-86.
13. Akyol O. Şizofrenide oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2004;5:15-25.

14. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V, Silva Vargas R et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett.* 2007;421(1):33-6.
15. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M et al. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(1):283-5.
16. Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998;89-95.
17. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry.* 2006;7(1):51-5.
18. Yu YW-Y, Chen T-J, Wang Y-C, Liou Y-J, Hong C-J, Tsai S-J. Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response. *Neuropsychobiology.* 2003;47(3):137-40.
19. Tomruk N, Kutlar M, Mengeş O, Canbek Ö, Soysal H. *Elektrokonvülsif Tedavi Klinik Uygulama El Kitabı.* İstanbul, Ece Matbaacılık, 2007:1-53.
20. Zupan G, Pilipović K, Hrelja A, Peternel S. Oxidative stress parameters in different rat brain structures after electroconvulsive shock-induced seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(3):771-7.
21. Barichello T, Bonatto F, Feier G, Martins MR, Moreira JCF, Dal-Pizzol F et al. No evidence for oxidative damage in the hippocampus after acute and chronic electroshock in rats. *Brain Res.* 2004;1014(1-2):177-83.
22. Kartalci S, Karabulut AB, Ozcan AC, Porgali E, Unal S. Acute and chronic effects of electroconvulsive treatment on oxidative parameters in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(7):1689-94.
23. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2002;33(2):110-8.
24. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006;160(1):1-40.
25. Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int.* 1999;49(2):91-102.

26. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
27. Castro L, Freeman BA. Reactive oxygen species in human health and disease. *Nutrition.* 2001;17(2):161-5.
28. Dizdaroğlu M, Jaruga P, Birincioğlu M, Rodriguez H. Serial Review: Oxidative DNA Damage and Repair. *Free Radic Biol Med.* 2002;32(11):1102-15.
29. Halliwell BB. Free radicals and metal ions in health and disease. *Proc Nutr Soc.* 1987;46:13-26.
30. Akpoyraz M. Serbest radikallerin biyolojik etkileri. *Ankara Tıp Mecmuası.* 1995;48:253-61.
31. Evans P, Halliwell B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *Br. J. Nutr.* 2007;85(Suppl.2):67-74.
32. Yasui H, Hayashi S, Sakurai H. Possible Involvement of Singlet Oxygen Species as Multiple Oxidants in P450 Catalytic Reactions. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2005;20(1):1-13.
33. Kim C, Kim J-Y, Kim J-H. Cytosolic phospholipase A(2), lipoxygenase metabolites, and reactive oxygen species. *BMB Rep.* 2008;41(8):555-9.
34. Stoica BA, Bordeianu G, Stanescu R, Serban DN, Nechifor M. A new method for the quantification of superoxide dismutase mimics with an allopurinol-xanthine oxidase-lucigenin enhanced system. *JBIC.* 2011;16(5):753-61.
35. Galbusera C, Orth P, Fedida D, Spector T. Superoxide radical production by allopurinol and xanthine oxidase. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(12):1747-52.
36. Oliveira-Junior EB, Bustamante J, Newburger PE, Condino-Neto A. The human NADPH oxidase: primary and secondary defects impairing the respiratory burst function and the microbicidal ability of phagocytes. *JBIC.* 2011;73(5):420-7.
37. Schrader M, Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1763(12):1755-66.
38. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995;41:1819-28.
39. Lima MH. Oxygen in Biology and Biochemistry: Role of Free Radicals, Kenneth BS. ed. *Functional Metabolism: Regulation and Adaptation: Wiley-Liss* 2004: 319-30.



40. Sezgin N, Sezgin A, Güllü H, Karabulut A, Özyalın F, Topal E, Gözükara E. Nitrik Oksit ve Süperoksit Dismutaz Düzeylerinin Miyokard Fonksiyonu Üzerine Etkileri. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2004;29(2):178-182.
41. Cadenas E. *Handbook of Antioxidants*. Second Edi. New York: 2002.
42. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants, And The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radic Biol Med*. 2001;31(11):1287-312.
43. Gupta S, Kumar H, Gupta HK, Soni J. Effect of Vitamin E and selenium supplementation on concentrations of plasma cortisol and erythrocyte lipid peroxides and the incidence of retained fetal membranes in crossbred dairy cattle. *Theriogenology*. 2005;64(6):1273-86.
44. Eckl P, Alija A, Siems W, Bojaxhi E, Vogl C, Martano G et al. Beta-Carotene, Aging & Degenerative Disease. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. 2009;29:29-31.
45. Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin Benefits: Cellular Protection by a Biliverdin Reductase Antioxidant Cycle. *Pediatrics*. 2004;113:1776-81.
46. Eşrefoğlu M. Cell Injury and Death: Oxidative Stress and Antioxidant Defense System: Review. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. 2009;9(6):1660-76.
47. Goralska M, Dackor R, Holley B, McGahan MC. Alpha lipoic acid changes iron uptake and storage in lens epithelial cells. *Experimental Eye Research*. 2003;76(2):241-248.
48. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-11.
49. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37(2):112-9.
50. Işık E. *Depresyon ve Bipolar Bozukluklar*.1.Baskı, Ankara, Görsel sanatlar yayınevi,2003:467-483.
51. Gülöksüz S, Akdeniz F, İnce B, Oral ET. Gebe ve Lohusalarda İki Uçlu Bozukluğun Sağaltımı. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2010;21(2):155-66.
52. Sullivan PF, Neale MC, Ph D, Kendler KS. Reviews and Overviews Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *Psychiatry*. 2000;(October):1552-62.
53. Arisoy Ö, Oral ET. Bipolar Bozuklukla İlgili Genetik Araştırmalar: Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2009;20(3):282-93.

54. Sobczak S, Honig A, Nicolson N a, Riedel WJ. Effects of acute tryptophan depletion on mood and cortisol release in first-degree relatives of type I and type II bipolar patients and healthy matched controls. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27(5):834-42.
55. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M, Malhi GS, Bourin M, Kapczinski F, Norman T. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;116(434):41-9.
56. Bonnin CM, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Franco C, Pacchiarotti I, Vieta E. Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(4):223-8.
57. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed. IV-TR. Washington DC, American Psychiatric Association. 2000;151-89.
58. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Ormel J et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 18(1):23-33.
59. Doğan O. Depresyonun Epidemiyolojisi. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi*. 2000;1:29-38.
60. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M Şimşek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara,1998.
61. Herken H. Depresyonun Etiyolojisinde Genetik Kanıtlar. *Klinik Psikiyatri*. 2002;(Ek-4):5-11.
62. Şükrü U, Yurdagül E. Noradrenerjik Sistem ve Depresyon. *Klinik Psikiyatri*. 2002;(Ek-4):19-23.
63. Tamam L, Zeren T. Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klinik Psikiyatri*. 2002;(Ek-4):11-9.
64. Balcıoğlu İ. Depresyonun Etyopatogenezi. Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu; 2-3 Aralık; İstanbul, Türkiye: 1999;19-28.
65. Tural Ü, Önder E. Glutamaterjik Sistem, N-Metil-D-Aspartik Asit Reseptörleri ve Depresyon. *Klinik Psikiyatri Ek-4*. 2002;30-34.
66. Dilek G, Almila E, Levent M. Depresyon ve Nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji*. 2007;(17):100-10.

67. Awad AG, Lapierre YD, Angus C, Rylander A. Quality of life and response of negative symptoms in schizophrenia to haloperidol and the atypical antipsychotic remoxipride. The Canadian Remoxipride Group. *J Psychiatry Neurosci.* 1997;22(4):244-8.
68. Koroğlu E, Güleç C. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Basım. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 2007:184-205.
69. Gee L, Pearce E, Jackson M. Quality of life in schizophrenia: A grounded theory approach. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1(2):31.
70. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2005;2(5):413-33.
71. Karamustafalıoğlu N, Tomruk N, Alpay N. Şizofrenide Cinsiyet Farklılıkları: Bir gözden geçirme. *Düşünen Adam.* 1998;11(2):22-32.
72. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. The psychosis epidemiology in Turkey: a systematic review on prevalence estimates and admission rates. *Turkish journal of psychiatry.* 2011;22(1):40-52.
73. Işık E, Güncel Şizofreni, Format Matbaacılık Ankara, 1. baskı 2006; 18-223.
74. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry.* 2005;162(12):2233-45.
75. Meyer U, Feldon J. Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2010;90(3):285-326.
76. Ross CA, Margolis RL, Reading SAJ, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron.* 2006;52(1):139-53.
77. Yamamoto K, Hornykiewicz O. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(5):913-22.
78. Sumiyoshi T, Bubenikova-Valesova V, Horacek J, Bert B. Serotonin1A receptors in the pathophysiology of schizophrenia: development of novel cognition-enhancing therapeutics. *Adv Ther.* 2008;25(10):1037-56.
79. Emin M, Küçükada K. Şizofreni ve Dopamin. *Türk Psikiyatri Dizi.* 1999;45-57.
80. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol.* 2006;26(4-6):365-84.

81. Ceylan M, Taşçı D. Şizofrenide NMDA ve GABA Sistemi. Şizofreni Dizini. 1998;68-75.
82. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J Med Genet.* 2005;42(3):193-204.
83. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(6):851-76.
84. Selek S, Herken H, Bulut M, Ceylan MF, Celik H, Savas HA, Erel O. Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: a total evaluation of oxidant-antioxidant status. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(2):487-91.
85. Gümüştaş PMK, Atukeren BP. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No:62. 2008;(62):329-40.
86. Taylor S. Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. *South Med J.* 2007;100(5):494-8.
87. Wahlund B, Rosen D von. ECT of major depressed patients in relation to biological and clinical variables: a brief overview. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:21-6.
88. Scott AIF. *The ECT Handbook.* Second Edi. London: The Royal College of Psychiatrists; 2005 p 146.
89. Jornada LK, Feier G, Barichello T, Vitali AM, Reinke A, Gavioli EC et al. Effects of maintenance electroshock on the oxidative damage parameters in the rat brain. *Neurochem Res.* 2007;32(3):389-94.
90. Feier G, Jornada LK, Barichello T, Vitali AM, Bonatto F, Moreira JCF, et al. Long lasting effects of electroconvulsive seizures on brain oxidative parameters. *Neurochem Res.* 2006;31(5):665-70.
91. Eraković V, Zupan G, Varljen J, Radosević S, Simonić A. Electroconvulsive shock in rats: changes in superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000;76(2):266-74.
92. Aybastı Ö. Tek uçlu depresyon tanısıyla elektrokonvulzif tedavi almış hastalarda oksidatif metabolizma (Tıpta Uzmanlık Tezi). Gaziantep, Gaziantep Üniversitesi, 2009. [http://tez2.yok.gov.tr/tezvt/liste\\_metin.php?-recid=419524](http://tez2.yok.gov.tr/tezvt/liste_metin.php?-recid=419524).
93. Bulut M. İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulzif ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler (Tıpta Uzmanlık Tezi).

Gaziantep, Gaziantep Üniversitesi, 2009.  
[http://tez2.yok.gov.tr/tezvt/liste\\_metin.php?-recid=426122](http://tez2.yok.gov.tr/tezvt/liste_metin.php?-recid=426122).

94. Başoğlu C, ÇetİN M, Öner Ö, Ebrİnç S. İlaç Kullanmamış İlk Psikotik Atak Hastaları ile Kronik Şizofreni Hastalarında Sağ Talamus ve Temporal Korteks Metabolit Seviyelerinin MRS ile Karşılaştırılması. 2006;17(2):85-92.
95. Savaş HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroğlu SS et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;45(2):57-61.
96. Yanık M, Vural H, Tutkun H, Zoroğlu SS, Savaş HA, Herken H et al. The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254(1):43-7.
97. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(7):1677-81.
98. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct*. 2002;20(2):171-5.
99. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, Almeida LMV de, Nardin P et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res*. 2007;41(6):523-9.
100. Sarandol A, Kirli S, Akkaya C, Altin A, Demirci M, Sarandol E. Oxidative-antioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(6):1164-9.
101. Savaş HA, Gergerlioğlu HS, Gürel A, Selek S, Savaş E. İkiüçlü Bozukluk Hastalarında Ötimik Evrede Artmış Ksantin Oksidaz ve Malondialdehid Düzeyleri. *Klinik Psikiyatri*. 2005;180-185.
102. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(6):1070-4.
103. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochem Res*. 2010;35(9):1295-301.
104. Ranjekar P, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty

- acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Research*. 2003;121(2):109-122.
105. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2008;111(2-3):135-144.
  106. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative – antioxidative systems. *Young*. 2007;(December 2006):67-73.
  107. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Arch Med Res*. 2007;38(2):247-52.
  108. Bilici M, Efe H, Köroğlu MA, Uydu H., Bekaroğlu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord*. 2001;64(1):43-51.
  109. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox report: communications in free radical research*. 2003;8(6):365-70.
  110. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004;16(4):200-203.
  111. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME et al. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21(1):53-9.
  112. Maes M, Vos N De, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H, Christophe A. Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord*. 2000;58(3):241-6.
  113. Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(5):639-45.
  114. Ustundag B, Atmaca M, Kirtas O, Selek S, Metin K, Tezcan E. Total antioxidant response in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60(4):458-64.

115. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik Bozukluğu Olan Hastalarda Serbest Radikal Metabolizması ve Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemi Elemanlarının İncelenmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2001;90(22):174-82.
116. Zoroglu SS, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Savaş H et al. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. J Psychiatr Res. 2002;36(5):309-15.
117. Akyol Ö, Herken H, Uz E, Fadilloğlu E, Ünal S, Söğüt S et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002;26(5):995-1005.
118. Dakhale G, Khanzode S, Khanzode S, Saoji A, Khobragade L, Turankar A. Oxidative Damage and Schizophrenia: The Potential Benefit by Atypical Antipsychotics. Neuropsychobiology. 2004;49(4):205-9.
119. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Zhou DF. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. Schizophr Res. 2006;81(2-3):291-300.
120. Padurariu M, Ciobica A, Dobrin I, Stefanescu C. Evaluation of antioxidant enzymes activities and lipid peroxidation in schizophrenic patients treated with typical and atypical antipsychotics. Neurosci Lett. 2010;479(3):317-20.
121. Raffa M, Mechri A, Othman LB, Fendri C, Gaha L, Kerkeni A. Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33(7):1178-83.
122. Zhang M, Zhao Z, He L, Wan C. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. Sci China Life Sci. 2010;53(1):112-24.
123. Virit O, Altindag A, Yumru M, Dalkilic A, Savas HA, Selek S, et al. A defect in the antioxidant defense system in schizophrenia. Neuropsychobiology. 2009;60(2):87-93.
124. Dal-Pizzol F, Klamt F, Vianna MM, Schröder N, Quevedo J, Benfato MS et al. Lipid peroxidation in hippocampus early and late after status epilepticus induced by pilocarpine or kainic acid in Wistar rats. Neurosci Lett. 2000;291(3):179-82.
125. Virit O, Dakılıç A, Bulut M, Bülbül F, Altındağ A, Armutçu F, et al. Depresyonda EKT Sonrası Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Düşüyor ve EKT'ye Kötü Yanıtlı Korelasyon Gösteriyor. Nöro Psikiyatri Arşivi. 2011;48(3):247-51.

126. Wang J-F, Shao L, Sun X, Young LT. Glutathione S-transferase is a novel target for mood stabilizing drugs in primary cultured neurons. *Journal of Neurochemistry*. 2004;88(6):1477-84.
127. Wang J. Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience*. 2003;116(2):485-9.
128. Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder-a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):468-75.
129. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*. 2005;100(1):61-4.



## EK 1

### HASTA BİLGİ TOPLAMA FORMU

FORMDAKİ BİLGİLER KESİNLİKLE GİZLİ TUTULACAKTIR VE KAN ÖRNEĞİNİZDEN ELDE EDİLEN SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN KULLANILACAKTIR.

ADI-SOYADI: YAŞ: CİNSİYET:  Erkek  Kadın

DOSYA-NO: YAŞADIĞI YER: TELEFON NO:

BOY/KİLO:

Vitamin C, vitamin A veya vitamin E kullanıyorsunuz?  Evet  Hayır

Folik asit kullanıyorsunuz?  Evet  Hayır

Gut hastalığı veya tekrarlayan taş hastalığı var mı?  Evet  Hayır

Evet ise kullandığınız ilaçların isimleri neler, ne kadar süredir kullanıyorsunuz?

Madde bağımlılığınız var mı?  Evet  Hayır

Sigara kullanıyor musunuz?  Evet  Hayır

Kullanıyorsanız? Günde kaç adet/paket: Kaç yıldır:

Alkol kullanıyor musunuz?  Evet  Hayır

Düzenli egzersiz yapıyor musunuz?  
(Tempolu yürüyüş, koşu, yüzme )  Evet  Hayır

Ailenizde geçirilmiş ciddi bir hastalık var mı?  Evet  Hayır

Evet ise ne olduğunu kısaca açıklayınız:

Sürekli takip edilen bir rahatsızlığınız var mı?  Evet  Hayır

Evet ise kısaca hastalığı açıklayınız:

## EK 2

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

### KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

#### HASTALIK ŞİDDETİ

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

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

#### DÜZELME

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

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