

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



**Bipolar Bozuklukta ve Şizofreni Hastalarında Adenozin Deaminaz,
Dipeptidil Peptidaz-IV, Pürin Nükleozid Fosforilaz ve Arginin
Metabolizması Enzimleri ile Oksidatif Stres Parametrelerinin Araştırılması**

Proje No:21B0230001

Bağımsız Bilimsel Araştırma Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Prof. Dr. Hasan Serdar Öztürk
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Araştırmacılar:

Prof. Dr. Erdinç Devrim / Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Serenay Elgün Ülkar / Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Uzm. Dr. Gülşah Demirci / Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Araş. Gör. Çiğdem Fidan / Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Uzm. Dr. Adem Demirci / Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Nisan 2022

ANKARA

**Bu projenin gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı Ankara Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimizi sunarız.**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER	5
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	27
REFERANSLAR	29
EKLER	39

ÖZET

Bipolar Bozuklukta ve Şizofreni Hastalarında Adenozin Deaminaz, Dipeptidil Peptidaz-IV, Pürin Nükleozid Fosforilaz ve Arginin Metabolizması Enzimleri ile Oksidatif Stres Parametrelerinin Araştırılması

Günümüzde şizofreni ve Bipolar Duygudurum Bozukluğu (BDB) tanıları klinisyenler tarafından kişi ve aile üyeleriyle yapılan görüşmeler sonucunda koyulmaktadır. Bu nedenle, BDB ve şizofreni hastalarında yeni serum parametrelerinin araştırılması, bu hastalıkların karmaşık patofizyolojisine ışık tutmasının yanı sıra erken teşhis ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önemlidir. Araştırmamızda BDB, şizofreni ve sağlıklı kontrol gruplarında serum total antioksidan statü (TAS), total oksidan statü (TOS), glutatyon peroksidaz (GPO), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, paraoksonaz-I (PON-1), adenozin deaminaz (ADA), dipeptidil peptidaz-IV (DPP-IV), pürin nükleozid fosforilaz (PNP), nitrik oksit sentaz (NOS), arginin dekarboksilaz (ADC), ornitin dekarboksilaz (ODC), agmatinaz, nitrik oksit (NO) ve malondialdehid (MDA) parametreleri analiz edilmiştir.

Serum agmatinaz düzeyleri BDB ve şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük izlenmiştir (Her ikisi için; $p<0,01$). BDB grubunda serum ODC ve ADC düzeyleri hem kontrol hem de şizofreni grubuna göre anlamlı olarak düşüktür (sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,01$). BDB ve şizofreni grubunda TOS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (Sırasıyla; $p<0,05$; $p<0,001$).

Serum MDA düzeyleri şizofreni grubunda hem kontrol hem de BDB grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (her ikisi için; $p<0,001$). Serum SOD düzeyleri şizofreni grubunda kontrol ve BDB grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (her ikisi için; $p<0,001$). Serum katalaz düzeyleri BDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,01$). Serum GPO aktiviteleri ise BDB grubunda kontrol ve şizofreni grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (her ikisi için; $p<0,001$). Serum PNP düzeyleri BDB ve şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (Her ikisi için; $p<0,001$). Serum NO düzeyleri BDB grubunda kontrol ve şizofreni grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (her ikisi için; $p<0,001$). Serum NOS aktivitesi BDB grubunda kontrol ve şizofreni grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (sırasıyla $p<0,05$; $p<0,001$). Serum arginaz aktivitesi BDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$).

Sonuç olarak araştırmamızda değerlendirdiğimiz; oksidatif stres, arginin metabolizması ve pürin metabolizmasına ilişkin yolaklar gruplar arasında önemli farklılıklar gösterdiği için BDB ve şizofreni açısından tanı ve tedavide yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: şizofreni, bipolar duygudurum bozukluğu, oksidatif stres, adenosin deaminaz, dipeptidil peptidaz-IV, pürin nükleozid fosforilaz, arginin metabolizması

ABSTRACT

Investigation of Adenosine Deaminase, Dipeptidyl Peptidase-IV, Purine Nucleoside Phosphorylase and Arginine Metabolism Enzymes with Oxidative Stress Parameters in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia Patients

Diagnosis of schizophrenia and bipolar affective disorder (BAD) is currently based on interviews with patients or family members. Therefore, investigation of new serum parameters are important in terms of early diagnosis and development of new treatment strategies. In our study, serum total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), glutathione peroxidase (GPO), superoxide dismutase (SOD), catalase, paraoxonase-I (PON-1), adenosine deaminase (ADA), dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV), purine nucleoside phosphorylase (PNP), nitric oxide synthase (NOS), arginine decarboxylase (ADC), ornithine decarboxylase (ODC), agmatinase, nitric oxide (NO) and malondialdehyde (MDA) parameters were analyzed in BAD, schizophrenia and healthy control groups.

Serum agmatinase level was significantly lower in BAD and schizophrenia patients compared to the control group ($p < 0.01$; for both). Serum ODC and ADC levels in BDD group were significantly lower than both control and schizophrenia groups (respectively; $p < 0.001$; $p < 0.01$). TOS level was significantly higher in BAD and schizophrenia groups compared to the control group (respectively; $p < 0.05$; $p < 0.001$). Serum MDA level was significantly higher in the schizophrenia group than both control and BAD groups ($p < 0.001$; for both). Serum SOD level was significantly lower in the schizophrenia group than control and BAD groups ($p < 0.001$; for both). Serum catalase level was significantly higher in BAD group than the control group ($p < 0.01$). Serum GPO activity was significantly higher in BAD group than control and schizophrenia groups ($p < 0.001$; for both). Serum PNP level was significantly lower in BAD and schizophrenia patients compared to the control group ($p < 0.001$; for both). Serum NO level was significantly higher in BAD group than control and schizophrenia groups ($p < 0.001$; for both). Serum NOS activity was significantly lower in BAD group than control and schizophrenia groups (respectively; $p < 0.05$; $p < 0.001$). Serum arginase activity was significantly lower in BAD group than control group ($p < 0.05$).

Consequently, the pathways related to oxidative stress, arginine metabolism and purine metabolism are important for both diagnosis and treatment of BAD and schizophrenia since they show significant difference among groups.

Keywords: schizophrenia, bipolar mood disorder, oxidative stress, adenosine deaminase, dipeptidyl peptidase-IV, purine nucleoside phosphorylase, arginine metabolism

1. Giriş

Bipolar duygudurum bozukluğu (BDB); ötimik (asemptomatik) dönemlerin yanı sıra depresif ve manik / hipomanik dönemlerle karakterize olan ve duygudurum, gündelik aktiviteler, enerjide dalgalanmalarla seyreden kronik bir psikiyatrik hastalıktır. BDB'nin farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilmesi klinisyenler tarafından tanısal değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

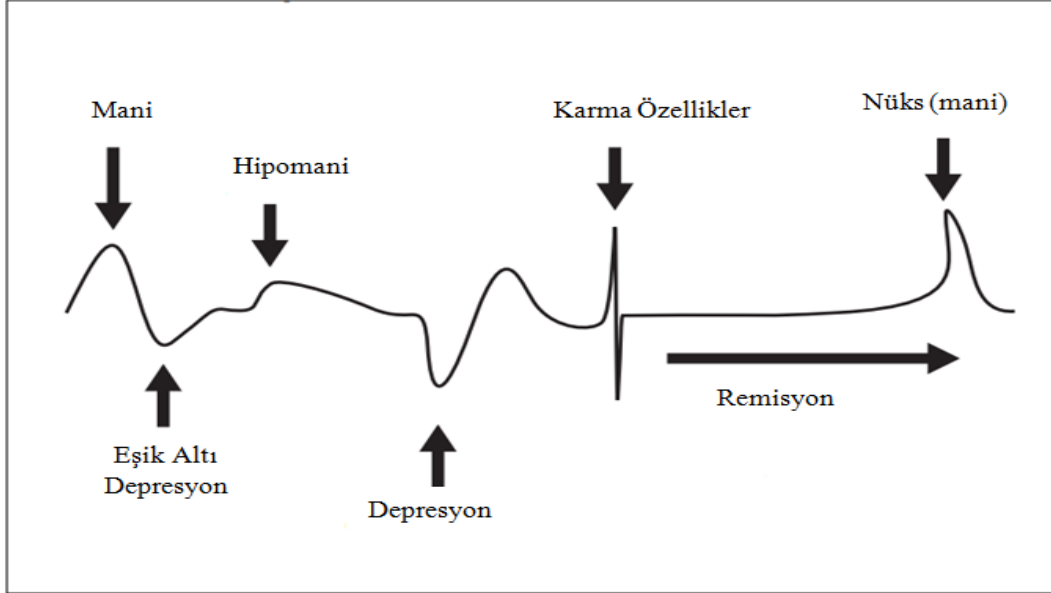
BDB kliniğindeki değişkenlik, hastalar tarafından manik semptomların bildirilmemesi ve depresyon öyküsü olan hastalarda BDB gelişimi için risk faktörlerinin yeterince bilinmemesi gibi nedenler BDB'de hastaların tanı almasını güçleştirmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, uygun serum parametrelerinin klinisyenlere tanı koymada yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca depresif ataktaki BDB ve non-bipolar depresyon klinik olarak birbirine çok benzerdir. Bu nedenle majör depresyonun BDB'ye ilerleyip ilerlemeyeceğinin öngörülebilmesi için de güvenilir parametrelere ihtiyaç vardır.

Şizofreni, zihinsel işlevlerde anormallik ve davranış bozukluğu ile seyreden kronik progresif bir psikiyatrik hastalık olup majör ruhsal bozukluklar arasında en yaygın görülenidir. Günümüzde şizofreni tanısı, güvenilir tıbbi tanı testleri bulunmadığından, sadece kişi ve aile üyeleriyle yapılan görüşmeler sonucunda koyulmaktadır. Bu nedenle, şizofreni için yeni serum parametrelerinin araştırılması, hastalığın karmaşık patofizyolojisine ışık tutulması ve hastalığın erken başlangıç döneminde teşhis edilmesi açısından önemlidir. Ayrıca yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde katkıda bulunacaktır. Çalışmamızda çeşitli serum parametreleriyle (total antioksidan statü, total oksidan statü, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz, paraoksonaz-I, adenozin deaminaz, dipeptidil peptidaz-IV, pürin nükleozid fosforilaz, nitrik oksit sentaz, arginin dekarboksilaz, ornitin dekarboksilaz, agmatinaz, nitrik oksit ve malondialdehid) BDB ve şizofreni hastalığının tipi, süresi, hastanın kullandığı psikiyatrik ilaçlar ve hastalıkların semptomlarının ciddiyetini gösteren çeşitli derecelendirme ölçekleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. Genel Bilgiler

Bipolar duygudurum bozukluğu (BDB); ötimik (asemptomatik) dönemlerin yanı sıra depresif veya manik / hipomanik dönemlerle karakterize olan; duygudurum, gündelik aktiviteler ve enerjide dalgalanmalarla seyreden kronik bir psikiyatrik hastalıktır (1,2). Hastalığın seyri sırasında görülen duygudurum dalgalanmaları tek başına mani, hipomani ve depresyonu içerebilmektedir. Ayrıca DSM-V kriterlerinde yer verildiği üzere günümüzde artık karma özellik gösteren dönemlerden de bahsedilmektedir. Bu dönemler baskın olan

duyguduruma göre isimlendirilmektedir (karma özellikler gösteren mani/hipomani, karma özellikler gösteren depresyon gibi) (3). Bipolar bozuklukta görülen duygudurum değişiklikleri aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi çok yönlüdür (3).



BDB tipik olarak ergenlik çağında veya erken yetişkinlik döneminde başlar. Hastanın zihinsel / fiziksel sağlığı, eğitimi, mesleki işlevselliği ve kişilerarası ilişkileri üzerinde yaşam boyu olumsuz etkiler gösterebilir (3). Dünya genelinde hastalığın yaşam boyu görülme sıklığı %1 ile %3 arasında değişmektedir (1). BDB'nin bipolar-I ve II olmak üzere iki ayrı alt tipi bulunmaktadır. ABD'de yapılan 12 aylık bir prevelans çalışmasında DSM-V kriterleriyle tanı alan bipolar-I bozukluğun görülme sıklığı %1.8, bipolar-II bozukluğun ise %0.8 olarak saptanmıştır (4). Bipolar-I bozukluk, majör depresyon atakları olsun veya olmasın en az 1 mani atağı (en az 1 hafta süren) geçiren hastaları kapsamaktadır (5). Bipolar-II bozukluk ise en az 1 majör depresyon atağı eşliğinde hipomani ataklarının varlığı ile karakterizedir (5). BDB'li hastaların yaşamlarının büyük bir bölümünü depresif fazda (yaklaşık %30'u) ya da ötimik fazda (yaklaşık %50'si) geçirdikleri bilinmektedir (6). Bu hastalar sıklıkla dürtüsellik, risk alma davranışları ve kişiler arası ilişkilerde çatışmalar gibi duygudurum değişiklikleri yaşarlar (4). Yakın zamanlı meta-analiz çalışmalarında BDB'li hastaların çoğunun ötimik dönemde bile nörobilişsel disfonksiyon gösterdiği gözlenmiştir (7). Ayrıca bu nörobilişsel fonksiyonlardan en çok etkilenen alanların hafıza ve öğrenme olduğu, hastalık öncesi zeka seviyelerinin ise genellikle korunduğu bildirilmektedir (7). BDB aynı zamanda genetik geçiş oranı yüksek bir hastalık olduğundan, bu hastaların çocuklarında ve birinci derece akrabalarında da hafif derecede bilişsel işlev bozukluğu olabileceğinden bahsedilmektedir (7).

BDB hastalarında intihar girişimi ve tamamlanmış intihar oranları son derece yüksek

olup, yakın zamanlı bir çalışmada intihar girişimi oranlarının %25 - %50, tamamlanmış intihar oranlarının ise %8 - %19 aralığında değiştiği belirtilmektedir (8). Bazı çalışmalarda BDB'de intihar riskinin majör depresyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (8). Bu bulgular artmış intihar riskinin BDB'nin önemli bir göstergesi olduğuna da işaret etmektedir (8). Pratikte BDB'nin çok farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilmesi tanısal değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (8). Yapılan çalışmalarda hastaların ortalama tanı alma süresi 10 yıl olarak tahmin edilmektedir (8). Tanıdaki bu gecikme üç ana nedene bağlanmaktadır. Birincisi hastalığın klinik ortaya çıkışındaki değişkenlik, ikincisi hastalar tarafından manik semptomların bildirilmemesi, üçüncüsü de depresyon öyküsü olan hastalarda BDB gelişimi için risk faktörlerinin yeterince bilinmemesidir (8).

Günümüzde BDB tanısı sözel görüşmeler ile değerlendirilen DSM kriterlerine dayanmaktadır (4,9). Bu anlamda sadece hasta ve hasta yakınları ile sözel görüşmelere dayanan BDB tanısının, serum parametreleri ile desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ) BDB hastalığında sık kullanılan, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, manik semptomların ciddiyetini gösteren bir ölçektir (10). Çalışmamızda BDB hastalarında semptomlarının klinik şiddetini değerlendirmek amacıyla YMÖ skoru hesaplaması yapılmıştır. Çalışmamızda kullandığımız diğer bir ölçek olan Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ) majör depresyon ve BDB hastalığında sık kullanılan, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, depresif semptomların ciddiyetini gösteren bir ölçektir (11).

Depresif ataktaki BDB ve non-bipolar depresyon klinik olarak birbirine çok benzerdir. Bu nedenle majör depresyonun BDB'ye ilerleyip ilerlemeyeceğinin öngörülebilmesi için güvenilir serum parametrelerine ihtiyaç vardır. Ayrıca ABD'de yapılan bir çalışmada; BDB'nin neden olduğu yıllık sağlık harcamaları maliyeti 151 milyar dolar olarak bildirilmiştir (12). Bu maliyetler doğrudan tedavi maliyetlerinin yanı sıra hastaların azalan istihdam, verimlilik ve işlevselliğinden kaynaklanan maliyetleri de kapsamaktadır. Hastalığın bireye ve topluma yükü göz önüne alındığında, erken tanı ve tedaviye yönelik acil çözümlere ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (3).

Şizofreni, zihinsel işlevlerde anormallik ve davranış bozukluğu ile seyreden kronik progresif bir psikiyatrik hastalık olup majör ruhsal bozukluklar arasında en yaygın görülenidir (13,14). Dünya genelinde yaşam boyu görülme sıklığı, yapılan çalışmalarda %1 olarak bildirilmiştir (13,14). Ana semptomları arasında; pozitif semptomlar (halisünasyonlar, sanrılar vb.), negatif semptomlar (sosyal içe çekilme, depresyon vb.) ve bilişsel işlev bozuklukları

(hafıza ve dikkat bozuklukları gibi) yer almaktadır (13,14). Hastalık seyri sırasında görülen düşünce işlev bozuklukları, duygusal yanıtta küntleşme, majör depresyon ve anksiyete gibi belirtilerin yarattığı strese bağlı olarak, hastalığın neden olduğu yıllık ölüm oranı pek çok kanser türü ve bedensel hastalık sonucu oluşan ölüm oranından daha yüksektir (14). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında intihar oranının %5'in üzerinde olduğu gösterilmiştir (14).

Şizofrenide farklı nörogelişimsel, yapısal ve davranışsal anormallikler söz konusu olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda şizofreninin etiyolojisinde genetik faktörlerin yanı sıra etnik faktörler, ilaç/alkol kullanımı, yaşam tarzı, prenatal ve neonatal enfeksiyonlar, gebelik döneminde annenin yetersiz beslenmesi, doğum sırasındaki komplikasyonlar gibi genetik olmayan birçok faktörün rol oynayabileceği gösterilmiştir (15). Bu faktörlerin aynı zamanda hücrel oksidatif stresi indükleyerek hasar olasılığını arttırdığı gözlenmiştir (15).

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) şizofreni hastalığında sık kullanılan, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, semptomların ciddiyetini gösteren bir ölçektir (16). Günümüzde hastaların BDB ve şizofreni tanısı açısından değerlendirilmesinde Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından en son 2013 yılında güncellenen DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) tanısal kriterlerinden yararlanılmaktadır (17).

Literatürde bazı çalışmalarda oksidatif stresin BDB etiyolojisinde rolü olabileceği belirtilmektedir (18). Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi; hücrel hasara, lipid peroksidasyonuna, apoptoz ve protein karbonilasyonuna neden olabilir (19). Özellikle beyin dokusu diğer dokulara göre oksidatif hasara karşı daha duyarlıdır (19). Bu oksidatif stresle başa çıkmak için vücudumuzda yer alan antioksidan mekanizmalar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPO) gibi antioksidan enzimleri içermektedir. SOD enzimi süperoksit radikallerinin dokulardan ve dolaşımdan temizlenmesini sağlayan antioksidan bir enzimdir (20). Literatürde SOD enziminin manik hastalarda azaldığını veya arttığını öne süren farklı çalışmalar vardır (21).

Katalaz ise hidrojen peroksit radikalini su ve oksijene metabolize eden antioksidan bir enzimdir. Literatürde katalaz aktivitesinin manik hastalarda arttığını ya da azaldığını destekleyen farklı bulgular mevcuttur (21). GPO; hidrojen peroksit radikalinin detoksifikasyonunda görevli bir antioksidan enzimdir. Bazı çalışmalarda GPO'nun BDB hastalarında ötimik ve depresif dönemde arttığı belirtilirken bazı çalışmalarda ise anlamlı değişiklik izlenmemiştir (21).

Oksidatif stres aynı zamanda lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır (22). Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonun önemli bir göstergesidir. Yakın zamanda yapılan

bir çalışmada BDB hastalarında MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (22). Total antioksidan statü (TAS), total oksidan statü (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI), oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengeyi yansıtan önemli faktörlerdir (23). TAS, tüm antioksidanların aktivitelerinin toplamını yansıtan bir göstergedir (18). TOS; reaktif oksijen türlerinin toplamını yansıtan bir göstergedir. OSI ise TOS'un TAS'a oranıdır ve oksidatif stres seviyesini gösterir (23). 2009 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada TAS, TOS ve OSI düzeyleri BDB hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (24).

Literatürde oksidatif stresin şizofreni hastalığının başlaması ve ilerlemesinde önemli bir etken olduğunu vurgulayan çok sayıda çalışma mevcuttur (15,25,26). Bazı çalışmalarda oksidatif stresin DNA hasarına neden olarak şizofreniye yol açabileceği gösterilmiştir (26). Ayrıca lipidler ve proteinler gibi hücrenin diğer yapısal bileşenlerinin de oksidatif stres etkisiyle hasara uğradığı ve bu durumun hücre sağ kalımını azalttığı belirtilmiştir (15,26).

2018 yılında yapılan bir çalışmada; majör antioksidan savunma enzimlerinden; SOD, katalaz ve GPO düzeylerinin şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre aktivitelerinin azaldığı bulunmuştur (25). Yapılan çalışmalarda bahsi geçen bu antioksidan enzimlerin artmış oksidatif strese bağlı olarak akut dönemde artması beklenirken hastalığın kronik sürecinde azaldığı gözlemlenmiştir (15). Aynı zamanda; şizofreni hastalarının kullandıkları antipsikotik ilaçların da oksidatif stresi tetikleyebileceğinden bahsedilmektedir (15). Örneğin; haloperidolün serbest oksijen radikali oluşumunu ilaç kullanmayanlara göre 6 kat daha fazla arttırdığı gösterilmiştir (15). 2015'te Türkiye'de yapılan bir çalışmada, klinik olarak remisyonda olan şizofreni hastalarının remisyonda olmayanlara göre TAS seviyelerinin anlamlı olarak düşük, TOS seviyelerinin ise anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (26). Bu çalışma oksidatif stres parametrelerinin hastalığın prognozunu öngörmede de yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

Paraoksonaz-1 (PON-1) endojen antioksidan bir enzim olup kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır ve başlıca hepatositlerde üretilmektedir (27). Bu enzim bir insektisit metaboliti olan paraoksonu metabolize ettiği için paraoksonaz ismi verilmiştir (27). Literatürde aynı zamanda bu enzimin lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu, antioksidan özelliğinin de olduğu belirtilmektedir (28). Literatürde BDB hastalarında PON-1'le yapılan çok az sayıda çalışma yer almaktadır. Bu çalışmalardan birinde BDB hastalarında PON-1 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, diğer bir çalışmada ise kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunamamıştır (29,30). Literatürde BDB hastalarında PON-1 aktivitesini araştıran çok az çalışma olmasının yanı sıra, PON-1'in oksidatif stresle ilişkisini birlikte değerlendiren bir

çalışma bulunmamaktadır. Literatürde PON-1'in şizofreni hastalarında sadece bir çalışmasına rastlanmıştır. Bu çalışma PON-1 ile lipid profili arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır (31). Ancak PON-1 aynı zamanda anti-oksidan ve anti-inflamatuar özellikleri olan bir enzimdir (32).

Adenozin deaminaz (ADA), pürin metabolik yolağında yer alan ana enzimlerden biridir. ADA; lenfositlerin olgunlaşması, fonksiyonu ve immün yanıtın düzenlenmesi açısından önemli bir enzimdir (33). Lenfosit hücre yüzey antijeni veya ADA bağlayıcı protein olarak bilinen dipeptidil peptidaz-IV (DPP-IV / CD26), ince bağırsak, böbrek ve kalp dokuları dahil olmak üzere birçok dokuda dağılım gösterir (34). Ancak yapılan çalışmalarda serumda ölçülen DPP-IV aktivitesinin T-lenfosit kaynaklı olduğu bildirilmiştir (33). Yapılan bir çalışmada DPP-IV'ün T-hücre olgunlaşmasını, göçünü ve sitotoksik T lenfositlerin interlökin-12 bağımlı bir mekanizma ile aktivasyonunu düzenlediği gösterilmiştir (34).

Literatürde ADA ve DPP-IV'ün BDB hastalarında çalışmasına rastlanmamıştır. Ancak majör depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada ADA aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (35). Ayrıca BDB hastalarıyla yapılan bir çalışmada serum adenozin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (36). Yine başka bir çalışmada da duygusal stresin hem kan hem beyin DPP-IV seviyelerini arttırabileceği gösterilmiştir (34). Tüm bu bulgular psikiyatrik bozukluklarda ADA ve DPP-IV enzimlerinin aktivitelerinin etkilenebileceğini göstermektedir. Bazı çalışmalarda nöro-inflamasyonun şizofreni hastalarının çoğunda gözlenen beyin beyaz cevher anomalileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37).

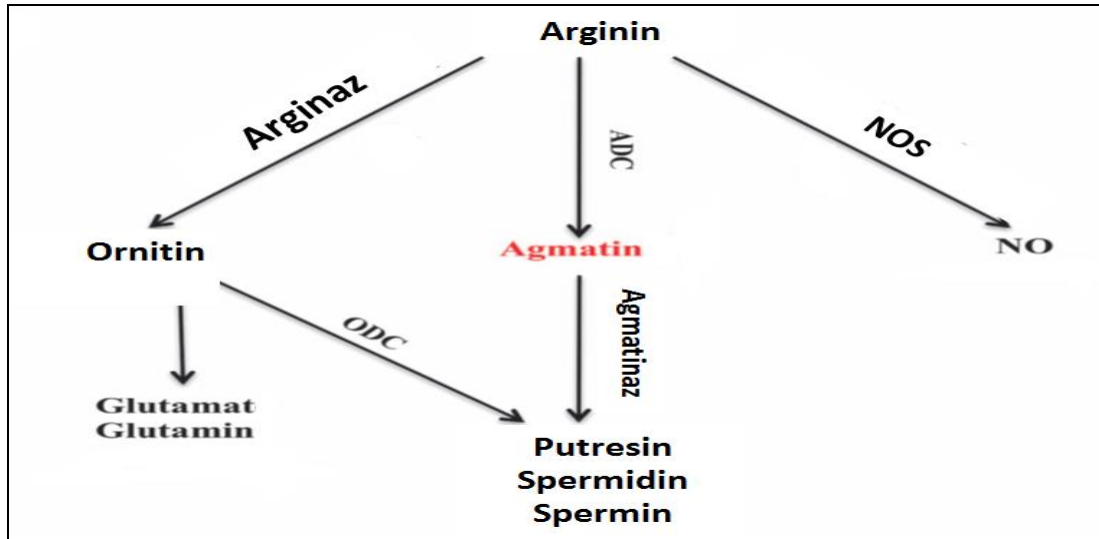
Adenozinin erken beyin gelişiminde ve beyindeki immün yanıtların düzenlenmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir ve literatürde şizofrenideki nöro-gelişimsel bozukluklar üzerinde etkisinin olabileceği öne sürülmektedir (38). Şizofreni hastalarında ADA aktivitesini değerlendiren çalışmalar mevcut olmasına rağmen DPP-IV aktivitesini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürde DPP-IV aktivitesinin psikiyatrik hastalıklardan depresyonda ve panik atakta çalışıldığı görülmektedir (24,39). Depresyonda ADA ve DPP-IV aktivitesinin her ikisi de kontrol grubuna göre düşük bulunurken tam tersi panik bozuklukta her iki enzimde kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (24,39).

Pürin nükleozid fosforilaz (PNP), pürin metabolizmasında görev alan sitoplazmik bir enzimdir (40). PNP'nin fonksiyonunu bozan kalıtsal kusurlar, enfeksiyonlara, otoimmüniteye ve şiddetli T-hücresi ilişkili immün yetmezliğe yol açar (41). PNP eksikliği olan hastaların %50'sinden fazlasının, ileri bilişsel ve nörolojik disfonksiyon sergilediği gösterilmiştir (41). Literatürde hem BDB hem de şizofreni hastalarında PNP enzim aktivitesini araştıran bir

çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak bazı çalışmalarda santral sinir sisteminde proinflamatuvar mediatörlerin PNP salınımı üzerine etkisi olabileceğinden bahsedilmektedir (40).

Nitrik oksit (NO); hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde yer alan bir serbest oksijen radikali ve nörotransmitterdir (42). Noradrenalin ve dopamin salınımı, hafıza ve öğrenme gibi birçok fizyolojik fonksiyonda rol alır (42). Son on yıl içerisinde yapılan çalışmalarda; NO'nun depresyon, BDB ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda da rolü olduğundan bahsedilmektedir (42). Arginaz başlıca karaciğerde bulunan bir enzim olup, arjininin üre ve ornitine hidrolizini katalize eder (42). Ayrıca beyin, böbrek, ince bağırsak gibi çeşitli ekstrahepatik dokularda orta derecede arginaz aktivitesi izlenmektedir (42). Ekstra hepatik arginaz, sırasıyla glutamat ve proline dönüşecek olan ornitinin sentezinde görev alır (42). Glutamat merkezi sinir sisteminde inhibitör bir nörotransmitter olan gama-aminobütirik aside (GABA) dönüşebilmektedir (42). Bu nedenle, arginaz, nörotransmitter sentezinin metabolik kontrolünde önemli bir role sahiptir. Literatürde BDB hastalarında arginaz seviyelerinin düşük, NO seviyelerinin ise yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (42).

Poliaminler (putresin, spermidin, spermin), merkezi sinir sisteminde önemli hücreler fonksiyonları olan bileşiklerdir ve iki farklı yolla sentezlenebilirler (43). Klasik yol, arjinaz ve ornitin dekarboksilaz (ODC) enzimlerini içerirken, diğer bir alternatif yol, arginin dekarboksilaz (ADC) ve agmatinaz tarafından sürdürülmektedir (43).



Son dönemde yapılan çalışmalarda arginin metabolizmasındaki değişikliklerin şizofreni patogenezi üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubu ve şizofreni hastaları arasında nitrik oksit sentaz (NOS) aktiviteleri açısından anlamlı fark yokken şizofreni hastalarında arginaz aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (44). Başka bir çalışmada arginin metabolizması sonucu oluşan

agmatinin, şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (45).

Arginin metabolizmasının yolları göz önünde bulundurulduğunda; bu yükseklik agmatinaz enzim aktivitesinin azalmasından kaynaklanabileceği gibi arginin dekarboksilaz aktivitesinin yüksek olmasından veya arginaz ya da NOS yolağının bloke olmasından da kaynaklanabilir. Literatüre baktığımızda BDB ve şizofreni hastalarında; arginaz, NOS, arginin dekarboksilaz, ornitin dekarboksilaz ve agmatinaz enzimlerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamasının yanı sıra arginin dekarboksilaz, ornitin dekarboksilaz ve agmatinaz enzimlerinin BDB ve şizofreni hastalarında çalışmasına rastlanmamıştır.

3. Gereç ve Yöntem

Araştırmamızda yer alan BDB ve şizofreni hasta grupları Mart 2021 - Eylül 2021 tarihleri arasında Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'ne başvuran, DSM-5 kriterlerine göre BDB veya şizofreni tanısı almış ve çalışmaya dahil olma kriterlerimizi karşılayan gönüllülerden oluşturulmuştur.

Kontrol grubu; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi kan alma birimine başvuran ve bilinen psikiyatrik hastalığı olmayan kişilerden oluşturulmuştur. Bu kişilere öncelikle çalışma hakkında bilgi verilmiş, çalışmada gönüllü olarak yer almayı kabul edenlerin ise aydınlatılmış onam formunu doldurmaları sağlanmıştır.

Hasta grubu (60 şizofreni, 60 BDB) için:

Dahil olma kriterleri:

- 18-65 yaş arası olan
- DSM-5 kriterlerine göre BDB veya şizofreni tanısı almış olan
- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

Dahil olmama kriterleri:

- Otoimmün ya da inflamatuvar hastalığı olan
- Anti-inflamatuvar ilaç kullanan
- Madde kötüye kullanımı olan
- Kadınlardan gebelik veya emzirme döneminde olan
- Aktif enfeksiyonu olan
- Santral sinir sistemini etkileyebilecek hastalığı olan
- Bipolar bozukluk hasta grubu için aile öyküsünde şizofreni ya da psikotik bozukluk olan
- Şizofreni hasta grubu için aile öyküsünde bipolar bozukluk olan

- Bipolar bozukluk hasta grubu için şizofreni, unipolar depresyon tanısı olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

- Şizofreni hasta grubu için şizoaffektif bozukluk, psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ve bipolar bozukluğu tanısı olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kontrol grubu (n= 60) için;

Dahil olma kriterleri:

- 18-65 yaş arası olan
- Çalışmaya katılmayı kabul edenler

Dahil olmama kriterleri:

- Otoimmün ya da inflamatuvar hastalığı olan
- Anti-inflamatuvar ilaç kullanan
- Madde kötüye kullanımı olan
- Kadınlardan gebelik veya emzirme döneminde olan
- Aktif enfeksiyonu olan
- Herhangi bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olan
- Santral sinir sistemini etkileyebilecek hastalığı olan
- Aile öyküsünde şizofreni, bipolar bozukluk ya da psikotik bozukluk olan
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Araştırmamızda BDB hastalarının klinik değerlendirmesinde YMÖ ve HDDÖ skoru hesaplaması yapılmıştır. YMÖ; 11 alt başlıktan oluşmaktadır ve her bir alt başlık için semptomların artan ağırlık derecesine göre 0 ile 8 aralığında puan verilmektedir (10). HDDÖ; 17 alt başlıktan oluşmaktadır ve her bir alt başlık için semptomların artan ağırlık derecesine göre 0 ile 4 aralığında puan verilmektedir (11). Şizofreni hastalarının klinik değerlendirilmesinde PANSS skoru hesaplaması yapılmıştır. Bu ölçek 30 alt başlıktan oluşmaktadır. Her bir alt başlık için semptomların artan ağırlık derecesine göre 1 ile 7 aralığında puan verilmektedir (16).

Çalışmada yer alan gönüllülerden elde edilen serum örnekleri eppendorf tüpler içerisinde analiz gününe kadar -80 °C’de muhafaza edilmiştir. Çalışmamızda analiz edilen parametrelerden PNP, ADC, ODC ve agmatinaz sandviç-ELISA yöntemiyle Shanghai Sunred Biyolojik Teknoloji Ltd Şt. (Şanghay, Çin) tarafından üretilen ticari kitlerle çalışılmıştır. PNP için; sensitivite değeri 0,042 ng/mL, çalışma içi varyasyon katsayısı (CV) değeri <%10, çalışmalar arası CV değeri <%12’dir. ADC için; sensitivite değeri 0,282 ng/mL, çalışma içi CV değeri <%10, çalışmalar arası CV değeri <%12’dir. ODC için; sensitivite değeri 0,096 ng/mL,

çalışma içi CV değeri <%9, çalışmalar arası CV değeri <%11'dir. Agmatinaz için; sensitivite değeri 0,176 ng/mL, çalışma içi CV değeri <%9, çalışmalar arası CV değeri <%11'dir.

TAS analizi için ABTS radikalini indirgeme prensibine, TOS analizi için Fe+2 'nin Fe+3 'e yükseltgenme prensibine ve PON-1-1 analizi için ise paraoksondan para-nitrofenol oluşumu prensibine dayanan Rel-Assay Diagnostics (Gaziantep, Türkiye) markalı ticari kitler kullanılmıştır. TAS için; çalışma içi CV değeri %3,3; çalışmalar arası CV değeri %2,8 olarak bildirilmektedir. TOS için; çalışma içi CV değeri %3,9; çalışmalar arası CV değeri %3,2 olarak bildirilmektedir. PON-1 için % CV değerleri; yüksek aktiviteye sahip serum havuzu için %4,1, orta aktiviteye sahip serum havuzu için %1,7 ve düşük aktiviteye sahip için de %1,5 olarak bildirilmiştir.

MDA için tiyobarbitürik asit (TBA) yöntemi (46), SOD için nitroblue-tetrazolium (NBT) yöntemi (47), katalaz için hidrojen peroksit absorbansının azalması prensibine dayanan yöntem (48), GPO için NADPH absorbans değişimi prensibine dayanan yöntem (49), NO ve NOS için Griess reaksiyonu yöntemi (50,51,52) ve arginaz için de arginaz tarafından L-argininin hidrolizi prensibine dayanan yöntem (53) kullanılmıştır. DPP-IV aktivitesi glisil-prolil-p-nitroanilid tosilat hidrolizinin kolorimetrik analizine dayanan bir yöntemle ölçülmüştür (54). ADA aktivitesi ise literatürde daha önce belirtilen şekilde enzimatik kolorimetrik yöntemle tayin edilmiştir (55).

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programı kullanılarak tanımlayıcı istatistik, bağımsız grupların karşılaştırılmasına ilişkin istatistiksel testler, korelasyon analizleri yanılma düzeyi 0.05 olarak kabul edilerek yapılmıştır. PON-1, TAS, TOS, SOD, MDA, katalaz, GPO, ADA, PNP, DPP-IV, arginaz, NO, NOS, arginin dekarboksilaz, ornitin dekarboksilaz ve agmatinaz ölçümlerinin iki grupta farklılığının incelenmesinde verilerin normal dağılıma uygunluğu test edildikten sonra Student T Test veya Mann Whitney U testi, üç grup arasındaki farklılığın incelenmesinde ise ANOVA veya Kruskal Vallis Varyans analizi testleri kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde korelasyon analizinden faydalanılmıştır.

4. Bulgular

Tablo 1: Gruplara ait genel bilgiler.

		KONTROL (n=60)	BDB (n=60)	ŞİZOFRENİ (n=60)
Cinsiyet (K: kadın/E: erkek)		K:34 (%56,7) E:26 (%43,3)	K:31 (%51,7) E:29 (%48,3)	K:23 (%38,3) E:37 (%61,7)
Yaş		39,82 ±14,17	42,43±9,82	45,40±9,25 (a*)
Sigara Kullanımı (V:var/ Y:yok)		V:22 (%36,7) Y:38 (%63,3)	V:30 (%50) Y:30 (%50)	V:32 (%53,3) Y:28 (%47,7)
Hastalık Süresi (yıl)		-	15,72±8,87	19,27±8,72 (b*)
Hastalık Tipi		-	Tip 1 BDB: 57 (%95) Tip 2 BDB: 3 (%5)	Paranoid: 43 (%71,7) Dezorganize: 12 (%20) Katatonik: 0 Farklılaşmamış: 5 (%8,3)
Başvuru Anındaki Duygu Durum		-	Manik: 3 (%5) Hipomanik: 6 (%10) Depresif: 8 (%13,3) Ötimik: 43 (%71,7)	-
BDB Evresi		-	Evre 1: 38 (%63,3) Evre 2: 20 (%33,3) Evre 3: 2 (%3,3) Evre 4: 0	-
Tedavi Yanıtı		-	-	Remisyonunda: 43 (%71,7) Remisyonunda Değil: 17 (%28,3)
Ölçek Skor Sonuçları		-	YMÖ: 2,28±4,62 HDDÖ: 3,92±4,56	Toplam PANSS Skoru: 57,7±17,2 Pozitif Belirtiler Skoru: 12,62±4,85 Negatif Belirtiler Skoru: 18±5,64 Genel Psikopatoloji Skoru: 27,05±8,84
Eşlik Eden Hastalık	Yok	53 (%88,3)	44 (%73,3)	45 (%75)
	Hipertansiyon	4 (%6,7)	-	1 (%1,7)
	Hipertiroidizm	-	3 (%5)	
	Hipotiroidizm	-	8 (%13,3)	5 (%8,3)
	Diabetes mellitus	3 (%5)	5 (%8,3)	9 (%15)

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. (a=kontrol-şizofreni; b=BDB-şizofreni;

*= p<0,05)

Çalışmamızda kontrol grubu (n=60), bipolar duygu durum bozukluğu grubu (n=60) ve şizofreni grubu (n=60) olmak üzere 3 ayrı gruba yer verilmiştir. Kontrol grubunun %56,7'si (n=34), BDB grubunun %51,7'si (n=31) ve şizofreni grubunun %38,3'ü (n=23) kadınlardan oluşmaktadır. Kadın erkek dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark

izlenmemiştir. Kontrol, BDB ve şizofreni grupları için yaş ortalamaları sırasıyla $39,82 \pm 14,17$; $42,43 \pm 9,82$; $45,40 \pm 9,25$ olup, şizofreni grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p < 0,05$). Sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. BDB grubunda ortalama hastalık süresi $15,72 \pm 8,88$; şizofreni grubunda ise $19,27 \pm 8,72$ yıldır. Hastalık süresi şizofreni grubunda BDB grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p < 0,05$)(Tablo 1).

BDB Tip 1, majör depresyon atakları olsun veya olmasın en az 1 mani atağı (en az 1 hafta süren) geçiren hastaları kapsamaktadır (5). BDB Tip 2 ise en az 1 majör depresyon atağı eşliğinde hipomani ataklarının varlığı ile karakterizedir. Çalışmamızda BDB grubunun %95'ini ($n=57$) BDB Tip 1; kalan %5'ini ($n=3$) ise BDB Tip 2 hastaları oluşturmaktadır.

Psikiyatride şizofreni klasik olarak 4 alt tipe (paranoid, dezorganize, katatonik, farklılaşmamış) ayrılmaktadır. Ancak zaman içerisinde bu alt tipler arası geçişler olabileceğinden bu tiplendirme DSM-V kriterlerinde kaldırılmıştır (56). Bizim çalışmamızda hastaların başvuru dönemindeki alt tip değerlendirilmesine bakıldığında hastaların %71,7'sinin paranoid, %20'sinin dezorganize, %8,3'ün ise farklılaşmamış gruba ait olduğu görülmektedir.

Literatürde BDB hastalığının klinik şiddetine göre 4 farklı evreye ayrılmaktadır (57);
Evre 1; hasta ötimik dönemdedir ve belirgin psikiyatrik semptom izlenmez.
Evre 2; hasta ötimik dönemdedir ancak psikiyatrik semptomlar eşlik eder.
Evre 3; bilişsel fonksiyonlarda ve işlevsellikte bozulma söz konusudur.
Evre 4; işlevsellikte yalnız yaşayamayacak kadar ileri derecede bozulma söz konusudur.

Araştırmamızda BDB hastaları yukarıda belirtilen evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde hastaların %63,3'ü evre 1; %33,3'ü evre 2; %3,3'ü de evre 3'te yer almaktadır.

Araştırmamızda şizofreni hastalarının %71,7'sinin almakta olduğu tedaviyle remisyonda, %28,3'ünün ise remisyonda olmadığı gözlenmiştir.

BDB hastalarıyla yapılan psikiyatrik görüşmede, başvuru anındaki genel duygu durum değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu hastaların büyük çoğunluğunun başvuru anında ötimik dönemde olduğu izlenmiştir (%71,7; $n=43$). BDB hastalarında ayrıca HDDÖ ($3,92 \pm 4,56$) ve YMÖ ($2,28 \pm 4,67$) skorları değerlendirilmiştir. YMÖ skoru için ≤ 6 , HDDÖ skoru için ≤ 8 ötimik olarak değerlendirilmektedir (58). Bizim çalışmamızda hastaların çoğu başvuru anında ötimik dönemde olup, ortalama skor sonuçlarımız da ötimik dönemle uyumlu olarak izlenmiştir.

Şizofreni hastalarında değerlendirilen PANNS skoru hesaplamasında toplam skor $57,7 \pm 17,2$; pozitif belirtiler skoru $12,62 \pm 4,85$; negatif belirtiler skoru $18 \pm 5,64$, genel psikopatoloji skoru ise $27,05 \pm 8,84$ olarak bulunmuştur.

Katılımcılar diğer hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, hastaların küçük bir kısmında hipertansiyon, hipertiroidizm, hipotiroidizm ve diyabetes mellitusun mevcut psikiyatrik hastalığa eşlik ettiği izlenmiştir. Bu hastalıklara ilişkin sayı ve yüzdeler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 2: Hastaların İlaç Kullanım Yüzdeleri

İLAÇLAR	BDB (n=60)	ŞİZOFRENİ (n=60)	p
Ketiapin	17 (%28,3)	9 (%15)	$p > 0,05$
Olanzapin	15 (%25)	25 (%41,7)	$p > 0,05$
Paliperidon	3 (%5)	26 (%43,3)	$p < 0,05$
Klozapin	1 (%1,7)	11 (%18,3)	$p < 0,01$
Haloperidol	-	10 (%16,7)	
Aripiprazol	16 (%26,7)	11 (%18,3)	$p > 0,05$
Risperidon	3 (%5)	10 (%16,7)	$p < 0,05$
Lityum	23 (%38,3)	-	
Sodyum Valproat	33 (%55)	-	

BDB ve şizofreni grubunda hastaların kullandığı ilaçlara yönelik bilgiler Tablo 2’de belirtilmiştir. BDB grubunda en çok kullanılan iki ilacın sodyum valproat (%55) ve lityum (%38,3) olduğu dikkat çekmektedir. Şizofreni grubunda ise paliperidon (%43,3) ve olanzapin (%41,7) en çok kullanılan iki ilaçtır.

Tablo 3: Kontrol ve hasta gruplarında serum parametrelerinin karşılaştırılması

SONUÇLAR	KONTROL (n=60)	BDB (n=60)	ŞİZOFRENİ (n=60)	p
AGMATİNAZ (ng/mL)	$13,72 \pm 13,56$	$4,76 \pm 4,18$	$5,45 \pm 7,27$	$p = 0,001 (a^{**}, b^{**})$
PNP (ng/mL)	$7,02 \pm 5,94$	$2,67 \pm 2,11$	$3,23 \pm 3,87$	$p < 0,001 (a^{***}, b^{***})$
ODC (ng/mL)	$12,67 \pm 13,02$	$2,30 \pm 3,21$	$2,75 \pm 3,87$	$p < 0,001 (a^{***}, c^{**})$
ADC (ng/mL)	$24,41 \pm 26,25$	$7,21 \pm 11,11$	$8,18 \pm 11,55$	$p < 0,001 (a^{***}, c^{**})$
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	$2,45 \pm 0,73$	$2,78 \pm 0,77$	$2,62 \pm 0,86$	$p > 0,05$
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Equiv./L)	$5,63 \pm 4,43$	$10,13 \pm 9,2$	$18,06 \pm 17,61$	$p < 0,001 (a^{*}, b^{***}, c^{***})$
PON-1 (U/L)	$23,17 \pm 16,7$	$26,51 \pm 14,2$	$21,99 \pm 14,14$	$p > 0,05$
MDA (nmol/mL)	$18,82 \pm 7,51$	$17,15 \pm 4,49$	$28,62 \pm 5,84$	$p < 0,001 (b^{***}, c^{***})$
DPP-IV (mIU/mL)	$28,75 \pm 7,93$	$26,45 \pm 5,59$	$26,95 \pm 7,19$	$p > 0,05$
SOD (U/mL)	$1,99 \pm 1,68$	$2,94 \pm 5,10$	$0,58 \pm 0,64$	$p < 0,001 (b^{***}, c^{***})$
ADA (IU/L)	$6,04 \pm 2,01$	$6,56 \pm 2,54$	$11,91 \pm 17,53$	$p > 0,05$
KATALAZ (IU/mL)	$5,80 \pm 3,31$	$8,08 \pm 3,95$	$6,66 \pm 4,08$	$p < 0,01 (a^{**})$

GPO (mIU/mL)	150±81	250±40	75±22	p<0,001 (a***,b***,c***)
NO (mM)	26,42±8,96	37,22±12,71	27,12±6,61	p<0,001 (a***,c***)
NOS (IU/mL)	5,25±1,99	4,31±1,37	6,28±2,53	p<0,001 (a*,c***)
ARGİNAZ (IU/L)	35,40±25,61	27,84±33,66	25,39±13,45	p<0,05 (a*)

(a: kontrol-BDB arası, b: kontrol-şizofreni arası, c: BDB-şizofreni arası; * : p<0,05, ** : p<0,01, *** : p<0,001)

Araştırmamızda serum agmatinaz düzeyleri BDB ve şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük izlenmiştir (Her ikisi için; p<0,01). BDB grubunda serum ODC ve ADC düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktür (Her ikisi için; p<0,001). Şizofreni grubunda serum ODC ve ADC düzeyleri ortalama olarak kontrol grubundan düşüktür ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Çalışmamızda serum ADC ve ODC düzeyleri BDB grubunda şizofreni grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (Her ikisi için; p<0,01).

Serum TAS düzeyleri açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir.

Kontrol grubunda serum TOS düzeyleri BDB ve şizofreni grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (Sırasıyla; p<0,05; p<0,001). BDB grubunda serum TOS düzeyi şizofreni grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (p<0,001). Serum PON-1 düzeyleri karşılaştırıldığında her üç grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Serum MDA düzeyleri şizofreni grubunda hem kontrol hem de BDB grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (her ikisi için; p<0,001). Serum SOD düzeyleri şizofreni grubunda kontrol ve BDB grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (her ikisi için; p<0,001). Serum katalaz düzeyleri BDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (p<0,01). Serum GPO aktiviteleri BDB grubunda kontrol ve şizofreni grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (her ikisi için; p<0,001). Şizofreni grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (p<0,001).

Serum DPP-IV düzeyleri açısından her üç grup açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Serum ADA düzeyleri açısından her üç grup açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Serum PNP düzeyleri BDB ve şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (Her ikisi için; p<0,001). Serum NO düzeyleri BDB grubunda kontrol ve şizofreni grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (her ikisi için; p<0,001). Serum NOS düzeyleri BDB grubunda kontrol ve şizofreni grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (sırasıyla p<0,05; p<0,001). Serum arginaz düzeyleri şizofreni ve BDB grubunda kontrol grubuna göre düşük olup, sadece BDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 4. BDB Hasta Grubunda Hastalık Süresi ve Serum Parametreleri Arasındaki Korelasyon İlişkisinin İncelenmesi

	HASTALIK SÜRESİ	AGMATİNAZ	PNP	ODC	ADC	TAS	TOS	PON-1	MDA	PEPTİDAZ	SOD	ADA	KATALAZ	GPO	NO	NOS	ARGİNAZ
HASTALIK SÜRESİ	-																
AGMATİNAZ (ng/mL)	p<0,05; r= - 0,310	-															
PNP (ng/mL)	p<0,05; r= - 0,330	p<0,001; r= 0,624	-														
ODC (ng/mL)	p<0,05; r= - 0,277	p<0,001; r= 0,694	p<0,001; r= 0,612	-													
ADC (ng/mL)	p<0,05; r= - 0,287	p<0,001; r= 0,590	p<0,001; r= 0,581	p<0,001; r= 0,688	-												
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-											
TOS (μmol H2O2 Equiv./L)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-										
PON-1 (U/L)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,001; r= 0,998	-									
MDA (nmol/mL)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05;	p>0,05	p>0,05	-								
PEPTİDAZ (mIU/mL)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-							
SOD (U/mL)	p<0,01; r= 0,364	p>0,05	p>0,05	p<0,05; r= - 0,297	p<0,05; r= - 0,299	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-						
ADA (IU/L)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,001; r= 0,471	p>0,05	-					
KATALAZ (IU/mL)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-				
GPO (IU/mL)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,01; r= - 0,388	p>0,05	p<0,05; r= - 0,291	p>0,05	-			
NO (mM)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05; r= 0,269	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-		
NOS (IU/mL)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-	
ARGİNAZ (IU/L)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-

BDB hasta grubunda hastalık süresiyle araştırdığımız serum parametrelerinden agmatinaz, PNP, ODC ve ADC arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir (sırasıyla; $p<0,05$, $r = -0,310$; $p<0,05$, $r = -0,330$; $p<0,05$, $r = -0,277$; $p<0,05$, $r = -0,287$). Ayrıca serum SOD düzeylerinin hastalık süresiyle pozitif korele olduğu izlenmiştir ($p<0,01$; $r = 0,364$). Diğer serum parametreleriyle hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Araştırdığımız serum parametrelerinden agmatinaz düzeylerinin PNP, ODC ve ADC düzeyleriyle pozitif korele olduğu izlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,624$; $p<0,001$, $r=0,694$; $p<0,001$, $r=0,590$). PNP düzeylerinin de ODC ve ADC düzeyleri ile pozitif korele olduğu gözlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,612$; $p<0,001$, $r=0,581$).

Serum ODC düzeyleri ile serum ADC ve NO düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlenirken serum SOD düzeyleri ile negatif korelasyon izlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,688$; $p<0,05$, $r=0,269$; $p<0,05$, $r = -0,297$).

Serum ADC düzeyleri ile serum SOD düzeyleri arasında negatif korelasyon izlenmiştir ($p<0,05$; $r = -0,299$).

Serum TAS düzeyleri ile MDA düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir ($p<0,05$; $r = 0,288$). Serum TOS düzeyleri ile serum PON-1 arasında pozitif korelasyon izlenmiştir ($p<0,001$; $r = 0,998$).

Serum DPP-IV aktivitesinin, serum ADA aktivitesi ile pozitif, serum GPO aktivitesiyle negatif korele olduğu izlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,471$; $p<0,01$, $r = -0,388$). Serum ADA aktivitesiyle serum GPO aktivitesi arasında negatif korelasyon izlenmiştir ($p<0,05$; $r = -0,291$) (Tablo 4).

Tablo 5. Şizofreni Hasta Grubunda Hastalık Süresi ve Serum Parametreleri Arasındaki Korelasyon İlişkisinin İncelenmesi

	HASTALIK SÜRESİ	AGMATİNAZ	PNP	ODC	ADC	TAS	TOS	PON-1	MDA	PEPTİDAZ	SOD	ADA	KATALAZ	GPO	NO	NOS	ARGİNAZ
HASTALIK SÜRESİ	-																
AGMATİNAZ (ng/mL)	p>0,05	-															
PNP (ng/mL)	p>0,05	p>0,05	-														
ODC (ng/mL)	p>0,05	p<0,001; r=0,520	p<0,01; r= 0,386	-													
ADC (ng/mL)	p>0,05	p<0,01; r= 0,378	p<0,001; r= 0,505	p<0,001; r= 0,603	-												
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-											
TOS (µmol H2O2 Equiv./L)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-										
PON-1 (U/L)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-									
MDA (nmol/mL)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-								
PEPTİDAZ (mIU/mL)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-							
SOD (U/mL)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-						
ADA (IU/L)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-					
KATALAZ (IU/mL)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-				
GPO (IU/mL)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05; r=-0,257	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-			
NO (mM)	p<0,05; r= 0,264	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-		
NOS (IU/mL)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-	
ARGİNAZ (IU/L)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	-

Şizofreni hasta grubunda hastalık süresiyle araştırdığımız serum parametrelerinden sadece NO arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir ($p<0,05$; $r=0,264$).

Serum ODC düzeyleri agmatinaz, PNP ve ADC düzeyleriyle pozitif koreledir (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,520$; $p<0,01$, $r=0,386$; $p<0,001$, $r=0,603$). Serum ADC düzeyleri de agmatinaz ve PNP düzeylerini her ikisiyle pozitif koreledir (sırasıyla $p<0,01$, $r=0,378$; $p<0,001$, $r=0,505$).

Serum GPO düzeyleri ile ODC düzeyleri arasında ise negatif korelasyon izlenmiştir ($p<0,05$, $r=-0,257$) (Tablo 5).

5. Tartışma

Araştırmamızda serum agmatinaz düzeyleri BDB ve şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük izlenmiştir (Her ikisi için; $p<0,01$). Yılmaz ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada BDB hastalarında kontrol grubuna göre serum agmatin seviyeleri yüksek, serum agmatinaz seviyeleri ise anlamlı derecede düşük izlenmiş olup, bu durum bizim bulgularımızla uyumludur (59). Aynı çalışmada manik dönemde ötimik döneme göre agmatin seviyeleri daha yüksekken, agmatinaz aktivitesi daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda başvuru anında ötimik dönemde olan ve olmayan bireyleri agmatinaz seviyeleri açısından karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durumun başvuruda manik ve hipomanik dönemde olan hasta sayısının azlığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Uzbay ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada ratlara intravenöz agmatin verilmiş ve agmatinin beyinde yol açtığı değişiklikler şizofrenide görülen değişikliklerle uyumlu bulunmuştur (60). Garip ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada ise ilk atak psikoz hastalarında kontrol grubuna göre serum agmatin seviyelerinin yüksek, serum agmatinaz seviyelerinin düşük olduğu izlenmiştir (61). Çalışmamızda şizofreni hastalarının agmatinaz seviyelerine ilişkin bulgular bu sonuçlarla uyumludur.

BDB grubunda serum ODC ve ADC düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktür (Her ikisi için; $p<0,001$). Yılmaz ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada BDB hastaları ve kontrol grubu arasında serum ADC seviyeleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (59). Bu durumun çalışmada yer verilen hasta ve kontrol grubuna ilişkin sayılarının araştırmamızdaki örneklem büyüklüğünden küçük olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Yaptığımız literatür araştırmasında BDB hastalarında serum ADC seviyelerini araştıran başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Gilad ve ark. (1996) tarafından ratlarda geliştirilen akut stres modelinde beyin ODC aktivitesinin strese yanıt olarak arttığı ancak lityum tedavisi sonrası ODC seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığı izlenmiştir (62). Bizim çalışmamızda BDB grubunda serum ODC seviyelerindeki düşüklük hastaların ilaç kullanımıyla

ilişkili olabilir. Ancak literatürde BDB hastalarında serum ODC düzeylerini ve bu düzeylerin ilaç kullanımı ile ilişkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

Şizofreni grubunda serum ODC ve ADC düzeyleri ortalama olarak kontrol grubundan düşüktür ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu durumun ADC ve ODC'nin kontrol grubunda bireyler arası varyasyonunun yüksek olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Daha önce yapılan çalışmalarda rat şizofreni modellerinde beyin ODC düzeylerinde bazı çalışmalarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık izlenmezken, bazılarında ise beyin ODC düzeyleri şizofreni grubunda yüksek saptanmıştır (63). Ancak insan çalışmalarında bu durum farklılık gösterebileceğinden ve literatürde sınırlı sayıda insan çalışması yer aldığından bu alanda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çelik ve ark. (2016) tarafından şizofreni hastalarında yapılan çalışmada serum ADC düzeylerinin kontrol grubuna anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmektedir. Bizim bulgularımızdaki farklılığın hastalarımızın yaş ortalamasının daha yüksek olması ve /veya iki çalışma arasındaki ortalama hastalık sürelerinin farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Aynı çalışmada serum ODC düzeyleri açısından kontrol ve şizofreni grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (64). Bu durum bizim bulgularımızla uyumludur.

Çalışmamızda serum ADC ve ODC düzeyleri BDB grubunda şizofreni grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (Her ikisi için; $p < 0,01$). Literatürde her iki hastalık açısından bu enzim aktivitelerini karşılaştıran çalışmaya rastlanmamış olup, bulgularımızın bu anlamda literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Serum TAS düzeyleri açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir. Kontrol grubunda serum TOS düzeyleri BDB ve şizofreni grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (Sırasıyla; $p < 0,05$; $p < 0,001$). BDB grubunda serum TOS düzeyi şizofreni grubuna göre anlamlı derecede düşüktür ($p < 0,001$). Şenyurt ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada şizofreni ve BDB hastalarında elektrokonvülsif tedavi öncesi serum TAS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada şizofreni hastalarında TOS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksekken, BDB hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır (65). Al-Chalabi ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada şizofreni hastalarında olanzapin öncesi TAS düzeyleri kontrol grubuna göre düşüktürken, olanzapin tedavisi sonrası ise serum TAS düzeylerinde anlamlı derecede artış izlenmiştir (66). Devanarayanan ve ark. (2016) tarafından yapılan ve şizofreni ile kontrol gruplarının karşılaştırıldığı çalışmada serum TAS seviyelerinin şizofreni grubunda anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir (67). Kulaksızoğlu ve ark. (2016) tarafından yapılan

çalışmada serum TAS ve TOS düzeyleri şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (68). Cingi Yürün ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada BDB hastalarıyla kontrol grubu arasında serum TAS ve TOS düzeyleri arasından anlamlı fark bulunmamıştır (23). Kılıçarslan ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışmada BDB hastalarında kontrol grubuna göre serum TAS düzeyleri anlamlı derecede düşükken, serum TOS düzeyleri anlamlı derecede yüksektir (69). Literatürde TAS ve TOS seviyelerine ilişkin bu çelişkili bulguların, kullanılan ilaçların ve hastalık süresinin farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Serum PON-1 düzeyleri karşılaştırıldığında her üç grup arasında anlamlı fark yoktur. Bortolasci ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada majör depresyon grubunda serum PON-1 aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşükken, BDB grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık izlenmemiştir (30). Çalışmamızın bulguları bu çalışmayla uyumludur. Literatürde daha önce şizofreni hastalarında PON-1 aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, PON-1 aktivitesi ölçümü için farklı substratlar kullanıldığında sonuçların kontrol grubuna göre değişim yönünün farklı olduğu gözlenmiştir (70). Ayrıca bahsi geçen çalışmada paraoksan substratı ile ölçülen PON-1 aktivitesi şizofreni grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada sadece klozapin ve risperidon kullanan şizofreni hastalarına yer verilmiştir. Araştırmamızda ise en sık kullanılan antipsikotik ilaçlar olanzapin ve paliperidondur. Aynı zamanda farklı antipsikotik ilaç kullanımı olan hastalara da yer verilmiştir. İki çalışmanın bulguları arasındaki farklılığın bu durumdan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Serum MDA düzeyleri şizofreni grubunda hem kontrol hem de BDB grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (her ikisi için; $p < 0,001$). Buosi ve ark.(2021), Hurşitoğlu ve ark. (2021) ve Bai ve ark (2018) tarafından yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında serum MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (71,72,73). Bu çalışmaların bulguları çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Capuzzi ve ark.(2021) tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında başlangıçta BDB hastalarında MDA seviyelerinin yüksek olduğu ancak tedaviyle zaman içerisinde düştüğünden bahsedilmektedir (74). Caldiroli ve arkadaşlarına (2020) ait bir derlemede BDB hastalarında ötimik fazda oksidatif stres parametrelerinin depresif ve manik faza göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (75). Chowdhury ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada BDB hastalarında serum MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (76). Lv ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada ilaç kullanmayan BDB hastalarında

kontrol grubuna göre serum MDA seviyeleri anlamlı olarak yüksekken, 6 haftalık lityum tedavisi sonrası serum MDA seviyelerinde anlamlı derecede düşüş izlenmiştir (77). Araştırmamızda bu çalışmalardan farklı olarak serum MDA seviyelerinin kontrol ve BDB grubunda anlamlı farklılık göstermemesinin; BDB grubundaki hastaların çoğunun ötimik dönemde olup, uzun süredir tedavi altında olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Serum SOD düzeyleri şizofreni grubunda kontrol ve BDB grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (her ikisi için; $p<0,001$). Lv ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada BDB hasta grubunda serum SOD aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmanın çalışmamızdan ayrılan yönü BDB hastalarının bu çalışmada manik veya depresif fazda, çalışmamızda ise çoğunun ötimik fazda olmasıdır (77). Nitekim Tunçel ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada manik ve ötimik fazdaki BDB hasta grubuna ait serum SOD aktiviteleriyle kontrol grubu arasında çalışmamıza benzer şekilde anlamlı fark bulunamamıştır (78). Buosi ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada şizofreni hastalarında serum SOD aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (73). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla uyumludur. Bai ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada ise ilk atak tedavi almayan şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontrol grubunun serum SOD aktiviteleri karşılaştırılmış olup anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak bu çalışmada antipsikotik tedavinin SOD aktivitesini azalttığı gözlenmiştir (73). Araştırmamızda şizofreni hastalarında SOD aktivitelerinin düşük olması antipsikotik tedaviye bağlı olabilir.

Serum katalaz düzeyleri BDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p<0,01$). Selek ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada BDB hastalarında manik, ötimik ve depresif fazlarda serum katalaz aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (79). Yine çalışmamıza benzer şekilde Sousa ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada; BDB hastalarında serum katalaz aktivitesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (80). Buosi ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada şizofreni grubunda serum katalaz aktivitesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (73). Wu ve ark. (2013) tarafından yazılan bir derlemede; literatürde şizofreni hastalarında serum katalaz aktivitelerinin kontrol grubuna göre düşük, yüksek veya iki grup arasında anlamlı fark olmadığını bildiren çalışmalardan bahsedilmektedir (81). Bu farklılıkların hastalık süresi ve şizofreni alt tipi gibi değişkenlerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Serum GPO aktiviteleri BDB grubunda kontrol ve şizofreni grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (her ikisi için; $p<0,001$). Şizofreni grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,001$). Lv ve ark. (2019) ile Guidara ve ark. (2021) tarafından

yapılan çalışmalarda BDB grubunda serum GPO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (77,82). Bu çalışmaların sonuçları bizim araştırmamızla benzerdir. Buosi ve ark. (2021) ile Tunçel ve ark. (2015) tarafından şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda; şizofreni grubuyla kontrol grubu arasında serum GPO aktiviteleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (73,78). Zhu ve ark. (2020) tarafından şizofreni hastalarında yapılan çalışmada serum GPO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (83).

Serum DPP-IV düzeyleri açısından her üç grup açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Maes ve ark. (1996) ile Wagner ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmalarda depresif hastalarda serum DPP-IV aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük izlenmiştir (84,85). Yaptığımız literatür taramasında BDB hastalarında DPP-IV aktivitesini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Chen ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada DPP-IV gen mutasyonunun BDB ve şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86). Maes ve ark. (1996) tarafından yapılan çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde şizofreni grubuyla kontrol grubu arasında DPP-IV aktivitesi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (84).

Çalışmamızda serum ADA düzeyleri açısından her üç grup açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Malewska-Kasprzak ve ark. (2022) tarafından yapılan çalışmada BDB grubunda ADA düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (87). Sasidharan ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada şizofreni grubunda ADA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (38). Bu farklılığın; bahsi geçen çalışmalarla bizim çalışmamız arasındaki yöntem farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Serum PNP düzeyleri BDB ve şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (her ikisi için; $p<0,001$). Yaptığımız literatür taramasında her iki hasta grubunda da PNP düzeylerini analiz eden çalışmaya rastlanmamıştır.

Serum NO düzeyleri BDB grubunda kontrol ve şizofreni grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (her ikisi için; $p<0,001$). Üstündağ ve ark. (2020) tarafından şizofreni hastalarında yapılan çalışmada NO düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşükken, BDB hastalarında ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olmadığı izlenmiştir (88). Çalışmalar arası bulgulardaki farklılığın ölçüm yöntemlerinin farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Yanık ve ark. (2004) tarafından BDB hasta grubunda yapılan çalışmada NO düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (42). Minutolo ve ark. (2012) tarafından şizofreni hastalarında yapılan çalışmada; başlangıçta serum NO düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, ancak tedavi aldıktan sonra serum NO

düzeylerinin düştüğü belirtilmiştir (89). Araştırmamızdaki şizofreni hastaları da tedavi aldığından sonuçlarımız bu çalışmayla uyumludur.

Serum NOS düzeyleri BDB grubunda kontrol ve şizofreni grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (sırasıyla $p<0,05$; $p<0,001$). Literatürde farklı çalışmalarda şizofreni ve BDB hastalarında NOS gen pleomorfizminin patogeneizde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (90,91). Ancak literatürde bu hasta gruplarında NOS aktivitelerini analiz eden çalışmaya rastlanmamıştır.

Serum arginaz düzeyleri şizofreni ve BDB grubunda kontrol grubuna göre düşük olup, sadece BDB grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Yanık ve ark. (2003,2004) tarafından yapılan çalışmalarda hem BDB hem de şizofreni grubu hastalarında serum arginaz düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (42,92).

BDB hasta grubunda hastalık süresiyle araştırdığımız serum parametrelerinden agmatinaz, PNP, ODC ve ADC arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir (sırasıyla; $p<0,05$, $r = -0,310$; $p<0,05$, $r = -0,330$; $p<0,05$, $r = -0,277$; $p<0,05$, $r = -0,287$). BDB hastalarında hastalık süresi arttıkça, arginini metabolize eden yolaklarda görevli üç enzimin düzeylerinin baskılandığı görülmektedir. Ayrıca BDB hasta grubunda arginaz aktivitesinin de diğer gruplara göre düşük olduğu dikkat çekmektedir. Bu durumda diğer metabolik yollara yönlendirilemeyen arginin NO sentezinde kullanılıyor olabilir, nitekim BDB hastalarında NO seviyesi anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca serum SOD düzeylerinin hastalık süresiyle pozitif korele olduğu izlenmiştir ($p<0,01$; $r = 0,364$). Diğer serum parametreleriyle hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Serum DPP-IV aktivitesinin, serum ADA aktivitesi ile pozitif, serum GPO aktivitesiyle negatif korele olduğu izlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$, $r=0,471$; $p<0,01$, $r = -0,388$). ADA ve DPP-IV, T lenfosit aktivasyonunda birlikte görev alan ve birbirine yakın yerleşimli iki enzim olduğundan aralarında pozitif korelasyon olması beklenen bir durumdur (33).

6. Sonuç ve Öneriler

1. Çalışmamızın ve literatürdeki benzer çalışmaların bulguları incelendiğinde yüksek serum agmatin seviyelerinin ve düşük serum agmatinaz aktivitesinin BDB ve şizofreni patogeneizinde önemli rol oynadığı görülmektedir. Bu yolağın tedavi açısından da önemli olabileceğini düşünmekteyiz. Dolayısıyla BDB ve şizofreni tedavisinde serum agmatin seviyelerinin düşürülmesi önemli bir hedef olabilir.

2. Yaptığımız literatür taramasında BDB ve şizofreni hastalarında serum ADC ve ODC düzeylerini araştıran sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Beyin arginin metabolizmasının bu

hasta gruplarında daha iyi aydınlatılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

3. Serum ADC ve ODC düzeyleri ile NOS aktiviteleri şizofreni grubunda BDB grubuna göre anlamlı derecede yüksek izlenmiştir. Bu parametreler şizofreni ve BDB ayrımında yol gösterici olabilir.

4. BDB ve şizofreni hastalarında PON-1 aktivitesini araştırarak sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Ayrıca bu çalışmalarda PON-1 aktivitesi ölçümü için farklı yöntemler ve substratlar kullanıldığından sonuçların farklı yönde etkilendiği görülmüştür. Literatürde PON-1 aktivitesi sonuçlarının karşılaştırılabilir olması için ölçüm yönteminin standardizasyonuna ihtiyaç olduğu görülmektedir.

5. BDB ve şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda; hastalığın süresi, alt tipi, kullanılan ilaçlar gibi birçok faktör oksidatif stres parametreleri üzerinde farklı etki gösterebilmektedir. Bu gibi çalışmalarda hastalara ilişkin genel bilgilere net bir şekilde açıklık getirilmesi önem arz etmektedir.

6. Serum agmatinaz ve PNP düzeyleri hem BDB hem de şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuş olup, bu iki hasta grubunun sağlıklı bireylerden ayrımında yol gösterici olabilir.

7. Araştırmamızda değerlendirdiğimiz; oksidatif stres, arginin metabolizması ve pürin metabolizmasına ilişkin yollar gruplar arasında önemli farklılıklar gösterdiği için BDB ve şizofreni açısından önemli tedavi hedefleri olabilir.

KAYNAKLAR

- 1.Yoshimi N., Futamura T. et al. (2016). Blood metabolomics analysis identifies abnormalities in the citric acid cycle, urea cycle, and amino acid metabolism in bipolar disorder. *BBA Clin* 5: 151-158.
- 2.Fiedorowicz, J. G., Prossin,A. R. et al. (2015). Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar I disorder. *Journal of affective disorders* 187: 172-178.
- 3.McCormick, U., Murray B. et al. (2015). Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 27(9): 530-542.
- 4.American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub.
- 5.Luu, B. and Rodway G. (2018). Lithium Therapy for Bipolar Disorder. *The Journal for Nurse Practitioners* 14(2): 93-99.
- 6.Kang, G. E., Mickey B. J. et al. (2018). The effect of mood phases on balance control in bipolar disorder. *J Biomech.* 82: 266-270
- 7.Solé B., Jimenez E. et al. (2017). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *The international journal of neuropsychopharmacology* 20(8): 670-680.
- 8.Cardoso T. d. A., Mondin T. C. et al. (2018). Is suicide risk a predictor of diagnosis conversion to bipolar disorder? *Psychiatry Research* 268:473-477.
- 9.Yeloğlu Ç. H. and Hocaoglu Ç. (2017). Önemli Bir Ruh Sağlığı Sorunu: Bipolar Bozukluk. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* 8(30): 41-41.
- 10.Karadağ F., Oral E. T. et al. (2001). Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye’de geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 13(2): 107-114.
- 11.Akdemir, A., Örsel, S. et al. (1996). Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)’nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 4(4): 251-259.

- 12.Dilsaver S. C. (2011). An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *Journal of affective disorders* 129(1-3): 79-83.
- 13.Ogunro, P. S., B. A. Eegunranti, et al. (2013). Status of antioxidant defense and lipid peroxidation in schizophrenics with positive, negative and cognitive symptoms. *Free Radicals and Antioxidants* 3(1): 20-24.
- 14.Patel, S., D. Sharma, et al. (2017). Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in schizophrenia: The dawn of new therapeutic approaches. *Neurosci Biobehav Rev* 83: 589-603.
- 15.Bošković, M., T. Vovk, et al. (2011). Oxidative stress in schizophrenia. *Current neuropharmacology* 9(2): 301-312.
- 16.Maurya, P. K., L. B. Rizzo, et al. (2018). Leukocyte telomere length variation in different stages of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 96: 218-223.
- 17.Tandon, R., W. Gaebel, et al. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res* 150(1): 3-10.
- 18.Raffa M., Barhoumi S. et al. (2012). Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 39(2): 371-375.
- 19.Cobley, J. N., Fiorello M. L., & Bailey, D. M. (2018). 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox biology* 15: 490-503.
- 20.Andreazza, A. C., Kauer-Sant'Anna, M. et al. (2008). Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders* 111(2-3): 135-144.
- 21.Tsai, M.-C. and Huang T.-L. (2015). Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) is a state biomarker of oxidative stress in bipolar patients in a manic phase. *Journal of Affective Disorders* 173: 22-26.
- 22.Chowdhury, M. I., Hasan M. et al. (2017). Elevated serum MDA and depleted non-enzymatic antioxidants, macro-minerals and trace elements are associated with bipolar disorder. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 39: 162-168

- 23.Cingi Yirün M., Ünal K. et al. (2016). Evaluation of Oxidative Stress in Bipolar Disorder in terms of Total Oxidant Status, Total Antioxidant Status, and Oxidative Stress Index. *Nöropsikiyatri Arşivi* 53(3): 194-198.
- 24.Yumru, M., Savaş H. A. et al. (2009). Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Progress in Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 33(6): 1070-1074.
- 25.Miljevic, C. D., A. Nikolic-Kokic, et al. (2018). Association between neurological soft signs and antioxidant enzyme activity in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 269: 746-752.
- 26.Copoglu, S, U., O. Virit, et al. (2015). Increased oxidative stress and oxidative DNA damage in non-remission schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 229(1-2): 200-205.
- 27.Karakurt Ö., Çağırıcı G. & Akdemir R. (2012). Paraoksonaz ve Ateroskleroz. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 24(2): 128-33
- 28.Barbecki J., Mitosek-Szewczyk K. et al. (2011). Processes of free radical lipid peroxidation with a particular regard to the role of paraoxonase-1 in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Wiad Lek.* 64(1): 31-6
- 29.Ezzaher, A., Dhouha-Haj M. et al. (2010). Lower paraoxonase 1 activity in Tunisian bipolar I patients. *Annals of General Psychiatry* 9(1): 36
- 30.Bortolasci, C. C., Vargas H. O. et al. (2014). Lowered plasma paraoxonase (PON-1)1 activity is a trait marker of major depression and PON-11Q192R gene polymorphism–smoking interactions differentially predict the odds of major depression and bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 159: 23-30
- 31.Mabrouk, H., H. Mechria, et al. (2014). Paraoxonase 1 activity and lipid profile in schizophrenic patients. *Asian J Psychiatr* 9: 36-40.
- 32.Ivanišević, J., J. Kotur-Stevuljević, et al. (2017). Association of paraoxonase 1 and oxidative stress with acute kidney injury in premature asphyxiated neonates. *Chemico-Biological Interactions* 272: 47-52.
- 33.Elgün S., Keskinoglu A. et al. (1999). Dipeptidyl peptidase IV and adenosine deaminase activity: Decrease in depression. *Psychoneuroendocrinology* 24(8): 823-832

34. Zhu, E., Hu L. et al. (2017). Dipeptidyl Peptidase-4 Regulates Hematopoietic Stem Cell Activation in ResPON-1se to Chronic Stress. *Journal of the American Heart Association* 14: 6(7) e006394.
35. Herken, H., Gurel A. et al. (2007). Adenosine Deaminase, Nitric Oxide, Superoxide Dismutase, and Xanthine Oxidase in Patients with Major Depression: Impact of Antidepressant Treatment. *Archives of Medical Research* 38(2): 247-252
36. Gubert, C., Jacintho-Moritz C. E. et al. (2016). Peripheral adenosine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research* 246: 421-426
37. Frydecka, D., M. Krzystek-Korpacka, et al. (2018). Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. *Brain, Behavior, and Immunity* 71: 28-36.
38. Sasidharan, A., S. Kumar, et al. (2017). Elevated serum adenosine deaminase levels in neuroleptic-naïve patients with recent-onset schizophrenia. *Asian J Psychiatr* 29: 13-15.
39. Yolaç Yarpuz, A., A. Yilmaz, et al. (2008). Levels of adenosine deaminase and dipeptidyl peptidase IV in patients with panic disorder. *Turk Psikiyatri Derg.* 19(2):149-56.
40. Peña-Altamira, L. E., Polazzi E. et al. (2018). Release of soluble and vesicular purine nucleoside phosphorylase from rat astrocytes and microglia induced by pro-inflammatory stimulation with extracellular ATP via P2X7 receptors. *Neurochemistry International* 115: 37-49.
41. Markert, M.L. (1991). "Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodef. Rev.* 3: 45–81.
42. Yanik, M., Vural H. et al. (2004). The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 254(1): 43-47
43. Bernstein, H.-G., Stich C. et al. (2012). Agmatinase, an inactivator of the putative endogenous antidepressant agmatine, is strongly upregulated in hippocampal interneurons of subjects with mood disorders. *Neuropharmacology* 62(1): 237-246

- 44.Liu, P., Y. Jing, et al. (2016). Altered brain arginine metabolism in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 16;6:e871.
- 45.Uzbay, T., G. Goktalay, et al. (2013). Increased plasma agmatine levels in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 47(8): 1054-1060.
- 46.Van Ye T. M., Roza, A. M. et al. (1993). Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphologic damage. *The Journal of surgical research* 55(5): 553-558.
- 47.Sun Y., Oberley L. W. & Li Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry* 34(3): 497
- 48.Aebi, H. (1974). ‘‘Catalase’’ *Methods of Enzymatic Analysis*. Editör: Bergmeyer, H. U. Cambridge: Academic Press.
- 49.Paglia, D. E., Valentine, W. N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 70(1): 158-169.
- 50.Bucala R., Tracey K. J. & Cerami A. (1991). Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endotheliumdependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest*. 87(2):432–438. doi:10.1172/JCI115014
- 51.Durak I., Kavutcu M. et al. (2001). Effects of isoflurane on nitric oxide metabolism and oxidant status of guinea pig myocardium. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 45(1): 119-122.
- 52.Durak İ., Çimen M. Y. B. et al. (2001). Aspirin induces erythrocyte nitric oxide synthase activity in vivo. *Clinica Chimica Acta* 314(1): 265-267.
- 53.Chinard F.P. (1952). Photometric estimation of proline and ornithine. *J. Biol. Chem.* 199: 91-95.
- 54.Nagatsu, T., Hino, M., Fuyamada, H., et al., 1976. New chromogenic substrates for x-prolyl dipeptidyl-aminopeptidase. *Anal. Biochem.* 74,466 – 476.
- 55.Oosthuizen, H.M., Ungerer, J.P.J., Bissbort, S.H., 1993. Kinetic determination of serum adenosinedeaminase. *Clin. Chem.* 39, 2182 –2185.

56. Kara, N., & Türkçapar, M. H. (2014). The Validity of Schizophrenia Subtypes: a Comparative Study. *Turkish Journal of Clinical Psychiatry*, 17(4), 119-128.
57. Kapczinski, F., Dias, V. V., Kauer-Sant'Anna, M., Brietzke, E., Vázquez, G. H., Vieta, E., & Berk, M. (2009). The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33(8), 1366–1371.
58. Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J. M., Comes, M., & Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*, 161(2), 262–270.
59. Yılmaz, E., Şekeroğlu, M. R., Yılmaz, E., & Çokluk, E. (2019). Evaluation of plasma agmatine level and its metabolic pathway in patients with bipolar disorder during manic episode and remission period. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 23(2), 128–133.
60. Uzbay, T., Kayir, H., Goktalay, G., & Yildirim, M. (2010). Agmatine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(6), 923–929.
61. Garip, B., Kayir, H., & Uzun, O. (2019). l-Arginine metabolism before and after 10 weeks of antipsychotic treatment in first-episode psychotic patients. *Schizophrenia research*, 206, 58-66.
62. Gilad, G. M., & Gilad, V. H. (1996). Brain polyamine stress response-1: recurrence after repetitive stressor and inhibition by lithium. *Journal of neurochemistry*, 67(5), 1992–1996.
63. Fiori, L. M., & Turecki, G. (2008). Implication of the polyamine system in mental disorders. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 33(2), 102–110.
64. Çelik, V. E. Y. S. E. L., Erşan, E., Kılıçgün, H., Kapancık, S. E. R. K. A. N., & Erşan, S. (2016). Agmatine mediated hypertonic stress development in Schizophrenia: a Novel study. *Neuropsychiatry*, 6(5).
65. Şenyurt, M., Aybek, H., Herken, H., Kaptanoglu, B., & Korkmaz, A. (2017). Evaluation of Oxidative Status in Patients Treated with Electroconvulsive Therapy. *Clinical psychopharmacology and neuroscience : the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, 15(1), 40–46.
66. Al-Chalabi, B. M., Thanoon, I. A., & Ahmed, F. A. (2009). Potential effect of olanzapine on total antioxidant status and lipid peroxidation in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology*, 59(1), 8–11.

67. Devanarayanan, S., Nandeesh, H., Kattimani, S., & Sarkar, S. (2016). Relationship between matrix metalloproteinase-9 and oxidative stress in drug-free male schizophrenia: a case control study. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 54(3), 447–452.
68. Kulaksizoglu, B., & Kulaksizoglu, S. (2016). Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 1999–2005.
69. Kilicarslan, T., Sahan, E., Kirik, F., Guler, E. M., Kurtulmus, A., Yildiz, F., Ozdemir, M. H., Kocyigit, A., & Kirpinar, I. (2022). The relation of optical coherence tomography findings with oxidative stress parameters in patients with bipolar disorder and unaffected first-degree relatives. *Journal of affective disorders*, 296, 283–290.
70. Gilca, M., Piri, G., Gaman, L., Delia, C., Iosif, L., Atanasiu, V., & Stoian, I. (2014). A study of antioxidant activity in patients with schizophrenia taking atypical antipsychotics. *Psychopharmacology*, 231(24), 4703–4710.
71. Buosi, P., Borghi, F. A., Lopes, A. M., Facincani, I., Fernandes-Ferreira, R., Oliveira-Brancati, C., do Carmo, T. S., Souza, D., da Silva, D., de Almeida, E. A., & de Araújo Filho, G. M. (2021). Oxidative stress biomarkers in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia patients. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 43(4), 278–285.
72. Hurşitoğlu, O., Orhan, F. Ö., Kurutaş, E. B., Doğaner, A., Durmuş, H. T., & Kopar, H. (2021). Diagnostic Performance of Increased Malondialdehyde Level and Oxidative Stress in Patients with Schizophrenia. *Noro psikiyatri arsivi*, 58(3), 184–188.
73. Bai, Z. L., Li, X. S., Chen, G. Y., Du, Y., Wei, Z. X., Chen, X., Zheng, G. E., Deng, W., & Cheng, Y. (2018). Serum Oxidative Stress Marker Levels in Unmedicated and Medicated Patients with Schizophrenia. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 66(3), 428–436.
74. Capuzzi, E., Ossola, P., Caldiroli, A., Auxilia, A. M., & Buoli, M. (2022). Malondialdehyde as a candidate biomarker for bipolar disorder: A meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 113, 110469.
75. Caldiroli, A., Auxilia, A. M., Capuzzi, E., Clerici, M., & Buoli, M. (2020). Malondialdehyde and bipolar disorder: A short comprehensive review of available literature. *Journal of affective disorders*, 274, 31–37.

76. Chowdhury, M. I., Hasan, M., Islam, M. S., Sarwar, M. S., Amin, M. N., Uddin, S., Rahaman, M. Z., Banik, S., Hussain, M. S., Yokota, K., & Hasnat, A. (2017). Elevated serum MDA and depleted non-enzymatic antioxidants, macro-minerals and trace elements are associated with bipolar disorder. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 39, 162–168.
77. Lv, Q., Guo, Y., Zhu, M., Geng, R., Cheng, X., Bao, C., Wang, Y., Huang, X., Zhang, C., Hao, Y., Li, Z., & Yi, Z. (2019). Predicting individual responses to lithium with oxidative stress markers in drug-free bipolar disorder. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 20(10), 778–789.
78. Tunçel, Ö. K., Sarısoy, G., Bilgici, B., Pazvantoglu, O., Çetin, E., Ünverdi, E., Avcı, B., & Böke, Ö. (2015). Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry research*, 228(3), 688–694.
79. Selek, S., Altındag, A., Saracoglu, G., & Aksoy, N. (2015). Oxidative markers of Myeloperoxidase and Catalase and their diagnostic performance in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 181, 92–95.
80. de Sousa, R. T., Zarate, C. A., Jr, Zanetti, M. V., Costa, A. C., Talib, L. L., Gattaz, W. F., & Machado-Vieira, R. (2014). Oxidative stress in early stage Bipolar Disorder and the association with response to lithium. *Journal of psychiatric research*, 50, 36–41.
81. Wu, J. Q., Kosten, T. R., & Zhang, X. Y. (2013). Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 46, 200–206.
82. Guidara, W., Messedi, M., Naifar, M., Charfi, N., Grayaa, S., Maalej, M., Maalej, M., & Ayadi, F. (2021). Predictive value of oxidative stress biomarkers in drug-free patients with bipolar disorder. *Nordic journal of psychiatry*, 1–12. Advance online publication.
83. Zhu, S., Zhao, L., Fan, Y., Lv, Q., Wu, K., Lang, X., Li, Z., Yi, Z., & Geng, D. (2020). Interaction between TNF- α and oxidative stress status in first-episode drug-naïve schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 114, 104595.

84. Maes, M., De Meester, I., Scharpe, S., Desnyder, R., Ranjan, R., & Meltzer, H. Y. (1996). Alterations in plasma dipeptidyl peptidase IV enzyme activity in depression and schizophrenia: effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 93(1), 1–8.
85. Wagner, L., Kaestner, F., Wolf, R., Stiller, H., Heiser, U., Manhart, S., Hoffmann, T., Rahfeld, J. U., Demuth, H. U., Rothermundt, M., & von Hörsten, S. (2016). Identifying neuropeptide Y (NPY) as the main stress-related substrate of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in blood circulation. *Neuropeptides*, 57, 21–34.
86. Chen, C. H., Huang, Y. S., & Fang, T. H. (2021). Involvement of Rare Mutations of SCN9A, DPP4, ABCA13, and SYT14 in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *International journal of molecular sciences*, 22(24), 13189.
87. Malewska-Kasprzak, M., Permoda, A., & Rybakowski, J. K. (2022). Dysfunction of the Purinergic System in Bipolar Disorder. *Neuropsychobiology*, 1–6. Advance online publication.
88. Ustundag, M. F., Ozcan, H., Gencer, A. G., Yilmaz, E. D., Uğur, K., Oral, E., & Bilici, M. (2020). Nitric oxide, asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine and L-arginine levels in psychotic exacerbation of schizophrenia and bipolar disorder manic episode. *Saudi medical journal*, 41(1), 38–45.
89. Minutolo, G., Petralia, A., Dipasquale, S., & Aguglia, E. (2012). Nitric oxide in patients with schizophrenia: the relationship with the severity of illness and the antipsychotic treatment. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 13(14), 1989–1997.
90. Silberberg, G., Ben-Shachar, D., & Navon, R. (2010). Genetic analysis of nitric oxide synthase 1 variants in schizophrenia and bipolar disorder. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153B(7), 1318–1328.
91. Kittel-Schneider, S., Reuß, M., Meyer, A., Weber, H., Gessner, A., Leistner, C., Kopf, J., Schmidt, B., Hempel, S., Volkert, J., Lesch, K. P., & Reif, A. (2015). Multi-level biomarker analysis of nitric oxide synthase isoforms in bipolar disorder and adult ADHD. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(1), 31–38.

92. Yanik, M., Vural, H., Kocyigit, A., Tutkun, H., Zoroglu, S. S., Herken, H., Savaş, H. A., Köylü, A., & Akyol, O. (2003). Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia?. *Neuropsychobiology*, 47(2), 61–65.

EKLER

Araştırmada Kullanılan Ölçekler

1. PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

Ad, Soyad:

Tarih:

Uygulayan doktor:

PANSS

Pozitif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
P1 Sanrılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P2 Düşünce dağınıklığı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P3 Varsanılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P4 Taşkınılık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P5 Büyüklük duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P6 Şüphencilik kötülük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P7 Düşmanca tutum	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							

Negatif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
N1 Duygulanımda küntleşme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N2 Duygusal içecekilme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N3 İlişki kurmada güçlük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N4 Pasif biçimde kendini toplumdan çekme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N5 Soyut düşünme güçlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N6 Konuşmanın kendiliğinden ve akıcılığının kaybı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N7 Steriotipik düşünme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Skor:							

Genel Psikopatoloji	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Derecede Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
G1 Bedensel kaygı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G2 Anksiyete	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G3 Suçluluk duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G4 Gerginlik	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G5 Manyerizm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G6 Depresyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G7 Motor yavaşlama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G8 İşbirliği kuramama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G9 Olağandışı düşünce	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G10 Yönetim bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G11 Dikkat azalması	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G12 Yargılama ve içgörü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G13 İrade bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G14 Dürtü kontrolsüzlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G15 Zihinsel aşırı uğraş	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G16 Aktif biçimde sosyal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Toplam skor:							Skor:

2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

1. Depresif ruh hali (Keder, umutsuzluk, değersizlik, çaresizlik)	0. Yok 1. Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor. 2. Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor. 3. Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor. 4. Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu, konuşma sırasında sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor.
2. Suçluluk duyguları	0. Yok 1. Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor. 2. Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor. 3. Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları. 4. Kendisini ihtar ya da itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.
3. İntihar	0. Yok 1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor. 2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzer düşünceler besliyor. 3. İntihar düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor. 4. İntihar girişiminde bulunmuş (herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir).
4. Uykuya dalamamak	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikâyetçi. 2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikâyet ediyor.
5. Geceyarısı uyanmak	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikâyetçi. 2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın).
6. Sabah erken uyanmak	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor. 2. Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.
7. Çalışma ve aktiviteler	0. Herhangi bir sorunu yok. 1. Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor. 2. Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor). 3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir. 4. Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yarımsız yapamayanlara 4 puan verilir.
8. Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)	0. Düşünceleri ve konuşması normal. 1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor. 2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor. 3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor 4. Tam stuporda.
9. Ajitasyon	0. Yok. 1. Ellerle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor. 2. Elini ovuşturuyor, tımak yiyor, dudaklarını ısırıyor.
10. Psikik anksiyete	0. Herhangi bir sorun yok. 1. Sübjektif gerilim ve irritabilite. 2. Küçük şeylere üzümlü. 3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor. 4. Korkulannı daha sorulmadan anlatıyor.
11. Somatik anksiyete	0. Yok. 1. Hafif 2. İlmli 3. Şiddetli 4. Çok şiddetli <u>Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:</u> Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme Sık idrara çıkma Terleme

12. Somatik semptomlar Gastrointestinal	0. Yok. 1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor. 2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.
13. Somatik semptomlar Genel	0. Yok. 1. Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma. 2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir.
14. Genital semptomlar (libido kaybı, adet bozuklukları vb.)	0. Yok. 1. Hafif. 2. Şiddetli. 3. Anlaşılamadı.
15. Hipokondriyaklık	0. Yok. 1. Kuruntulu 2. Aklını sağlık konularına takmış durumda. 3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor. 4. Hipokondriyaklık delüzyonları.
16. Zayıflama (A ya da B'yi doldurunuz)	A. Tedavi öncesinde (anamnez bulguları) 0. Kilo kaybı yok. 1. Önceki hastalığına bağlı olması zayıflama. 2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı. B. Psikiyatrisi tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde 0. Haftada 0.5 kg dan daha az zayıflama. 1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.
17. Durumu hakkında görüşü	0. Hasta ve depresyonda olduğunu bilincinde. 1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor. 2. Hasta olduğunu kabul etmiyor.

3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Ek 1: Young Mani Derecelendirme Ölçeği

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar veremiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15-30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

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

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

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

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

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

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

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

5) İritabilite

0. Yok

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

6) Konuşma hızı ve miktarı

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

7) Düşünce yapı bozukluğu

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

8) Düşünce içeriği

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

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

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

10) Dış görünüm

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

11) İçgörü

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