



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

BİPOLAR BOZUKLUK MANİK ATAK TEDAVİSİNE  
OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ İLAVESİNİN  
REMİSYONA ULAŞMA SÜRESİ,  
OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. BERRİN KAYA

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2008



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI**

**BİPOLAR BOZUKLUK MANİK ATAK TEDAVİSİNE  
OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİ İLAVESİNİN  
REMİSYONA ULAŞMA SÜRESİ,  
OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Berrin KAYA**

**Danışman: Prof. Dr. Selçuk KIRLI**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA - 2008**

## İÇİNDEKİLER

### SAYFA

TÜRKÇE ÖZET .....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
I. GİRİŞ.....	1
II. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
III. BULGULAR.....	23
IV. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	32
EKLER .....	42
KAYNAKLAR .....	56
TEŞEKKÜR .....	64
ÖZGEÇMİŞ .....	65

## ÖZET

Omega-3 yağ asitlerinin nöron hücre zarının bütünlüğü ile nöronal sinyal transdüksiyonundaki önemi bilinmektedir. Ayrıca, serbest radikallerin ve antioksidan sistem bozukluklarının sebep olduğu doku harabiyetinin pek çok psikiyatrik hastalığın patolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Bipolar bozukluk (BB) manik ataktaki hastaların tedavilerine omega-3 ( $\omega$ -3) yağ asitlerini ekleyerek, oksidatif stresin hücre zarındaki etkisinin azaltılması ve bunun da remisyon oranları ve remisyona ulaşma sürelerine etkisini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık. DSM IV-TR'ye göre BB manik atak tanısı almış 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın süresi 2 ay olarak belirlendi. Tüm hastalar antipsikotik tedavi (30 mg/gün olanzapin) aldı, rasgele yöntemle seçilen 11 hastanın tedavisine 1 gr/gün  $\omega$ -3 yağ asitleri (DHA+EPA) eklenerek 2 hasta grubu oluşturuldu. Süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), paraoksanaz (PON), aril esteraz (AE) aktiviteleri ve total antioksidan kapasite (TAK) ve malondialdehid (MDA) düzeyleri çalışmanın başlangıcında, 14, 28, 42 ve 56. günlerinde ve remisyon sağlandığı günde incelendi. Remisyon, Young Mani Derecelendirme Ölçek (YMRS ) puanı  $\leq 7$  olması olarak kabul edildi.

Tedavilerine  $\omega$ -3 yağ asitleri eklenen grupta 3 hasta, eklenmeyen grupta ise 1 hastada remisyon sağlanamadı. Çalışmanın sonunda, remisyon oranları ve remisyona ulaşma süreleri açısından iki grup arasında fark bulunmadı. Çalışma sonunda başlangıca göre grup içi ve gruplar arasında oksidan-antioksidan sistem parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı. Ancak, 14. gündeki SOD aktivitesi, 28. gün ve remisyon günündeki plazma MDA değerleri  $\omega$ -3 yağ asitlerini kullanan grupta daha yüksek bulundu Sırasıyla,  $p= 0,016$   $p=0,010$  ve  $0,029$ ). Eritrosit MDA düzeyi ise sadece remisyon vizitinde  $\omega$ -3 yağ asitlerini kullanmayan grupta, kullanan gruba göre daha düşük bulundu ( $p=0,015$ ). Yan etki görülme sıklığı açısından her iki grup arasında fark bulunmadı.

Oksidatif stres ve antioksidan sistemle ilgili parametrelerde, manik epizod ve remisyon dönemindeki ölçümlerde gruplar arasında fark bulunamadı. BB'un temel belirleyicisi olan mani dönemlerinde tedaviye  $\omega$ -3 yağ asitlerinin eklenmesi ile gerek oksidatif stres parametreleri gerek etki ve yan etki yönünden avantajlı değişikliklerin elde edilememesi, oksidatif stres ile ilgili sistemlerdeki sorunun BB manik atakta depresyona benzer şekilde yaşanmadığı ve oksidatif stresle ilgili temel mekanizmalar ile tedavi yaklaşımları açısından unipolar depresyon ve BB'un paralel özellikler göstermediği şeklinde değerlendirilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Bipolar Bozukluk, Omega-3, Manik Atak, Oksidatif Stres-Antioksidan Sistem

# THE EFFECT OF OMEGA-3 FATTY ACID ADDITION ON REMISSION TIME AND OXIDATIVE-ANTIOXIDATIVE SYSTEM IN THE TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER

## SUMMARY

Omega-3 fatty acids ( $\omega$ -3) have a crucial role of for sustaining the integrity of neuronal cell membrane and signal transduction. Furthermore, it is thought that, free radicals and antioxidant system disturbances may play a role in the etiology of several psychiatric disorders. In this study, we aimed to investigate the reduction of impact of oxidative stress on cell membrane by adding  $\omega$ -3 and its relevance to rates of remission and time to remission in patients with bipolar disorder manic episode (BD-ME). Twenty-four BD-ME patients, diagnosed according to DSM IV, were included. All patients received olanzapine 30 mg/day. Of the 24 patients, 11 patients were randomly assigned to receive also  $\omega$ -3 (DHA+EPA) 1 mg/day for 2 months. Activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), paraoxonase (PON), and arylesterase (AE) and plasma levels of total antioxidant capacity (TAOC) and malondialdehyde (MDA) were measured before treatment, at the 14<sup>th</sup>, 28<sup>th</sup>, 42<sup>nd</sup>, 56<sup>th</sup> days of the study and the day of remission. Remission was defined as, score of  $\leq 7$  according to Young Mania Rating Scale (YMRS).

Three patients with  $\omega$ -3 treatment and 1 patient without  $\omega$ -3 treatment did not remit at the end of the trial. There were no significant differences between two groups in terms of rates of remission and time to remission. At the end of the trial there were no significant differences within and between groups in terms of changes in the activities of oxidative-antioxidative system parameters. However, at day 14 activity of SOD, at day 28 and the day of remission plasma levels of MDA was significantly higher in the  $\omega$ -3 receiving group ( $p=0,016$ ,  $p=0,01$  and  $p=0,029$ , respectively). Red blood cell MDA

activity was significantly lower in non-  $\omega$ -3 receiving group at remission day ( $p=0,015$ ). Frequency of side-effects did not differ between groups.

In this study it is found that oxidative-antioxidative system parameters did not differ at remission compared to manic episode and addition of  $\omega$ -3 did not cause a significant change in the parameters of oxidative-antioxidative system. Also, addition of  $\omega$ -3 did not develop any advantage in terms of frequency of side effects. Stemming from these results, it may argued that in BD-ME distortions in the systems involving oxidative stres are likely to differ from depression and unipolar depression and bipolar disorder do not exhibit similarities in terms of basic mechanisms and treatment approaches.

**Key words:** Bipolar Disorder, Omega-3, Manic Attack, Oxidative Stress-Antioxidative system

# I.GİRİŞ

## I.1.Bipolar Bozukluk

Bipolar Bozukluk (BB), belli bir düzeni olmaksızın tekrarlayan depresif, manik ya da her ikisinin de kapsayan karma veya hipomanik ataklarla giden ve bu ataklar arasında kişinin tamamen sağlıklı duygu durumu haline dönebildiği kronik seyirli bir duygulanım bozukluğudur (1). Yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir ve yaşam boyu prevalansı yaklaşık olarak %1.5-1.8'dir (2). Bipolar bozukluklar, ruhsal bozuklukların tanısallık ve sayımsal elkitabında (yeniden gözden geçirilmiş tam metin, 4. baskı, DSM IV-TR) bipolar-I bozukluğu, bipolar-II bozukluğu, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk şeklinde sınıflandırılmıştır.

Manik atak, en az bir hafta süren (hastaneye yatırılmayı gerektiriyorsa herhangi bir süre) olağan dışı ve sürekli kabarmış, taşkın ya da irritabl ayrı bir duygu durumunun yanı sıra, grandiosite, uyku gereksiniminde azalma, her zamankinden daha konuşkan olma, fikir uçuşmaları, distraktibilite, amaca yönelik etkinlikte artma, kötü sonuçlar doğurma olasılığı yüksek zevk veren etkinliklere aşırı katılma gibi belirtilerin üçü ya da daha fazlasının eşlik ettiği bir dönemdir. Manik atak sırasında psikotik belirtiler de ortaya çıkabilir. Hipomanik ataklar ise, en az 4 gün süren, psikotik belirti içermeyen ve mani belirtilerinin şiddet olarak daha hafif seyrettiği ataklardır. Karma atak, hem manik hem de majör depresif atağın tanı ölçütlerinin karşılandığı bir dönemle karakterizedir. Kişinin içinde bulunduğu duygu durumu hızla değişebilmektedir. Majör depresif atak ise, en az 2 hafta süren depresif duygu durumu ya da ilgi kaybının yanı sıra diğer depresyon belirtilerinin en az dördünün eşlik ettiği bir dönemdir.

Bipolar-I bozukluğunda, depresif atakların varlığında, en az bir manik atağın olması gerekmektedir. Bipolar-II bozuklukta ise, manik atağın yerini hipomanik atak almaktadır. Siklotimik bozuklukta, hipomani ve daha hafif depresif ataklar gözlenir (3). Bipolar bozukluğun özgül tanı ölçütlerinin



karşılanmadığı ancak bipolar özellikler gösteren durumlarda ise, başka türlü adlandırılmayan bipolar bozukluk tanısı konulabilir. Manik dönemlerin süresi genellikle 3-9 aydır ancak hastalar yaşlandıkça bu dönemler sıklaşır ve süreleri uzar. Bu genel eğilimin dışında hastalığın gidişi hastadan hastaya değişkenlik gösterir (4).

### **I.1.1. Bipolar Bozukluğun Etiyolojisi**

Gen ve aile çalışmalarına göre BB, birden fazla geni ilgilendiren multifaktöryel bir kalıtım ile geçiş göstermektedir. BB etiyojisine ilişkin kimyasal iletili çalışmalarında; mani oluşumunda özellikle noradrenerjik aktivasyondan ve noradrenerjik-kolinerjik sistemler arasındaki denge bozukluğundan söz edilmektedir. Sinaptik aralıkta katekolamin miktarını artıran stimulanlar ya da trisiklik antidepresanlar manik ataklara neden olabilmektedir. Serotonerjik sistemin rolü, lityumun serotonerjik sistem üzerindeki etkileri nedeniyle dikkati çekmektedir. Serotonin öncülü L-triptofanın yüksek dozlarda verilmesinin mani benzeri bir tabloya yol açtığını gösteren çalışmaların yanısıra 2000 yılında yapılan başka bir çalışmada, triptofan eksikliği ile manik ya da depresif ataklar arasında bir ilişki olmadığı ileri sürülmüştür. Mani ataklarının kokain ve L-Dopa gibi dopaminerjik maddelerle uyarılabilmesi, buna karşın antipsikotik gibi dopamin antagonistlerinin anti-manik etkinliğe sahip olması, manide dopaminerjik sistem aktivitesinde uyarılma olduğunu düşündürmüştür. Asetilkolin, GABA ve Glutamat'ın etkileri de araştırılmaktadır (1).

Manik atak sırasında hücre içi sodyum düzeyinin arttığı, iyileşme döneminde ise normale döndüğü gözlenmiştir. Antimanik etkili antikonvülzan ilaçlar hızlı sodyum kanallarını inhibe ederek etki gösterirler. Nöral iletimde rolü olan kalsiyumun bu bozuklukta hücre içi yoğunluğu değişmeler göstermektedir. Kalsiyum, sinaptik aralığa kimyasal iletili salınımında rol alır ve ikincil ulakları aktive ederek nöronal aktivitede ve gen ekspresyonunda değişikliklere yol açar. Kalsiyum kanal blokerlerinin antimanik etkisini destekleyen çalışmalar kalsiyumun etiyojideki rolünü desteklemektedir (1).

Bipolar bozukluğun nöropatolojisi ile ilgili çalışmalar henüz yeterli değildir ve kesin bilgiler ortaya koymaktan uzaktır. Beyin görüntüleme çalışmalarında, bipolar bozuklukta yapısal anormallikler şizofreniye göre daha az olarak saptanmışsa da, ventriküler genişleme, hippocampal atrofi, amigdala hacminde artış, singulat korteks hacminde ve glial hücrelerde azalma gibi limbik yapılar ve beyaz cevher ile ilgili anormallikler gösterilmiştir (1).

Beyindeki kimyasal ileticiler, hedef nöronda hücrelerin zarında yer alan alıcılarla etkileşerek, hücre içi ikincil ulakların uyarılmasına ve sonuçta nöronal aktivite ve gen ekspresyonunda değişikliğe yol açan bir dizi hücre içi biyokimyasal olayın başlamasına neden olur. Bipolar bozuklukta da G proteinleri, cAMP ve fosfoinositid–protein kinaz C sinyal yolağında bozukluk olabileceği ileri sürülmüştür (1).

### **I.1.2. Bipolar Bozukluğun Tedavisi**

BB'ın tedavisinde kullanılan temel ilaçlar duygu durumu düzenleyicileridir. Lityum başta olmak üzere, sodyum valproat, karbamazepin ve lamotrijin, bunlara yanıt vermeyen hastalarda ise kalsiyum kanal blokerleri, klonidin, yeni nesil antipsikotikler, sentetik östrojenler, okskarbazepin gibi ilaçlar duygu durumu düzenleyicisi olarak kullanılmaktadır. Manik atakta bu ilaçlara ek olarak antipsikotik ilaçlar (örneğin; haloperidol, klorpromazin, flupentiksol, risperidon, olanzapin, ketiyapin, klozapin vb.), depresif atak da ise antidepresanlar kullanılabilir (1).

Lityum, dopamin alıcılarının aşırı duyarlılığını azaltırken bazı beyin bölgelerinde (örn. hippocampus) serotonin salıverilmesini artırır. Ayrıca alfa-adrenerjik alıcılarının duyarlılığını azaltır ve alyuvarlarda asetilkolin düzeyini artırır, bu da duygu durumu bozuklukları için kolinerjik-adrenerjik denge görüşüne uymaktadır. GABA üzerine etkisi kısa ve uzun süreli kullanımında değişiklik göstermektedir (4).

Lityum ikincil ulakların işlevlerini etkiler. İnositol trifosfat hücre içi depolardan kalsiyum (Ca) saliverilmesini sağlar. Lityum, inositol fosfotazları non-kompetitif olarak inhibe ederek beyinde serbest inositol düzeyini azaltır. Bu görüş lityumun etki düzeneğinde “inositol azalması kuramı” olarak bilinir. Lityum uzun süreli tedavide CREB fosforilasyonunu da inhibe eder. Protein kinaz C (PKC) etkinliğini de azaltarak hücre içi kalsiyumu azaltır. Bilinen hormon, kimyasal iletici ve nöral düzenleyicilerin çoğunun hücre sel yanıtlarına aracı olan hücre zarındaki G proteinleri ile alıcıların eşleşmesini azaltır. Lityum noradrenalin ile uyarılan siklik AMP (cAMP) birikimini ise azaltır (4).

Lityumun önemli etkilerinden biri de gen ifadelerini değiştirmesidir. Lityum, transkripsiyon faktörlerinin DNA bağlama aktivitesini artırır. Uzun süreli tedavide frontal kortikal alanlarda II. ve III. tabakalarda bcl-2 hücre sayısını artırır, bu etkisi ile hücreyi glutamat eksitotoksitesinden, glukokortikoid toksitesinden, iskemi etkisinden ve nöronal dejenerasyondan korur (4). Magnetik rezonans spektroskopi çalışmaları lityumun terapötik dozlarda kortikal gri alanda hacim artışına yol açtığı, bipolar olgularda nöronal canlılığın göstergesi olan N-asetil-aspartatı (NAA) artırdığı gösterilmiştir (5).

Tedavi almakta olan bipolar bozuklu hastaların 10 yıl boyunca stabil kalma oranı %31,72 olarak tespit edilmiştir (6). Tohen ve ark.(7), manik atak sonrası 4 yıllık takiplerinde, hastaların manik ya da depresif yeni bir atak yaşama oranını %72 olarak bulmuştur. Bir başka çalışmada (8) ise, manik ya da miks atak sonrasında fonksiyonel düzelmelerin hastaların sadece %24'ünde sağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, bipolar bozuklukta intihar oranı %10-19 olarak tahmin edilmektedir, lityum kullanımı bu oranı azaltsa da, oran unipolar depresyonda olduğundan yüksektir. Bipolar bozukluğun bilinen tedavi yöntemlerine hastaların bir kısmının yeterli yanıt vermemesi tedavide yeni arayışlara neden olmaktadır. Ayrıca, lityum ve valproat kullanımı, terapötik aralıklarının dar olması nedeniyle sürekli monitarizasyon gerektirmektedir ve yan etkiler nedeniyle tedavi sürekliliğinin sağlanmasında güçlükler yaşanmaktadır.

## **I.2. Omega-3 Yağ Asitleri**

Günümüzde, esansiyel yağ asitlerinin santral sinir sisteminin sağlıklı fetal ve neonatal gelişimi için gerekli olduğu kanıtlanmıştır. Linoleik asit (LA; 18:2n-6) ve alfa-linolenik asitin (ALA; 18:3n-3) insanda sentezi olmadığından diyetle alınması zorunludur. Poliansature serbest yağ asitleri (PUFA) 2 ana grupta sınıflandırılır; omega-3 yağ asitleri ( $\omega$ -3 y.a) ve omega-6 yağ asitleri ( $\omega$ -6 y.a). Santral sinir sisteminde önemli serbest yağ asitleri eikosapentaenoik asit (EPA,  $\omega$ -3), dokosaheksaenoik asit (DHA,  $\omega$ -3) ve araşidonik asittir (AA,  $\omega$ -6). İnsan beyninin kuru ağırlığının yaklaşık %25'i fosfolipidlerdir ve bunun da kabaca yarısını AA ve DHA oluşturur. Fosfolipidler, özellikle sinaptik ve dendritik hücreler başta olmak üzere nöronal hücre zarları ve mitokondri gibi hücre içi organellerinin normal zar yapısının oluşması ve korunması için gereklidir. Nöronal hücre zarının bütünlüğü ve akışkanlığı, nöronal sinyal transdüksiyonunu etkilemektedir.(9)

## **I.2.. Psikiyatrik Hastalıklarda Omega-3 Yağ Asitleri**

Serbest yağ asitlerinin diyetle yetersiz alınması sonucu kanser, diyabet, kalp hastalıkları, enterit, immun sistemde fonksiyon bozukluğu, depresyon, şizofreni ve bipolar bozuklukluk gibi bazı hastalıkların insidansını artırdığını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (Peet ve ark., 1999; Rudin, 1982, 1981; Stoll,2001) (9). EPA ve DHA hücre zarlarındaki fosfolipidlerin yapısında yer alır ve zar fosfolipidleri sinyal iletim sistemine entegredir. Yağ asidi zincirleri, hücre zarındaki proteinlerin düzenlenmesi için de gereklidir, yapılarındaki çoklu çift bağ sayesinde zar matriksinin gevşek ve sıvı halde kalmasına yardımcı olur ve zar akışkanlığını sağlarlar (10). Pek çok psikiyatrik hastalığın patogeneğinde, protein kinaz dahil hücre sinyal sistemi ve diğer ikincil ulak sistemlerindeki etkileri nedeniyle rol aldıkları düşünülmektedir. İn vitro olarak yapılan bir çalışmada 10 mikromol konsantrasyonunda DHA ve EPA'nın protein kinaz C aktivitesini inhibe ettiği, ancak aynı etkinin AA'te

gözlenmediği bulunmuştur (9, 11, 12) Genellikle, AA, proinflamatuardır ve çeşitli sitokinlerin salıverilmesiyle ilişkiliyken EPA ve DHA antienflamatuvar özelliktedir. İlginç olarak bipolar bozuklukta da immun fonksiyonlarda değişiklikler olduğu farklı çalışmalarla bildirilmiştir (13). Horrobin (14) şizofreni için “membran fosfolipid modeli”ni öne sürmüştür. Horrobin’e göre anormal fosfolipid metabolizması, genetik ve çevresel faktörlerin de etkisiyle şizofreniye neden olabilmektedir. Şizofreni hastalarında kanda fosfolipaz A2 düzeyinin arttığını, AA ve DHA’nın alyuvarların hücre zarında azaldığını gösteren çalışmaların yanısıra magnetik rezonans spektroskopi ile fosfolipid bozukluklarını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (9). Literatürde, şizofreni hastalarında antipsikotik tedaviye eklenen  $\omega$ -3 y.a.’nin tedavide etkili olduğunu (15) ve nöron zarında azalmış olan fosfolipid döngüsünü normalize ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (16).

Diyetle yeterli  $\omega$ -3 y.a. alınan ülkelerde (örn. Japonya) major depresif bozukluk ve postpartum depresyon oranlarının daha az olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde deniz ürünleri tüketimi ile bipolar bozukluğun prevalansı arasında ters bir ilişki saptanmıştır (9, 17). Peet ve ark, deprese hastaların eritrosit hücre zarlarında  $\omega$ -3 y.a. düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir (18). Adams ve ark. (19) eritrosit hücre zarında AA/EPA oranının depresyon belirtilerinin şiddetiyle orantılı olduğunu bulmuşlardır. Antidepresan tedaviye eklenen  $\omega$ -3 y.a.’nin, eklenmeyen gruba göre HAM-D puanlarında anlamlı düşüş sağladığı gösterilmiştir (20, 21). Bu çalışmalarla uyumsuz sonuçlanan araştırmalar (22, 24) bulunsa da, çift kör, plasebo kontrollü 10 çalışmanın sonuçlarıyla 2007 yılında yapılan bir metaanalizde (25),  $\omega$ -3’ün antidepresan etkisi olduğu ancak bu sonucun daha geniş ve iyi tasarlanmış çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda, bipolar bozukluğun patofizyolojisinin altında yatan nedenlerden biri de hücre sinyal yollarının aşırı çalıştığı hipotezi olmuştur. Bipolar bozukluk ve depresyonda, yağ asitlerinin aracı olduğu sinyal transdüksiyon ve fosfolipid metabolizmasının zarar görmüş olduğu gösterilmiştir (2). Lityum ve valproat gibi bipolar bozukluk tedavisinde duygu

durumu düzenleyicisi olarak kullanılan ilaçların antimanik mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, nöronal sinyal transdüksiyon sistemlerini baskıladıkları bilinmektedir (26). Lityuma benzer şekilde,  $\omega$ -3 yağ asitlerinde fosfotidil inositol ve araşidonik asit aracılığıyla nöronal sinyal transdüksiyon yollarını inhibe etme özelliği olduğu gösterilmiştir (2, 9). 2003 yılında yayınlanan bir derlemede, mani ile ilişkili birçok hücrenel süreci aktive eden hızlı Ca salıverilmesine neden olan fosfatidilinositol sisteminin aşırı çalıştığı ve bu sistemin lityum ve valproatla baskılandığı belirtilmiştir. Hayvan modellerinde,  $\omega$ -3 yağ asitlerinin, lityum ve valproata benzer şekilde kindling'i baskılama özelliği olduğu kanıtlanmış ve yine hayvan modellerinde,  $\omega$ -3 yağ asitlerinin voltaj bağımlı Ca kanallarını inhibe ettiği gösterilmiştir (27). Bipolar bozukluk hastası ve orta derecede depresif belirtileri olan kadınlara 12 hafta boyunca 2 gr/gün EPA verilmesinden sonra NAA düzeylerinin plasebo alanlara göre anlamlı yükselme gösterdiği ve  $\omega$ -3 y.a.'nin lityuma benzer şekilde nörotrofik etkisi olduğu bulunmuştur (28).

Farelerle yapılan bir çalışmada, lityumla beslenen farelerin beyinde AA döngüsünün %75, valproik asitle beslenenlerde ise %30 oranında azalmış olduğu gösterilmiştir (30). Sağlıklı kişilere göre, manik atak nedeniyle tedavi almakta olan hastaların eritrosit hücre zarında AA ve DHA kompozisyonlarında farklılıklar olduğu saptanmıştır (13). Manik atakta olan ve en az 2 haftadır ilaç kullanmayan 10 hastayla yapılan başka bir çalışmada ise,  $\omega$ -3 yağ asitlerinden olan EPA ve  $\omega$ -6 yağ asitlerinden olan AA'in manik belirtilerin şiddetiyle ters orantılı olduğu gösterilmiştir (29).

Bipolar bozuklukla ilgili olarak  $\omega$ -3 yağ asitlerinin etkililiğini araştıran sayılı klinik çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalar metodolojik açıdan kısıtlılıklar içermektedir. Bu konuda yapılmış ilk çalışma 1999 yılına aittir. Bu çalışmada, Stoll ve ark (26), bipolar bozukluğun herhangi bir döneminde olan 30 hastanın süregelen tedavilerine  $\omega$ -3 eklenmesinin hem depresif hem de manik belirtilerde düzelme sağladığını göstermişlerdir. Ancak bu çalışmadaki denek grubu küçüktür ve çalışma metodolojik açıdan eleştiriye açıktır (23, 31). Bipolar bozukluğu olan 37 hastanın tedavisine 1-2 gr/gün dozunda  $\omega$ -3

y.a. eklenmesinin, iritabilitenin azaltılmasında yardımcı olduğu bulunmuş, şizofreni ve sınırda kişilik bozukluğu gibi iritabilitenin sık görüldüğü psikiyatrik hastalıkların tedavisinde bu durumun bir avantaj olabileceği öne sürülmüştür (32). Bir başka çalışmada ise bipolar-I bozukluk depresif atakta olan 12 hastanın tedavisine 1,5-2 gr/gün  $\omega$ -3 eklenmesinin, HAM-D skorlarında ilk 1 ayda %50 veya daha fazla bir oranda düşüş sağladığı gösterilmiştir (33).  $\omega$ -3 yağ asitlerinin manik atak tedavisinde monoterapi olarak etkisini araştıran çalışmanın sonucunda, bu uygulamanın etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bu çalışma, çocuk yaş grubundaki hastalardan oluşmakta ve hastaların bir kısmında eşanılar bulunmaktadır (34).

Pek çok psikiyatrik hastalığın patogeneğinde  $\omega$ -3 yağ asitlerinin önemini anlamaya çalışan tüm bu araştırmalara bakıldığında, bipolar bozukluğun farklı dönemlerinde  $\omega$ -3 yağ asitlerinin etkisini araştıran, ciddi metadolojik kısıtlılıkları bulunan, az sayıdaki çalışmanın genel bir kanı oluşmasını engellediği görülmektedir. Bipolar bozukluğun manik döneminde  $\omega$ -3 yağ asitlerinin klinik düzelmeye üzerine etkilerininin araştırıldığı metadolojik açıdan iyi planlanmış ve homojen bir hasta grubuyla yapılmış bir çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

### **I.3. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem**

Reaktif oksijen türleri (serbest radikaller;  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^-$ , NO, ONOO), fagositoz ve genel immün sistem aktivasyonu, lipid peroksidasyonu, mitokondride elektron transport sistemi işlevi sonucu, iskemi ve travma sonrası gibi pek çok yolla meydana gelebilir. Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) spontan bir reaksiyon ile hidrojen peroksite ( $H_2O_2$ ) dönüşebildiği gibi, çoğu zaman süperoksit dismutaz (SOD) tarafından katalizlenen bir reaksiyon ile  $H_2O_2$ 'e dönüşür.  $H_2O_2$  ise direkt olarak glutatyon peroksidaz (GPx) veya katalaz (KAT) tarafından katalizlenen bir reaksiyon ile suya dönüşür. SOD, GPx ve KAT primer enzimatik intrasellüler antioksidan savunmadır. Vitaminler (A, C, E, Q), kinonlar, beta-karoten ve ürik asit ise non-enzimatik antioksidan savunmayı oluştururlar (35). Oksidatif stres, serbest radikal düzeyinin

hücrel antioksidan savunma kapasitesini aşması halinde ortaya çıkar. Enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistem, psikiyatrik hastalıklar, nörolojik ve kanser gibi hastalıkların etiopatogenezinde rol alan lipid, protein ve DNA oksidasyonundan korur (36, 37).

Malondialdehid (MDA) lipid peroksidasyonunda doğal olarak meydana gelen endojen bir üründür. Bazı okside olmuş maddelerin veya oksidanların serum ya da kanda tespiti, kısa ömürleri veya ölçümdeki teknik sebeplerden dolayı oldukça zordur. Bu sebepten dolayı oksidasyonun göstergesi olabilecek diğer maddelerin ölçülmesi pratik bir çözüm olabilir. Örneğin, okside olmuş LDL'nin direkt ölçülmesi yerine MDA'nın modifiye ettiği LDL'nin çalışılması sık yapılan bir uygulamadır (38). Nötralize edilmemiş oksijen radikalleri hücre zarlarında da, lipid peroksidasyonu yaparak hidroksiperoksitlerin ve MDA'nın oluşmasını sağlar (39). Lipid peroksidasyon ürünü MDA düzeyleri hem plazma (p-MDA) hem de eritrositlerde (r-MDA) ölçülürken, apolipoprotein (apo) B içeren lipoproteinlerin oksidasyona duyarlılığı da apo B-MDA (b-MDA) ve (d-MDA) düzeylerinin ölçülmesi ile değerlendirilebilir.

İnsan serum Paraoksonaz (PON) enzimi, HDL üzerinde lokalize Ca bağımlı bir ester hidrolazdır, organofosfatları (paraokson, diazookson gibi) ve aromatik karboksilik asit esterlerini hidroliz eder. Ayrıca; LDL ve HDL'yi, bakır (Cu) iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan etki gösterir. Paraoksonaz enzimi, okside LDL'de bulunan kolesterol linolat hidroperoksitleri ve/veya okside fosfolipidleri hidroliz ederek bu koruyucu etkisini gösterir. Paraoksonazın organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmesi için Ca gerekirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerekmez. Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON aktivitesini düzenler. PON, karaciğerde sentezlenmektedir ve buna bağlı olarak karaciğer fonksiyon bozukluklarında aktivitesi değişmektedir (40).



PON ve Arilesteraz (AE), aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubu enzimlerdir. PON polimorfik değişim gösterebilirken, AE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON enzimi AE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON ve AE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yetenekleridir. AE ise, PON'daki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (41).

### **1.3.1. Psikiyatrik Hastalıklarda Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem**

Serbest radikallerin ve antioksidan sistemindeki bozuklukların sebep olduğu doku harabiyetinin pek çok psikiyatrik hastalığın patolojisinde rolü olduğunu iddia eden araştırmalar son yıllarda literatürde sıklıkla görülmektedir. Merkezi sinir sistemi, oksijen tüketiminin fazla olması, kolaylıkla peroksitelebilen fosfolipidlerin yüksek oranda bulunması, nöron onarımındaki güçlükler, demir ve bakır gibi redoks-katalitik metallerin yüksek oranda olması nedeniyle oksidatif strese duyarlıdır (42).

Çalışmalar, serbest radikallerin özellikle yaşlanma, parkinson, Alzheimer hastalığı, epilepsi, şizofreni ve geç diskneziadaki rolleri üzerinde durmaktadır. Bazı şizofreni hastalarının, şizofrenik yıkım da denilen tortu dönemine girmesinin, artmış dopamin metabolizmasının sonucu oluşan nörotoksik serbest radikallerin yol açtığı nörodejenerasyona bağlı olduğu savı ileri sürülmektedir (43). Son 10 yılda psikiyatrik hastalıklar oksidatif stres mekanizması ile açıklanmaya çalışılmıştır bu açıdan şizofreni en başta yer almaktadır ve ardından bipolar bozukluk ve depresyon ile ilgili çalışmalar gelmektedir. Anksiyete bozukluğu, madde kullanım bozukluğu ve otizm ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (44).

Şizofrenide; birden fazla antioksidan enzim ve lipid peroksit düzey anormallikleri bildirilmiştir. Ayrıca hücre zarındaki fosfolipid anormalliklerinin oksidatif hasara bağlı olabileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (35,

43, 45-47). Şizofreni ile ilgili çalışmaların bir kısmında ise bu açıdan herhangi bir farklılık olmadığı bulunmuştur ve bu durum şizofreni hastalığının türdeş olmayışı ile açıklanmıştır (43, 47, 48). Depresyon hastalarında da antioksidan sistem anormallikleri bulunduğunu bildiren çalışmalar vardır (18, 49, 50, 51).

Bipolar bozuklukta oksidatif fonksiyon bozukluğu olduğuna dair kanıtların çoğu biyokimyasal ve farmakolojik verilere dayanmaktadır. Serbest radikallerin (özellikle OH<sup>-</sup>), protein ve lipid oksidasyonuna neden olduğu ve DNA hasarını başlatabileceği bilinmektedir. DNA hasarı, p53'ün fosforilasyonu gibi hücre apoptozuna yol açan intrasellüler sinyal yollarını aktive edebilmektedir (52). Hayvan çalışmalarında, tek doz ve tekrarlayan dozlarda amfetamin verilerek oluşturulan manide, beyin dokusunda protein oksidasyon belirteçlerinin yükseldiği, amfetamine maruz kalmanın SOD ve KAT değişimleri ile alakalı olduğu bulunmuştur. Lityum ve valproatin, hipokampus ve prefrontal korteksteki lipid peroksidasyonundan koruduğu gösterilmiştir (53). Preklinik çalışmalarda, lityum ve valproatin oksidatif stresten koruduğu ve nöroprotektif özellikleri olduğu bildirilmiştir (54-56). Ayrıca, bipolar bozukluğu olan kişilerde, kontrollere göre artmış DNA hasarı olduğu ve DNA hasarının manik ve depresif belirtilerin şiddetiyle paralel olduğu gösterilmiştir (52). Bipolar bozukluğun patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü, oksidatif stres ve antioksidan sistem parametrelerinin (SOD, KAT, GPx, NO ve MDA) düzeyini araştıran klinik çalışmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (35, 45, 47, 49, 57-62). Çalışmaların tümünün toplam hasta sayısı 341'dir ve bu çalışmaların çoğu, bipolar bozukluğun farklı fazlarında olan hastaları içermekte, hastaların aldıkları tedaviler açısından da herhangi bir standartizasyon bulunmamaktadır. Bipolar bozukluk, orta derecede depresif belirtileri olan kadın hastaların tedavisine EPA eklenmesinin NAA düzeyinde artış sağladığı ve nörotrofik etkisi olduğunu ileri sürülmüştür (28). Bipolar bozuklukta oksidatif stresin tedavisi amacıyla, sadece bir çalışmada glutatyon prekürsörü N-asetil sistein denenmiş ve depresyon ile ilgili ölçek puanlarında anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (63).

Kronik seyirli ve ataklarla seyreden bipolar bozukluğun tedavisi, diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi, hastalıkların patofizyolojisini anlamaya yönelik araştırmaların artmasıyla giderek önem kazanmaktadır. Son birkaç on yıl içinde bipolar bozukluğun manik fazının farmakolojik tedavisinde büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Manik atağın kısa dönemli tedavisinde duygu durumu düzenleyicileri (lityum, valproat ve karbamazepin) ile antipsikotiklerin etkili olduğu bilinmektedir (64, 65). Ancak manik hastaların bir kısmı bu ajanlara yeterli yanıt vermemekte ya da tedaviyi tolere etmekte güçlük yaşamaktadırlar. Bu ajanların bir kısmı düzenli monitörizasyon gerektirmektedir. Dolayısıyla bipolar bozukluğun manik fazı için yeni tıbbi tedavilere gereksinim bulunmaktadır.  $\omega$ -3 y.a'nin, bipolar bozukluğun herhangi bir döneminde oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine olan etkilerini araştıran çalışma yoktur. Sonuç olarak bu çalışmanın amacı; bipolar bozukluğun belirleyicisi olup, eritrosit hücre zarlarındaki AA ve DHA kompozisyonlarında farklılıklar olduğu saptanmış (13) ve küçük ölçekli bir çalışmada (29) EPA ve AA'nın düzeylerinin belirti şiddetiyle ters orantılı olduğu ileri sürülmüş olan manik atak dönemlerinde, nöronal sinyal transdüksiyon yollarını inhibe etme özelliği olan (2, 9), kindling'i baskılama ve voltaj bağımlı Ca kanallarını inhibe etme niteliği gösterilmiş (27), nörotrofik özelliği olduğu ileri sürülmüş (28)  $\omega$ -3 y.a.'lerinin standart bir tedaviye eklenmesi ile tedavi cevabında depresyonda tespit edilmiş olana benzer (33,38) bir iyileşme sağlanıp sağlanamayacağı ve manide de depresyon (18, 49-51) veya şizofrenide (35, 43, 45-47) olduğu gibi oksidatif strese bağlı hücre zarı fosfolipid anormalliklerinin olup olmadığını ortaya koymaktır.

## II. GEREÇ VE YÖNTEM

### II.1. Olgular

Denekler, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı kliniğine Bipolar Affektif Bozukluk-I (BB-I) manik atak tanısı ile yatırılarak tedavi edilen hastalardan oluşmuştur. Çalışma ile ilgili gerekli etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların (n=24) tümüne manik atak tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış olan olanzapin (30 mg/gün) verilmiştir.  $\omega$ -3 yağ asitlerinin remisyona süresi, oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak için rasgele yöntemle seçilen 11 hastanın tedavisine, FDA'nın onay verdiği maksimum günlük doz olan 1 gr  $\omega$ -3 (EPA+DHA) y.a. eklenmiştir. Bu şekilde antipsikotik tedavisine ek olarak  $\omega$ -3 kullanan ve kullanmayan 2 hasta grubu oluşturulmuştur. Remisyona ölçütü, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS) puanının  $\leq 7$  olması olarak kabul edilmiştir. Yanıt ölçütü, YMRS puanında  $\geq$  %50 düşüş olması olarak kabul edilmiştir.

### II.2. Çalışmaya Alma Ölçütleri (Ek 1)

Denek grubu; 18-65 yaşları arasında olan, DSM-IV-TR'e göre daha önce BB tanısı almış veya ilk kez tanı alan, manik atak nedeniyle Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine ya da acil servisine başvuran ve tedavisinin yatırılarak yapılması gereken, daha önce duygu durumu düzenleyicisi kullanmayan ya da kullanıyor olmasına rağmen kan düzeyi koruyucu sınırın altında olan, en az 3 haftadır antipsikotik ilaç almamış hastalardan oluştu. Çalışma süresince kullanımına izin verilen ilaçlar; benzodiazepin (yoğun ajitasyon ve eksitasyon durumlarında) ve biperiden (ekstrapiramidal sistem yan etkisi oluşması durumunda) dir.

### **II.3. Çalışmadan Dışlama Ölçütleri (Ek 1)**

Gebeler, ek medikal hastalığı, alkol veya madde bağımlılığı, eşlik eden başka bir psikiyatrik hastalığı, epileptik nöbet ya da kafa travması hikayesi olanlar, BB-I tanısı almış ancak sık döngülü alt tipte olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Duygu durumu düzenleyicisi kullanan ve kan düzeyi koruyucu sınırdaki olanlar, sonuçlarımızın etkilenmesi ve gereksiz ilaç değişiminin etik kurallara açısından uygun olmayacağı düşünülerek çalışmaya alınmadılar. Son 3 hafta içinde antipsikotik kullandığı tespit edilenler, fizik muayene ve/veya laboratuvar testlerinde çalışmaya alınmasını engelleyecek anormal bulgusu olanlar ve çalışma öncesi hastaların birinci derece akrabalarından, araştırmacı tarafından çalışma protokolü hakkında bilgi veren gönüllü bilgilendirme formu ile yazılı bilgilendirilmiş olur vermeyenler (Ek 2) çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma süresince manik atak belirtilerinde (özellikle kendisine veya çevresindekilere zarar verici ajite davranışlar) kontrol sağlanamayanlar, hastalığın diğer bir fazına geçenler, iyileşme sağlanan ve takiplerinin poliklinik kontrolleriyle yapılması uygun görülen hastalardan, çalışma akış şemasına göre (Ek 3) takibi için kontrollerine gelmeyenler, tedaviyi tolere edemeyenler çalışma dışı bırakıldı.

### **II.4. Çalışma Akış Şeması (Ek 3)**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğinde yatırılarak tedavi edilen BB-I hastaları arasından çalışma protokolüne uygun olan deneklere manik atak tedavisi için 30 mg/gün olanzapin oral yolla başlandı. Çalışma süresi her hasta için 8 hafta olarak saptandı ancak bu süre sonlanmadan remisyon sağlanan ve 30 mg/gün olanzapini tolere edemeyen hastalarda ilaç dozu 10mg/gün'e kadar düşürüldü. Rastgele yöntemle seçilen hastaların bir kısmının tedavisine 1 gr/gün  $\omega$ -3 günde 3 defada bölünmüş dozlarda eklenerek 2 hasta grubu oluşturuldu. Sekiz hafta boyunca, her hafta

hastaların fizik muayeneleri yapıldı ve vital bulguları tespit edildi. YMRS, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Kısa Ajitasyon Derecelendirme Ölçeği (BARS), Klinik Global İzlenim-Hastalık Şiddeti (CGI-SI) ve Klinik Global İzlenim-İyileşme (CGI-GI), UKU Yan Etki Derecelendirme ölçekleri (UKU) kör bir klinisyen tarafından her hafta uygulandı. Çalışmanın 0, 14, 28, 42 ve 56, günlerinde oksidan ve antioksidan sistem değişimlerinin ölçümü amacıyla tetkik yapıldı.

## **II.5. Uygulanan Form ve Ölçekler**

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik bilgileri (Ek 4), yaşam biçimi, ailesinde hastalık öyküsü, BB'a ait bilgileri alındı ve fizik muayenesi (Ek 5) yapıldı. Bu formlar hastanın klinik takibini yapan klinisyen tarafından yüz yüze görüşme yoluyla dolduruldu. Hastanın, manik belirtilerini ve belirtilerinin şiddetini ölçmek için YMRS (Ek 6), depresyon düzeyini ölçmek için HAM-D (Ek 7), manik atağın şiddetini ve seyrini değerlendirebilmek için CGI-SI ve CGI-GI ölçekleri (Ek 8), ajitasyon derecesini saptamak amacıyla BARS (Ek 8), tedavi sürecinde meydana gelebilecek olan yan etkilerin cinsini, son 3 gündeki şiddeti ve tedavi ile ilişkisini ölçmek için UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği (Ek 9), hastaların aldığı tedaviye kör bir klinisyen tarafından uygulandı.

### **II.5.1. Demografik Bilgiler (Ek 4)**

Bu form ile çalışmaya alınan hastaların; doğum tarihi, cinsiyeti, öğrenim durumu, mesleği, medeni durumu, alkol ve/veya madde kullanımının olup olmadığı, varsa bağımlılık düzeyinde olup olmadığı, sigara kullanımı, birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık, kardiyovasküler veya metabolik hastalık olup olmadığı ile ilgili bilgiler alındı.

### **II.5.2. Bipolar Bozukluğun Öyküsü**

Bu form ile çalışmaya alınan hastaların; ilk kez bipolar bozukluk tanısı aldığı tarih, daha önce kaç kez yatarak tedavi gördüğü, şimdiye kadar toplam kaç atak geçirdiği, sık döngülü olup olmadığı, ve atak öncesi kullandığı ilaçlar ile ilgili bilgiler alındı.

### **II.5.3. Fizik Muayene ve Vital Bulgular**

Bu formula çalışmaya alınan hastaların; boy, kilo, bel ve kalça çevresi, ateş, nabız, ayakta ve yatar durumdaki kan basınçları ve fizik muayeneleri ile ilgili anormal bir bulguları olup olmadığı tespit edildi.

### **II.5.4. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS)**

Bu ölçek, Young ve ark. (67) tarafından manik atak semptomları ve şiddetini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve ark. (68) tarafından yapılmıştır. Klinisyen tarafından yarı yapılandırılmış bir görüşme sırasında doldurulur. Yedi madde 0-4, dört madde ise 0-8 aralığında değerlendirilir. Her bir maddenin puanı toplanarak toplam puana ulaşılır. Bu çalışmada 7 puan ve altı remisyon olarak kabul edildi.

### **II.5.5. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)**

Hamilton ve ark. (69) tarafından her yaştaki kişide klinik araştırma amaçlı olarak depresyon düzeylerinin saptanması için geliştirilmiştir. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. (70) tarafından yapılmıştır. Klinisyen tarafından yapılan yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur. Dokuz madde 0-4, sekiz madde ise 0-2 aralığında değerlendirilir. Her bir maddenin puanı toplanarak toplam puana ulaşılır. Bu çalışmada ölçeğin 17 maddelik versiyonu kullanıldı.

### **II.5.6. Klinik Global İzlenim-Hastalık Şiddeti (CGI-SI) ve Klinik Global İzlenim-İyileşme (CGI-GI)**

Guy ve ark. (71) tarafından her yaştaki tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak şiddetini ve seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş ölçeklerdir. CGI, klinisyenlerin, değerlendirilen bozuklukla ilişkili farklı tecrübe birikimleri arasındaki fark nedeniyle subjektif veriler veren bir ölçektir. Klinisyen tarafından yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur.

CGI-SI: Toplam yedi puanlık bir ölçektir ve ölçeği dolduran klinisyenin o bozukluk ile ilişkili kendi toplam klinik deneyimlerini de dikkate alarak, ölçeğin doldurulduğu sıradaki hastalığın şiddetine göre 1-7 puan arasında değerlendirilir.

CGI-GI: Toplam yedi puanlık bir ölçektir ve ölçeği dolduran klinisyenin yargısına göre, toplam iyileşmenin tamamen ilaca bağlı olup olmadığı göz önünde bulundurularak, hastanın durumunun projeye girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1-7 puan arasında değerlendirilir.

### **II.5.7. UKU Yan etki Değerlendirme Ölçeği (UKU)**

Psikotrop ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan yan etkileri nedensel ilişki kurarak incelemek amacıyla Ungjaerde ve ark. (72) tarafından geliştirilmiştir. Bu ölçekte yan etkiler, psikolojik, nörolojik, otonomik ve diğer olmak üzere dört grup altında incelenir. Yan etkilerin puanlanmasından çok, hangi alanlarda ve ne şiddette olduğu daha önemlidir.

Bu ölçekle, çalışmaya alınan hastaların; çalışma süresince tedavi ile ilgili olabilecek yan etkileri, ortaya çıkan yan etkilerin hastanın günlük performansına etkisi ve bu yan etkileri gidermek amacıyla yapılan müdahaleler kaydedildi.



### **II.5.8. Kısa Ajitasyon Derecelendirme Ölçeği (BARS)**

Finkel ve ark. (73) tarafından geliştirilen bu ölçekte, 7 madde bulunmaktadır. Dördüncü madde normal aktivite düzeyini gösterirken, 4. maddeden küçük olanlar hipoaktivite, büyük olanlar ise ajitasyon şiddetini değerlendirilmektedir

### **II.6. Numunelerin Toplanması ve Saklanması**

Kan örnekleri, tüm olgulardan bir gecelik açlığı takiben alındı. Kan örnekleri, bir kuru tüp, bir heparinli ve bir hemogram tüpüne, 0.18 x 40 mm' lik iğne yardımı ile (Vacutainer, İngiltere) ön kol antekübital bölgedeki venlerinden alındı. SOD için numuneler, 0,5 mL EDTA'lı tam kandan alındı ve 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan plazma aspire edildi. Kalan eritrositler, her yıkamada 3 mL % 0,9 NaCl kullanılarak 4 defa yıkandı ve eritrosit paketi şeklinde -80 derecede saklandı. Glutatyon peroksidaz (GPx) için heparinli tüpten 300 µl tam kan ayrıldı ve analiz edilinceye kadar -80 derecede saklandı. Diğer kan örnekleri 1500 x g' de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Hemen çalışılmayacak olan parametreler (serum PON, arilesteraz, plazma MDA) için ayrılan örnekler -20 °C' de saklandı. Eritrosit MDA (EDTA'lı tüpteki plazması ayrılmış kısım) ve apo B-oksidasyonu (EDTA'lı tüpten alınan 1 ml plazma) buzdolabında saklanarak 3 gün içinde çalışıldı.

### **II.7. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem Parametrelerinin Tayini**

#### **II.7.1. Plazma Malondialdehit (p-MDA) Düzeyi Ölçümü**

Serum MDA düzeyi ölçümü Young ve ark. (74) tanımladığı yöntemle yapıldı. Yöntem, tiyobarbiturik asit ile lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA' nın asidik ortamda yüksek ısının etkisi ile pembe renkli kompleks oluşturması prensibine dayanır. Analiz Shimadzu LC-10AT model yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) cihazı ile yapıldı. 0.5, 1, 2, 4 nmol/mL' lik konsantrasyonlarda hazırlanan 1,1',3,3'-tetraetoksiopropan standartları ile

çalışılarak standart eğri grafiği çizildi. Yaklaşık 4.dakikada görülen MDA pikinin alanına karşılık gelen değer standart eğri grafiğinden bulunarak konsantrasyon hesaplandı ve serum MDA düzeyi nmol/mL şeklinde ifade edildi.

### **II.7.2. Apolipoprotein B-İçeren Lipoproteinlerin Oksidasyonunun ve Oksidasyona Duyarlılığının Ölçümü (b-MDA, d-MDA)**

Apo B - içeren lipoproteinlerin oksidasyonunun ve oksidasyona duyarlılığının ölçümü Zhang ve ark. (75) tanımladığı yöntemle yapıldı. Bu yöntem çöktürme yöntemiyle ayrılan apo B içeren lipoproteinlerin kolesterol konsantrasyonu 200 µg/mL' ye ayarlandıktan sonra 3 saat süresince bakır sülfat ile inkübe edilerek oluşan MDA miktarının ölçülmesi prensibine dayanır. MDA'nın molar absorbtivite katsayısı ( $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) kullanılarak MDA konsantrasyonları elde edildi ve sonuçlar mg kolesterol başına nmol MDA olarak ifade edildi (nmol MDA/ mg kolesterol).

### **II.7.3. Eritrosit Zar Lipitlerinin Oksidasyona Duyarlılığının Ölçümü (r-MDA)**

Eritrosit zar lipitlerinin oksidasyona duyarlılığının ölçümü Stocks ve ark. (76) tanımladığı yöntemle yapıldı. Yöntem; hemoglobin konsantrasyonu 3 g/dL' ye ayarlanmış eritrosit paketinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile 2 saatlik inkübasyonundan sonra oluşan malondialdehit miktarının ölçümü prensibine dayanır. MDA'nın molar absorbtivite katsayısı ( $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) kullanılarak MDA konsantrasyonları elde edildi ve sonuçlar gram hemoglobin başına nmol MDA olarak verildi (nmol MDA/g Hb).

#### **II.7.4. Serum PON Aktivitesinin Ölçümü**

PON aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark. (77) tanımladığı yonteme göre yapıldı. Bu yöntem, serumdaki PON enzimi tarafından paraoksonun hidrolizi sonucu açığa çıkan p-nitrofenolün spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine dayanır. Bir ünite PON aktivitesi 1 dakikada 1 µmol p-nitrofenol oluşturan enzim aktivitesi olarak tanımlandı. Molar absorbtivite katsayısı kullanılarak ( $18.290 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) 1 dakikada oluşan p-nitrofenol konsantrasyonu belirlendi. Serum PON aktivitesi ünite/litre (Ü/L) şeklinde ifade edildi.

#### **II.7.5. Serum Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü**

Arilesteraz aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark.'nın (77) yöntemine göre yapıldı. Bu yöntem, serumdaki PON tarafından fenil asetatın hidrolizi sonucu açığa çıkan fenolün spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine dayanır. Bir ünite arilesteraz aktivitesi; 1 dakikada 1 µmol fenol açığa çıkaran enzim aktivitesi olarak tanımlandı. Molar absorbtivite katsayısı kullanılarak ( $1310 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) 1 dakikada oluşan fenol konsantrasyonu belirlendi ve serum arilesteraz aktivitesi kÜ/L olarak ifade edildi.

#### **II.7.6. SOD Aktivitesinin Ölçümü**

SOD aktivitesi Randox kiti (İngiltere) kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. Bu yöntemde ksantin, ksantin oksidaz (XO) enziminin katalizi ile  $\text{O}_2^-$  radikali oluşturur. Oluşan radikal 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-feniltetrazolyumklorid (İNT) ile reaksiyona girer ve pembe renkli bir bileşik oluşturur veya SOD enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile dismutasyona uğrayarak  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve  $\text{O}_2$  meydana gelir. Böylece İNT ile reaksiyona giren  $\text{O}_2^-$  miktarı azaldığı için reaksiyon inhibe olur. Burada SOD aktivitesinin ölçümü, yukarıdaki reaksiyonun inhibisyon derecesinin ölçülmesine dayanmaktadır. Açığa çıkan pembe renk SOD aktivitesi ile ters orantılıdır. Sonuçlar gram hemoglobin başına ünite olarak verildi (Ü/g Hb).

### **II.7.7. GPx Aktivitesinin Ölçümü**

GPx aktivitesi Randox kiti (İngiltere) kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. GPx enzimi, glutatyonun (GSH) kümenhidroperoksit tarafından oksidasyonunu katalizlemektedir. Meydana gelen okside glutatyon, glutatyon redüktaz (GR) ve NADPH varlığında hızla redükte olurken aynı anda NADPH okside olarak  $\text{NADP}^{+}$  'ye dönüşmektedir. Bu esnada 340 nm deki absorbans azalması GPx aktivitesi ile doğru orantılıdır. Numune aktivitesi kör aktivitesinden çıkarıldı ve çıkan sonuç 41 ile çarpıldı. U/L enzim aktivitesini veren bu değer numunenin Drabkin ayırıcı ile ölçülmüş g/ L cinsinden hemoglobin değerine bölünerek hesaplandı (Ref;Randox kit). Sonuçlar gram hemoglobin başına ünite olarak verildi (Ü/g Hb).

### **II.7.8. Total Antioksidan Kapasitenin Ölçümü (TAK)**

TAK, Randox kiti (İngiltere) kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. 2,2-azino (3-etilbenzotiazolin sülfanat), Metmyoglobin (HX-Fe<sup>3</sup>) ve hidrojen peroksite (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile inkübe edilir ve mavi yeşil renkte bir bileşik oluşur. Serumdaki TAK ile orantılı olarak bu renk oluşumu azalır. Bu renk oluşumu 600nm'de spektrofotometrik değerlendirilerek mm/L cinsinden hesaplanır. (Ref; Randox kit)

### **II.8. İstatiksel Analiz**

Verilerin istatiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 13.0 paket programında; normallik testi için Kolmogorov-Smirnov, gruplar arasındaki farklılık için; sürekli değişkenlerde Mann Whitney U, kategorik değişkenler için Ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare, Yates düzeltmeli ki-kare testleri yapıldı. Homojenlik incelendi.  $P \leq 0,05$  olması halinde anlamlı kabul edildi.



### III. BULGULAR

Çalışmaya toplam 24 hasta dahil edildi. Hastaların tümünün tedavisi 30 mg/gün olanzapin olarak düzenlendi.  $\omega$ -3 y.a. kullanan grupta (n=11) 7 hasta (%63,64),  $\omega$ -3 kullanmayan grupta (n= 13) ise 10 hasta (%76,92) çalışmayı tamamladı.  $\omega$ -3 y.a. kullanmayan grupta 2 hasta remisyon sonrası kontrollerine gelmediğinden 4. haftada, 1 hasta da tedaviyle yeterli yanıt alınamadığından yine 4. haftada çalışmadan çıkarıldı.  $\omega$ -3 y.a. kullanan grupta 1 hastada çalışma süresince remisyon sağlanamadı.  $\omega$ -3 y.a. kullanan grupta, remisyon sağlandıktan sonra hızlı döngülü tip bipolar bozukluk olduğuna karar verilen 1 hasta ve depresif döneme giren 1 hasta, 6. haftada çalışma dışı bırakıldı. Aynı grupta tedaviye yeterli yanıt alınamadığından 2 hasta ise 6. haftada çalışmadan çıkarıldı.

#### III.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya alınan hastaların gruplara göre sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Her iki hasta grubu karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Tedavisine  $\omega$ -3 y.a. eklenen grubun yaş ortalaması  $31\pm 7,34$  iken diğer grubun yaş ortalaması  $36,77\pm 11,68$  olarak saptandı. ( $p\geq 0,05$ ) Birinci derece yakınlarında diyabet ve kardiyovasküler sistem hastalığı öyküsü açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 2'de gösterilen ortalama hastalık süresi, manik, depresif, hipomanik ve miks olmak üzere geçirilen atak ve hastaneye yatış sayısı açısından gruplar arasında fark yoktu.

**Tablo1.** Sosyodemografik Özellikler

GRUP		$\omega$ -3 kullanmayan (n)	(%)	$\omega$ -3 kullanan (n)	(%)
CİNSİYET	Kadın	4	16,7	5	20,8
	Erkek	9	37,5	6	25,0
	Toplam	13	54,2	11	45,8
EĞİTİM	Yüksekokul	4	16,7	4	16,7
	İlköğretim	4	16,7	4	16,7
	Lise	5	20,8	3	12,5
MESLEK	İşsiz	4	16,7	5	20,8
	Memur	2	8,3	3	12,5
	İşçi	4	16,7	1	4,2
	Emekli	1	4,2	0	0
	Serbest meslek	1	4,2	2	8,3
	Öğrenci	1	4,2	0	0
MEDENİ DURUM	Bekar	7	29,2	5	20,8
	Evli	6	25,0	5	20,8
	Ayrılmış/dul	0	0,0	1	4,2

**Tablo 2.** Gruplara göre hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı ve atak sayısı

Grup	Hastalık süresi (yıl)	Hastaneye yatış sayısı	Atak sayısı			
			Mani	Depresyon	Hipomani	Miks
I	9,85 (±9,76)	2,92 (±1,98)	3,08 (±2,72)	2,0 (±1,68)	0,23 (±0,60)	0,076 (±0,28)
II	6,3 (±5,26)	2,82 (±2,64)	2,55 (±2,46)	1,18 ±(0,98)	0,73 (±1,79)	0,0 (±0,0)
p	0,303	0,494	0,494	0,303	0,649	0,776

Grup I:  $\omega$ -3 y.a. kullanmayan, Grup II:  $\omega$ -3 y.a. kullanan

## III.2. Klinik Bulgular

### III.2.1. Etkililik Ölçekleri

Çalışmanın başlangıcında YMRS, BARS, HAM-D, CGI-SI ortalama puanları açısından gruplar arasında fark yoktu. (Tablo 3)

İki hasta grubunda da çalışma boyunca tüm bu ölçek puanlarında iyileşme saptandı. YMRS puanlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş her iki grupta da ilk haftada saptandı. Her iki hasta grubunda etkililik ölçeklerinde elde edilen düzelme, her bir vizitin başlangıca göre değişim yüzdeleri alınarak hesaplandığında, gruplar arasında fark saptanmadı ( $p \geq 0,05$ ). Her iki grubun klinik ölçeklerinin vizitlere göre ortalama puanlarının karşılaştırılması Tablo 4'te gösterilmiştir

Yanıt ölçütü, YMRS ölçek puanında en az %50 azalma olarak kabul edildi. İki grupta da yaklaşık 2. vizitte (çalışmanın 14. günü) yanıt alınmıştır.

**Tablo 3.** Gruplara göre ortalama başlangıç ölçek puanları

Grup	YMRS	BARS	HAM-D	CGI-SI
$\omega$ -3 kullanmayan	34,85 ( $\pm 6,49$ )	5,54 ( $\pm 0,66$ )	0,0 ( $\pm 0,0$ )	5,54 ( $\pm 0,52$ )
$\omega$ -3 kullanan	33,36 ( $\pm 3,65$ )	5,64 ( $\pm 0,51$ )	0,0 ( $\pm 0,0$ )	5,46 ( $\pm 0,52$ )
p	$\geq 0.05$	$\geq 0.05$	$\geq 0.05$	$\geq 0.05$



**Tablo 4.** Grupların Ortalama ölçek puanlarının vizitlere göre karşılaştırılması

	Grup	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4	Vizit 5	Vizit 6	Vizit 7	Vizit 8	RV
YMRS	I	20,08 (±8,3)	16,61 (±7,6)	12,69 (±7,2)	8,92 (±7,0)	7,30 (±7,0)	5,50 (±6,9)	2,89 (±3,5)	1,44 (±1,9)	6,16 (±1,7)
	II	22,81 (±6,4)	17,55 (±6,5)	14,27 (±7,8)	9,54 (±6,2)	6,70 (±7,8)	4,86 (±6,6)	3,75 (±5,4)	2,66 (±4,7)	5,77 (±1,8)
BARS	I	4,46 (±0,5)	4,31 (±0,5)	4,23 (±0,4)	4,08 (±0,3)	4,00 (±0,5)	3,90 (±0,6)	3,89 (±0,3)	3,78 (±0,4)	4,00 (±0,0)
	II	4,72 (±0,5)	4,46 (±0,5)	4,36 (±0,5)	4,28 (±0,5)	4,10 (±0,3)	4,14 (±0,4)	4,13 (±0,4)	3,89 (±0,6)	4,00 (±0,0)
HAM-D	I	0,08 (±0,3)	0,15 (±0,4)	0,23 (±0,8)	1,39 (±2,5)	1,60 (±2,9)	2,30 (±4,4)	3,11 (±4,9)	4,11 (±5,7)	0,58 (±2,0)
	II	0,0 (±0,0)	0,0 (±0,0)	0,73 (±2,4)	1,09 (±3,3)	0,70 (±2,2)	2,71 (±6,0)	3,62 (±6,2)	5,33 (±7,9)	1,00 (±2,7)
CGI-SI	I	4,15 (±1,1)	3,54 (±1,5)	2,77 (±1,4)	2,23 (±1,2)	1,90 (±1,3)	1,70 (±1,2)	1,11 (±0,3)	1,00 (±0,0)	1,33 (±0,7)
	II	4,64 (±0,9)	3,73 (±1,3)	3,18 (±1,3)	2,18 (±1,3)	1,80 (±1,5)	1,57 (±1,1)	1,50 (±1,1)	1,33 (±1,0)	1,11 (±0,3)
CGI-GI	I	2,69 (±0,5)	2,30 (±0,8)	1,92 (±1,2)	1,69 (±1,1)	1,40 (±0,5)	1,20 (±0,4)	1,00 (±0,0)	1,00 (±0,0)	1,17 (±0,4)
	II	2,82 (±0,6)	2,27 (±0,7)	2,36 (±1,4)	1,73 (±0,8)	1,50 (±0,9)	1,43 (±0,8)	1,25 (±0,7)	1,22 (±0,7)	1,11 (±0,3)

Grup I: Omega-3 y.a. kullanmayan, Grup II: Omega-3 y.a. kullanan, RV: Remisyon viziti

### III.2.2. Remisyon

$\omega$ -3 y.a. kullanan grupta 3,  $\omega$ -3 kullanmayan grupta 1 hastada remisyon sağlanamadı. Toplam 16 hasta çalışmayı süresince takipte kaldı. Tedavisine  $\omega$ -3 y.a. eklenmeyen grupta ortalama remisyona ulaşma süresi  $29,36 \pm 15,06$  gün,  $\omega$ -3 eklenen grupta ise  $25,44 \pm 5,81$  gün olarak bulundu. İki hasta grubunda remisyona ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,603$ ).

### III.2.3 Yan Etkiler

Her bir yan etkinin vizitlere göre yüzdesi toplanarak vizit sayısına bölüldüğünde,  $\omega$ -3 y.a. kullanan grupta en sık görülen yan etki ağız kuruluğu olarak tespit edildi.  $\omega$ -3 y.a. kullanmayan grupta gözlenen en sık yan etki sedasyon olarak saptandı. Her iki grupta sık gözlenen yan etkiler tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Çalışma süresince gruplara göre sık görülen yan etkiler

Yan etkinin cinsi	Grup I (%)	Grup II (%)
Sedasyon	70,25	52,34
Konsantrasyon güçlüğü	57,74	43,89
Hafıza sorunları	26,92	27,43
Uykuda artma	42,07	25,60
Ağız kuruluğu	43,45	62,14
Kabızlık	20,64	41,47
Kilo artışı	11,67	18,11
Distoni	5,64	16,02
Hipokinezi/akinezi	3,67	11,78
Rijidite	3,93	14,91
Ortostatik başdönmesi	11,67	5,27

Grup I:  $\omega$ -3 y.a. kullanmayan, Grup II:  $\omega$ -3 y.a kullanan

Ekstrapiramidal sisteme ait herhangi bir yan etkiyi (distoni, rijidite, hipoknezi/akinezi, tremor) yaşayan toplam 4 hasta tespit edildi. Bu hastaların 3 tanesi  $\omega$ -3 y.a. kullanan, 1 tanesi ise  $\omega$ -3 y.a.kullanmayan gruptandı

Gruplar arasında yan etki görülme sıklığı açısından herhangi bir vizitte fark saptanmadı. Gözlenen yan etkiler, hastanın günlük performansını hafif derecede etkileyen yan etkilerdi. Grupların hiçbirinde yan etki nedeniyle çalışmadan ayrılan hasta olmadı

### **III.3. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları**

#### **III.3.1 Fizik Muayene**

Çalışma boyunca hastaların fizik muayeneleri ve EKG'lerinde değişiklik olmadı. Hastaların ayakta ve yatar durumdaki kan basınçları, bel ve kalça çevreleri ile kiloları her vizitte ölçüldü. Bu ölçümlerde başlangıçta gruplar arasında fark yoktu. Çalışmanın başlangıcında ve son haftasındaki ayakta ve yatar durumda sistolik ve diastolik kan basınçları, bel ve kalça çevresi ve kilo değişimleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Vizitlere göre gruplar karşılaştırıldığında sadece remisyon vizitinde yatar durumda ölçülen sistolik kan basıncı başlangıca göre daha düşük bulundu ( $p=0,023$ ). Her iki gruptaki hastaların çalışmanın sonunda kilo alma eğiliminde olduğu, başlangıca göre 4 haftadaki ölçümlerde  $\omega$ -3 y.a. kullanan gruptaki hastaların istatistiksel olarak daha fazla kilo aldığı ( $\omega$ -3 y.a kullanan grupta ortalama 4kg, diğer grupta ortalama 2 kg) fakat çalışmanın sonunda bu değişimin gruplar arasında eşitlendiği saptandı.

#### **III.3.2. Oksidatif stres ve Antioksidan Sistem Bulguları**

Oksidatif stres ve antioksidan sisteme ait tetkikler için çalışmanın başlangıcında, 14, 28, 42, 56. günlerde ve remisyon sağlandığı günde kan örnekleri alındı. Her iki grubun antioksidan sistem (TAK, GPx, SOD, AE, PON) Tablo 7'de ve oksidatif stres (p-MDA, b-MDA, d-MDA, r-MDA) değerlerinin başlangıç ölçümleri Tablo 8'de gösterilmiştir. Gruplar arasında bu parametrelerin çalışmanın başlangıç ölçümlerinde ortalama değerleri arasında fark yoktu.

Çalışma boyunca antioksidan sisteme ait parametrelerden TAK, GPx, AE ve PON değerleri, başlangıca göre vizitler karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık göstermezken, SOD değerleri sadece 2. vizitte  $\omega$ -3 y.a.kullanan grupta daha yüksek bulundu. ( $p= 0,016$ ) Antioksidan sistem parametrelerin ortalama değerlerinin vizitlere göre grupların karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir

**Tablo 6.** Çalışmanın başlangıç ve son noktasında fizik muayene bulguları

	0	V8	P
YDSKB			
Grup I	122,31±13,01	117,22±13,49	AD
Grup II	115,00±9,75	118,33±12,25	
YDDKB			
Grup I	77,69±5,99	75,56±8,82	AD
Grup II	74,55±11,28	74,44±7,26	
ASKB			
Grup I	117,31±13,48	119,44±13,33	AD
Grup II	116,36±11,20	119,44±12,61	
ADKB			
Grup I	74,61±9,67	77,22±12,01	AD
Grup II	76,36±11,20	78,89±7,81	
Bel			
Grup I	90,23±14,34	97,88±10,47	AD
Grup II	89,55±14,98	96,22±16,10	
Kalça			
Grup I	106,23±9,09	111,33±10,14	AD
Grup II	102,00±9,07	107,78±7,12	
Kilo			
Grup I	75,58±16,57	81,61±17,03	AD
Grup II	71,91±15,61	78,78±18,88	

Grup I:  $\omega$ -3 kullanmayan, Grup II:  $\omega$ -3 kullanan, 0: çalışmanın ilk günü, V8: Son ziyaret, R: Remisyon viziti, AD: Anlamli değil, YDSKB: Yatar durumda sistolik kan basinci (mm/Hg), YDDKB: Yatar durumda diyastolik kan basinci (mm/Hg), ASKB: Ayakta sistolik kan basinci (mm/Hg), ADKB: Ayakta diyastolik kan basinci (mm/Hg) Bel: Bel çevresi (cm), Kalça: Kalça çevresi (cm), Kilo: (kg)

**Tablo 7.** Antioksidan sistem, başlangıç ölçümleri

	TAK	SOD	GPx	AE	PON
Grup I	1,61±0,18	911,10±283,08	15,72±9,91	72,25±20,88	122,15±63,76
Grup II	1,49±0,15	784,65±172,62	13,86±7,53	79,52±25,16	125,42±74,81
p	AD	AD	AD	AD	AD

Grup I:  $\omega$ -3 kullanmayan, Grup II:  $\omega$ -3 kullanan, GPx: Glutasyon peroksidaz SOD: Süperoksid dismutaz, PON: Paraoksanaz, AE: arilesteraz, TAK: total antioksidan kapasite AD: Anlamli değil ( $p \geq 0,05$ )

**Tablo 8.** Oksidatif stres, başlangıç ölçümleri

	p-MDA	b-MDA	r-MDA	d-MDA
Grup I	0,97±0,46	8,09±3,35	60,29±31,86	29,71±15,56
Grup II	0,76±0,41	7,14±1,07	63,93±30,21	37,45±28,53
p	AD	AD	AD	AD

Grup I: ω-3 kullanmayan, Grup II: ω-3 kullanan, MDA: Malondialdehid (p: plazma, r: eritrosit, d:delta, b: bazal) AD: Anlamlı değil (p≥0,05)

**Tablo 9.** Antioksidan sistem, grupların vizitlere göre karşılaştırılması

	Grup	Vizit 2	Vizit 4	Vizit 6	Vizit 8	Remisyon Viziti
TAK	I	1,5 7±1,16	1,54 ±0,11	1,66 ±0,41	1,59 ±0,20	1,54 ±0,23
	II	1,46 ±0,16	1,55 ±0,20	1,58 ±0,10	1,46 ±0,13	1,66 ±0,60
p		AD	AD	AD	AD	AD
SOD	I	733,63 ±311,25	1099,09 ±401,55	755,52 ±265,29	826,44 ±102,75	1008,74 ±599,86
	II	960,38 ±183,32	757,17 ±273,21	884,80 ±410,69	758,88 ±118,78	581,47 ±345,69
p		*a	AD	AD	AD	AD
GPx	I	15,63 ±7,05	12,33 ±7,16	15,06 ±9,09	18,65 ±10,98	16,58 ±10,04
	II	15,78 ±10,61	15,06 ±10,67	16,98 ±7,35	21,46 ±14,13	16,65 ±8,31
p		AD	AD	AD	AD	AD
AE	I	63,21 ±10,44	67,09 ±17,67	61,47 ±10,92	66,63 ±16,47	84,90 ±56,70
	II	81,31 ±24,19	75,21 ±17,23	91,18 ±27,82	77,64 ±25,10	73,66 ±23,07
p		AD	AD	AD	AD	AD
PON	I	99,68 ±37,27	87,97 ±15,05	102,28 ±30,86	95,55 ±38,49	93,85 ±39,67
	II	126,16 ±54,84	132,45 ±61,17	127,34 ±28,88	105,76 ±31,99	122,06 ±64,78
p		AD	AD	AD	AD	AD

Grup I: ω-3 kullanmayan, Grup II: ω-3 kullanan, GPx: Glutasyon peroksidaz SOD: Süperoksit dismutaz, PON: Paraoksanaz, AE:arilesteraz AD: Anlamlı değil (p≥0,05)

Oksidatif stres parametrelerinin vizitlere göre karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir. Çalışma süresince oksidatif stres parametrelerinden b-MDA, d-MDA, değerlerinde gruplar arasında farklılık bulunmadı. p-MDA değerlerinde başlangıca göre 4. vizitte ve remisyon vizitinde  $\omega$ -3 y.a. kullanan grupta,  $\omega$ -3 y.a. kullanmayan gruptan daha yüksek bulundu. (Sırasıyla,  $p=0,010$  ve  $0,029$ ) r-MDA düzeyi ise sadece remisyon vizitinde  $\omega$ -3 y.a. kullanmayan grupta kullanan gruba göre daha yüksek bulundu. ( $p=0,015$ )

**Tablo 10.** Oksidatif stres, grupların vizitlere göre karşılaştırılması

	Grup	Vizit 2	Vizit 4	Vizit 6	Vizit 8	Remisyon Viziti
p-MDA	I	0,87 ±0,38	0,72 ±0,25	0,99 ±0,40	0,83 ±0,30	0,74 ±0,21
	II	0,93 ±0,57	1,05 ±0,63	1,03 ±1,20	0,56 ±0,17	1,00 ±0,21
p		AD	*a	AD	AD	*a
b-MDA	I	7,40 ±1,76	7,23 ±1,00	8,03 ±2,70	7,42 ±0,93	7,20 ±1,58
	II	8,13 ±1,90	7,55 ±2,20	6,89 ±1,18	7,53 ±1,43	7,86 ±3,09
p		AD	AD	AD	AD	AD
r-MDA	I	78,73 ±30,87	73,22 ±24,41	55,70 ±25,25	46,35 ±6,78	75,85 ±26,28
	II	54,47 ±16,88	48,82 ±17,83	46,92 ±30,70	57,30 ±31,08	50,71 ±21,56
p		AD	AD	AD	AD	*a
d-MDA	I	35,38 ±18,45	42,01 ±24,54	32,15 ±15,95	39,21 ±18,10	39,00 ±23,61
	II	45,12 ±19,47	48,07 ±30,03	34,21 ±17,17	49,42 ±12,45	42,67 ±22,51
p		AD	AD	AD	AD	AD

Grup I:  $\omega$ -3 y.a. kullanmayan, Grup II:  $\omega$ -3 y.a. kullanan, MDA: Malondialdehid (p: plazma, r: eritrosit, d: delta, b: bazal) AD: Anlamlı değil ( $p \geq 0,05$ )

## IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın sonunda,  $\omega$ -3 y.a. eklenen grup ile eklenmeyen grup arasında remisyon oranları, remisyona ulaşma süreleri ve diğer klinik ölçekler açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Oksidatif stres parametrelerinden p-MDA değerleri, başlangıca göre 4. vizitte ve remisyon vizitinde  $\omega$ -3 y.a. kullanan grupta,  $\omega$ -3 y.a. kullanmayan gruptan daha yüksek bulundu (Sırasıyla,  $p=0,010$  ve  $0,029$ ). r-MDA düzeyi ise sadece remisyon vizitinde  $\omega$ -3 kullanmayan grupta, kullanan gruba göre daha düşük bulundu ( $p=0,015$ ). Antioksidan sistem parametrelerinden sadece SOD aktivitesi 2. vizitte  $\omega$ -3 y.a. kullanan grupta daha yüksek bulundu ( $p= 0,016$ ). Sonuç olarak, her iki grupta oksidatif stres ve antioksidan sistem parametreleri açısından, bu çalışmada kullanılan yöntemler ile başlangıçta ve son noktada herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir.

### IV.1. Klinik Düzelmeye Omega-3 Yağ Asitleri

Bu çalışmada hastalığın şiddetini (YMRS, BARS, CGI-SI) ve düzelmeye düzeyini (CGI-GI) ölçen tüm ölçekler açısından, iki grup arasında fark bulunmadı. Bu veriler doğrultusunda,  $\omega$ -3 y.a.'nin tedaviye eklenmesinin klinik düzelmeye açısından fark yaratmadığı iddia edilebilir. Chiu ve ark. (78), manik atak sırasında poliunsatüre yağ asitlerinin eksikliğini gösteren çalışmalarından (13) iki yıl sonra, manik atakta olan homojen bir hasta grubunda  $\omega$ -3 y.a.'nin klinik etkililiğini araştırmışlardır. Toplam hasta sayısı 14 olan bu çalışmada, sodyum valprota  $\omega$ -3 y.a. (440mg/gün EPA+240 mg/gün DHA) eklenen grup ile eklenmeyen grup arasında, klinik düzelmeye açısından farklılık bulunamamıştır. Bu çalışma, sonucu bizim çalışmamızla uyumlu ve benzer şekilde planlanmış tek çalışmadır. Bipolar-I bozukluğu olan 12 kadın hastanın tedavilerine 4 hafta süreyle  $\omega$ -3 eklenmesinin beyin T2 relaksasyon zamanını kontrol grubuyla karşılaştıran çalışmada,  $\omega$ -3 y.a. kullanan ve kullanmayan grupta YMRS ve HAM-D puanlarında anlamlı değişiklik saptanamamıştır. Sonuçlar bu açıdan elde ettiğimiz verilerle uyumlu

görünse de, hastaların BB'un farklı dönemlerinde olması ve aldıkları tedavilerin değişkenliği nedeniyle bizim çalışmamızdan ayrılmaktadır (79). Montgomery (80) bizim sonucumuzu destekleyen derlemesinde, tedaviye eklenen  $\omega$ -3 yağ asitlerinin depresyonda faydalı olduğunu ancak manide etkisiz bulunduğunu belirtmiştir.

Stoll ve ark. (26),  $\omega$ -3 yağ asitlerinin bipolar bozukluk tedavisindeki etkililiğini ilk araştıran kişilerdir. Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuç, Stoll ve ark.'nın çalışmalarının sonuçları ile uyumsuzdur. Stoll ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, 30 hastanın 15'inin tedavisine 4 ay süreyle  $\omega$ -3 y.a. eklenirken, diğer 15 hastanın tedavisine plaseboya eklenmiştir.  $\omega$ -3 eklenen grubun HAM-D, YMRS ve CGI puanlarında anlamlı düzelme saptanmış ve remisyonda kalma süresinin plasebo grubuna göre daha uzun olması, bu uygulamanın hem manik hem de depresif ataktan koruyucu olabileceğine işaret ettiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışma, hastaların BB'un farklı dönemlerinde olması, değişik medikal tedaviler alıyor olması ve hastalık şiddetinin homojen olmaması gibi nedenlerle metodolojik açıdan eleştiriye açık olsa da, bipolar bozuklukta  $\omega$ -3'ün etkisini araştıran ilk plasebo kontrollü klinik çalışma olması açısından önemlidir. Bipolar bozukluğu olan hastaların süregelen tedavilerine  $\omega$ -3 y.a. eklenmesiyle (n=37) ortalama YMRS total puanında (ortalama başlangıç puanı 10,71 bitişte 4,85,  $p \leq 0,001$ ) azalma olduğunu gösteren bir diğer çalışmada ise hastaların hiçbiri mani döneminde değildir. YMRS total puanındaki azalma YMRS'de irritabiliteyi değerlendiren maddedeki değişime bağlı bulunmuştur (32). Manik, hipomanik ya da miks atakta olan (YMRS puanı  $\geq 15$ ) 6-17 yaş arası, 20 BB hastasında, (%70'i erkek)  $\omega$ -3 y.a. monoterapisinin (Ortalama  $2602,1 \pm 1013,5$  mg DHA+EPA) etkisini 8 hafta süreyle araştıran çalışmanın sonunda (34), YMRS puanında %50 azalma sağlanan hasta oranı %35 olarak tespit edilmiş ve bu sonuç, ılımlı cevap olarak değerlendirilmiştir. Bu açıdan çalışmamızdan farklı sonuçlanmış görünse de, son noktada ötimiye (YMRS  $\leq 10$ ) ulaşma oranının %10 olarak saptanması ve 2gr/gün dozunun altında kullanan çocukların manik belirtilerinde değişiklik olmaması çalışmamızla uyumlu olabilecek dikkate değer sonuçlardır. Yine de bu çalışma, çocuk hasta grubunda



hastalığın seyri daha farklı olması, çalışmaya katılan çocukların bir kısmında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi komorbid tanılarının bulunması ve  $\omega$ -3 yağ asitlerinin esnek dozda kullanılması gibi nedenlerle bizim çalışmamızdan ayrılmaktadır. Bu çalışmada plasebo veya aktif kontrol grubunun olmayışı,  $\omega$ -3 yağ asitlerinin manik atakta etkili olup olmadığının ortaya konulması açısından bir dezavantajdır. Bu çalışma  $\omega$ -3 y.a.'nin çocuk manik hastalarda monoterapi olarak kullanıldığı tek çalışmadır.

Bizim çalışmamızda sadece olanzapinle tedavi edilen grupta çalışma süresince depresif atak görülmezken, tedavilerine  $\omega$ -3 eklenen grupta 1 hasta depresyon saptandığı için 6. haftada çalışma dışı bırakılmıştır.  $\omega$ -3 y.a.'nin unipolar depresyon ve bipolar bozukluk depresif atağında etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (33, 81). Bipolar bozukluk ve major depresif bozukluklu hastaları kapsayan 2007 yılına ait bir metaanalizin sonuçlarına göre;  $\omega$ -3 y.a.'nin belirgin antidepresan etkisi olduğu gösterilmiştir. Benzer hasta grubunu içeren 12 çalışmanın derlemesinde ise,  $\omega$ -3 y.a.'nin antidepresan etkisi daha az bulunmuştur. Her iki yayının farklı sonuçları, her iki yayında da belirtildiği gibi çalışmalarda heterojeniteye bağlı olabilir (82). Unipolar ve bipolar depresyonda  $\omega$ -3'ün etkili olup olmadığını araştıran çalışmaların sayısı, bipolar bozukluk manik atak ile ilgili klinik araştırmaların sayısına oranla daha fazladır. Manik atakta  $\omega$ -3'ün etkililiğini araştıran çalışmaların azlığı ve heterojen hasta grubu içermesi nedeniyle de elde ettiğimiz verinin diğer çalışmalarla karşılaştırılması güçtür.

#### **IV.2. Remisyona Ulaşma Zamanı ve Remisyon Oranları**

Çalışmamızda  $\omega$ -3 y.a. kullanan grupta 3, kullanmayan grupta ise 1 hastada remisyon sağlanamadı. Her iki grupta da ortalama 2. haftada yanıt alınmıştı. Tedavisine  $\omega$ -3 y.a. eklenmeyen grupta ortalama remisyona ulaşma süresi  $29,36 \pm 15,06$  gün, eklenen grupta ise  $25,44 \pm 5,81$  gün olarak bulundu ( $p=0,603$ ). Remisyona ulaşma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmasa da,  $\omega$ -3 y.a. kullanan grupta süre daha kısa bulundu. Bu

sonuç, denek sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanabilir, dolayısıyla konunun daha fazla hastanın katıldığı çalışmalarla araştırılması uygun olur.

Chiu ve ark. (78), 4 hafta süren çalışmalarının son noktasında, valproat ve  $\omega$ -3 y.a. kullanan grubun ortalama YMRS puanını 15, valproat ve plasebo alan grupta ise 7 olarak saptamış ve YMRS puanlarındaki düşüş açısından gruplar arasında farklılık bulmamışlardır. Remisyona ulaşma süresi; bizim çalışmamızdaki remisyon ölçütleri ile değerlendirildiğinde, sadece valproat kullanan grubun remisyona ulaşma süresi bizim çalışmamızla uyumludur. Stoll ve ark. (26), BB'un farklı dönemlerindeki hastalardan oluşan çalışmalarında, 4 ay boyunca süregelen tedavilere  $\omega$ -3 eklenmesinin, remisyonda kalış süresi açısından plasebodan üstün olduğunu belirtmiş ancak remisyona ulaşma süreleri hakkında bilgi vermemişlerdir. Wozniak (34), 8 hafta süren ve manik atak tedavisinde  $\omega$ -3 y.a.'ni monoterapi olarak kullandığı çalışmasının son noktasında, ortalama YMRS puanını  $19.1 \pm 2.6$  olarak bulmuştur. Bu sonuç, bizim remisyon ölçütümüzdeki YMRS puanından oldukça yüksektir. Dolayısıyla 8 hafta boyunca remisyona ulaşılmadığından bahsedilebilir.

Manik atak belirtilerinde (özellikle kendisine ve başkasına zarar verici riskli davranışlar) yeterli kontrol sağlanamadığı için çalışmamızdan dışlanma oranı  $\omega$ -3 kullanan grupta (%27.27) kullanmayan gruba göre (%7.69) daha yüksek bulundu. Bu sonuç, hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızdan elde edilen remisyon oranları, bipolar bozukluk manik atakta  $\omega$ -3 y.a.'nin etkisini araştıran çalışmaların heterojen hasta gruplarıyla yapılmış olması nedeniyle literatür verisiyle karşılaştırılamamıştır.

Atipik antipsikotiklerin manik atak tedavisindeki remisyon oranı %54 olarak saptanmıştır (83). Bizim çalışmamızda ise  $\omega$ -3 y. a. kullanan grupta remisyon oranı %72.72, sadece olanzapin kullanan grupta ise %92.31 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada genel olarak diğer çalışmalardan daha yüksek sonuçlar elde edilmesi örneklem küçüklüğü ve olanzapin dozunun diğer çalışmalara oranla daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Tohen ve ark.'nın

yaptığı (64) manik atakta olanzapinin etkililiğini 3 hafta süreyle araştıran plasebo kontrollü çalışmada, olanzapinle tedavi edilen grupta etki yokluğu nedeniyle çalışmadan ayrılma oranı %28.6'dır. 4 hafta süren başka bir çalışmada ise bu oran %27 olarak bulunmuştur (84). Bizim çalışmamızda sadece olanzapin kullanan grupta bu oran %11'dir. Çalışmamıza katılan tüm hastalar gözönüne alındığında bu oran %16.6'ya yükselmektedir.

Olanzapin için ortalama remisyona ulaşma zamanı, remisyona ölçütlerine ve kullanılan doz aralığına göre değişmektedir. Olanzapinin manik atakta etkililiğini araştıran çalışmalarda, başlangıç dozu olarak 10 mg/gün kullanıldığında YMRS puanında istatistiksel olarak anlamlı düşüş 3. haftada, 15mg/gün kullanıldığında ise 1.haftada saptanmıştır (85). Başlangıç dozu yükseldikçe yanıtın daha erken ortaya çıktığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda başlangıç dozu 30 mg/gün'dü ve YMRS puanında istatistiksel olarak anlamlı düşüş 1 haftada elde edilmiştir. Remisyon süresi, bir çalışmada 14 gün (86), diğer çalışmada ise 34 günle haloperidolle benzer bulunurken (87), duygu durumu düzenleyicisi ile birlikte kullanıldığı çalışmada ortalama 18 gündür (88).

Remisyon oranları ve remisyona ulaşma süreleri, kullanılan olanzapin dozuyla ilişkili olduğu gibi, tedaviye eklenen  $\omega$ -3 y.a.'nin dozuyla da ilişkili olabilir.  $\omega$ -3 y.a.'nin etkili dozunu araştırmak amacıyla, farklı dozlarla yapılmış çalışmalarda; Horrobin ve ark. (89), unipolar depresyon hastalarında optimal dozun 1 gr/gün, Peet ve ark. (90), şizofreni hastalarında 2 gr/gün ve Frangou ve ark. (81), bipolar bozukluk depresif atakta 1 gr/gün dozlarının etkili olduğunu göstermişlerdir. Stoll ve ark.'nın (26), çalışmalarında ortalama 9.6 gr/gün, kullanılmıştır. Hirashima ve ark. (79), beyin T2 relaksasyon zamanlarındaki değişimi dozla ilişkili bulmuşlardır. Wozniak (34), 2 gr/gün'den daha düşük kullanıldığında mani belirtilerinde düzelme olmadığını belirtmiştir. Kısacası  $\omega$ -3 y.a.'nin psikiyatrik hastalıklarda hangi dozda kullanılması gerektiği konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Etik endişelerimizden dolayı FDA'nın onay verdiği en yüksek dozu kullandığımız çalışmamızda, tedavilerine 1 gr/gün  $\omega$ -3 y.a. eklenen grup ile eklenmeyen

grup arasında remisyon oranları ve remisyona ulaşma süreleri açısından fark bulunmamıştır.

### **IV.3. Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem**

Reaktif oksijen ürünlerinin nörolojik ve psikiyatrik birçok hastalığın patogenezinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Serbest oksijen ürünlerinin aşırı üretimi, fosfolipid destrüksiyonu ve hücre ölümüne yol açan hücre zar akışkanlığında azalmaya neden olur (49). Depresyon ile oksidatif stres ve antioksidan sistem arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, depresif hastalarda eritrosit hücre zarında  $\omega$ -3 yağ asit düzeylerinin azaldığı ve oksidatif hasarın kanıtları gösterilmiştir (18).

Bipolar bozuklukta çalışmamızla karşılaştırılabilir, geniş ve kapsamlı araştırmalar bulunmamaktadır. Yapılan çalışmaların çoğu kesitseldir ve (35, 44, 45, 47, 49, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 91, 92) birçok karıştırıcı ve kısıtlayıcı metodolojik hatalar içermektedir. Manik ataktaki hastaları ayrı bir grup olarak değerlendiren çalışmalardan (57, 59, 61, 91) ilkinde, TBARS düzeyi ve SOD aktivitesi artmış, KAT aktivitesi azalmış, GPx aktivitesinde ise değişmemiş olarak bulunmuştur (61). Başka bir çalışmada (57), tedavi öncesinde SOD aktivitesinin düşük olduğu ve 1 aylık tedaviden sonra kısmen artmış olsa da düşük düzeylerde kalmaya devam ettiği gösterilmiştir. Diğer çalışmada ise (91), hastalar ilk 6 ay boyunca lityum ve olanzapin, 2. altı ayda sadece lityumla tedavi edilmişlerdir. Bu çalışmada nötrofil SOD ve KAT aktivitesinde değişiklik bulunmazken, lenfosit SOD aktivitesi ilk 6 ayda düşük, ikinci 6 ayda yüksek bulunmuştur. SOD bulgularının tersine KAT aktivitesi ise ilk 6 ayda yüksek, ikinci 6 ayda düşük bulunmuştur. TBARS düzeyinin her iki dönemde de düşük olduğu gösterilmiştir. Machado-Vieira ve ark.'nın (59) çalışmalarında, tedavi almayan veya lityumla tedavi edilen manik hastalar sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, TBARS-MDA, SOD ve KAT seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuş, lityumla tedavi edilen grupta TBARS-MDA, SOD seviyeleri tedavi edilmeyen gruba göre düşük saptanmış ve bu da lityumun oksidatif parametrelerde muhtemel düzeltici etkisi olduğunu düşündürmüştür.

Bu çalışmada, oksidatif stres ve antioksidan sistem parametrelerinde başlangıç noktasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışma süresince oksidatif stres parametrelerinden b-MDA ve d-MDA düzeylerinde gruplar arasında farklılık bulunmadı ancak p-MDA değerleri, başlangıca göre 4. vizitte ve remisyon vizitinde  $\omega$ -3 kullanan grupta, kullanmayan gruptan daha yüksek bulundu (Sırasıyla,  $p=0,010$  ve  $0,029$ ). r-MDA düzeyi ise sadece remisyon vizitinde  $\omega$ -3 kullanmayan grupta, kullanan gruba göre daha düşük bulundu ( $p=0,015$ ). Çalışma boyunca antioksidan sisteme ait parametrelerden TAK, GPx, AE ve PON aktiviteleri başlangıca göre vizitler karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık göstermezken, SOD aktivitesi 2. vizitte  $\omega$ -3 y.a. kullanan grupta daha yüksek bulundu ( $p= 0,016$ ). Sonuç olarak, her iki grupta oksidatif stres ve antioksidan sistem parametreleri açısından, bu çalışmada kullanılan yöntemler ile başlangıçta ve son noktada herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak remisyon dönemine denk gelen ölçümlerde oksidatif stres ve antioksidan sistemler ile ilgili mevcut literatür bilgisi kullanılarak açıklanması zor olan değişimler saptanmıştır. Savaş ve ark. (92), hastalığın moleküler seviyede oksidatif stresle devam etmekte olduğunu ve buna bağlı olarak ötimik BB hastalarında oksidatif stres parametrelerinin yüksek olabileceğini iddia etmişlerdir. Bizim çalışmamız manik atak dönemindeki hastaları içerdiğinden bulgularımızın Savaş ve ark.'nın verileriyle karşılaştırılması söz konusu değildir.

#### **IV.4. Yan etkiler**

Gözlenen yan etkiler vizitelere göre karşılaştırıldığında, yan etki görülme sıklığı açısından gruplar arasında herhangi bir vizitte fark saptanmadı. Gözlenen yan etkiler, hastanın günlük performansını hafif derecede etkileyen yan etkilerdi. Grupların hiçbirinde yan etki nedeniyle çalışmadan ayrılan hasta olmadı.

Bizim çalışmamızda her iki gruptaki hastaların çalışmanın sonunda kilo alma eğiliminde olduğu, başlangıca göre 4. haftadaki ölçümlerde  $\omega$ -3 y.a. kullanan gruptaki hastaların istatistiksel olarak daha fazla kilo aldığı ( $\omega$ -3 y.a kullanan

grupta ortalama 4 kg, diğ er grupta ortalama 2 kg) fakat çalışmanın sonunda bu değişimin gruplar arasında eşitlendiği (ortalama 7 ve 6 kg) saptandı.  $\omega$ -3 y.a'lerinin monoterapi olarak kullanıldığı çalışmada (59) 8 haftada alınan kilo ortalama 0.8 kg'dır. Tohen'in (53) sadece manik hastaların tedavisinde olanzapin kullandığı 3 hafta süren çalışmasında kilo artışı, ortalama 1,65 kg, 4 hafta süren çalışmasında (78) ortalama 2.1 kg ve 6 hafta süren çalışmasında (77) ise ortalama 3.08 kg olarak bulunmuştur. Süresi 47 hafta olan bir diğ er çalışmada (93) ise ortalama kilo alımı 6.64 kg'dır. Bu çalışmalarda kullanılan dozlar 20 mg/gün'den azdır ve süre artışıyla kilo alımı arasındaki doğru orantı dikkate alındığında, 8 hafta süren çalışmamızın sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir.  $\omega$ -3 yağ asitlerinin kardiyak hastalıklara karşı koruyucu etkilerinin bulunduğu ve koroner kalp hastalıkları risk faktörlerine  $\omega$ -3 y.a. indeksinin de eklenmesi gerektiği iddia edilmektedir (94). Bir kısım antipsikotikler ve antidepresanların kullanımı ile artmış diyabet riski, dolayısıyla kalp hastalıklarının riskinin artışı sözkonusu olduğundan (95), tedaviye  $\omega$ -3 y.a eklenmesinin bu anlamda koruyucu rolü olup olmadığı sonraki çalışmalarda araştırma konusu olabilir.

Ekstrapiramidal sisteme (EPS) ait bir yan etkiyi (distoni, rijidite, hipoknezi/ akinezi, tremor) yaşayan toplam 4 hasta tespit edildi. Bu hastaların 3 tanesi  $\omega$ -3 y.a. kullanan, 1 tanesi ise kullanmayan gruptandı. Antipsikotik tedaviye eklenen  $\omega$ -3 y.a'nin EPS'e ait yan etkileri azalttığına dair çalışmalar bulunsa da (96, 97), bunun tersini gösteren (98) çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmada  $\omega$ -3 y.a'nin EPS'e ait yan etkiler açısından olumlu etkisi bulunmadı.

$\omega$ -3 y.a. için en sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal sisteme ait olanlardır (9, 26, 34). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak, gastrointestinal sisteme ait yan etkilere  $\omega$ -3 kullanmayan grupta hiç rastlanmazken, kullanan grupta gastrointestinal sisteme ait yan etki oranı % 4.1 olarak saptandı.  $\omega$ -3 y.a. kullanan grupta sırasıyla en sık görülen yan etkiler ağız kuruluğu, sedasyon ve konsantrasyon bozukluğu idi.  $\omega$ -3 y.a. kullanmayan grupta ise bu sıralama sedasyon, konsantrasyon güçlüğü ve hafıza sorunları olarak

tespit edildi. En sık gözlenen yan etkiler açısından bu çalışmaya ait bulgular, olanzapin ile yapılmış diğer çalışmaların sonuçları (64, 84, 88, 87, 86, 93) ile uyumludur. Bu çalışmada sık görülen yan etkilerin her iki grupta da olanzapinle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Değişik çalışmalarda, psikiyatrik hastalıklarda  $\omega$ -3 yağ asitlerinin düzeyleri araştırılmıştır ve genel kanı azaldığı yönündedir. Artmış oksidatif stres nedeniyle hücre zarlarındaki fosfolipidlerinin hasar gördüğü öne sürülmüştür (18). Herhangi bir psikiyatrik hastalıkta, ek tedavi olarak  $\omega$ -3 yağ asidi verilerek oksidatif stres-antioksidan sistem değişikliklerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bipolar bozukluk manik atak hastalarında,  $\omega$ -3 yağ asitlerini tedaviye ekleyerek, oksidatif stresin hücre zarı üzerindeki etkisinin azaltılması ve bunun da klinik ölçümlere yansımalarını değerlendirmek amacıyla planladığımız bu çalışmada, remisyona ulaşma süresinde, etki ve yan etki ölçeklerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı. Majör depresif bozukluk ile ilgili araştırmaların (18, 49-51) sonucunda oksidatif stres ve antioksidan sistem parametrelerinde bozukluk olduğu ve  $\omega$ -3 prepatlarının ek tedavi olarak kullanılmasının yararlı sonuçlar doğurduğu tespit edilmiştir. Buna rağmen, özellikle BB'un temel belirleyicisi olan mani dönemlerinde tedaviye  $\omega$ -3 y.a. eklenmesi ile gerek oksidatif stres parametreleri gerek etki ve yan etki yönünden avantajlı değişikliklerin elde edilememesi, oksidatif stres ile ilgili sistemlerdeki sorunun BB manik atak dönemlerinde depresyona benzer şekilde yaşanmadığı ve oksidatif stresle ilgili temel mekanizmalar ile tedavi yaklaşımları açısından unipolar depresyon ve BB'un paralel özellikler göstermediği şeklinde değerlendirilebilir. Bizim sonuçlarımız bu düşünceyi destekler niteliktedir. Diğer çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmesi, bizim çalışmamızda sık ölçümler yapılarak değişimi daha iyi dökümanete etme şansının yakalanmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu özellik aynı zamanda örneklemin küçük olması nedeniyle bağımsız nedenlerle oluşabilecek tesadüfi bir değişimin tespit edilmesine yol açan bir dezavantaj da olabilir. Bu sonuçlar, çalışma verilerinin daha büyük

bir hasta örneklemeyle doğrulanması ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması gereği olduğunu göstermektedir.

Sadece manik atakta olan homojen bir hasta grubunda,  $\omega$ -3 yağ asitlerinin oksidatif stres ve antioksidan sistem parametrelerindeki olası etkilerini inceleyen ilk çalışma bizim çalışmamızdır. Bu çalışmanın başlıca kısıtlılığı hasta sayısının azlığıdır, bu da homojen bir hasta grubu oluşturabilme çabasından kaynaklanmaktadır. Diğer bir kısıtlılığı ise özellikle oksidatif stres ve antioksidan sistem sonuçlarının karşılaştırılabileceği sağlıklı kontrol grubunun olmayışıdır.  $\omega$ -3 y.a.'nin psikiyatrik hastalıklarda hangi dozda kullanılması gerektiği konusunda fikir birliği oluşmamışsa da,  $\omega$ -3 y.a.'nın, verilen dozda hücre zarında artıp artmadığını test edebilmek için tedaviye eklenmeden önce ve sonrasında hücre zarındaki oranlarının incelenmemiş olması da kısıtlılıklarımızdan biridir.

Bu çalışmada 8 hafta süreyle tedaviye eklenen  $\omega$ -3 y.a.'nin mani tedavisini güçlendirmede etkisini olup olmadığını araştırdık. İleriye dönük olarak BB'un uzun dönem tedavisinde  $\omega$ -3 y.a.'nin proflaktik etkisi araştırılabilir. Seçilmiş hastalarda (metabolik veya kardiyak nedenlerden dolayı antipsikotik dozu yükseltilemeyen, gebe veya emziren kadınlarda) kullanılmasının olası yararlarını araştıran çalışmalar yapılabilir.

Hasta örneklemin daha büyük olduğu, daha fazla hasta grubu ile  $\omega$ -3 y.a.'nin değişik dozlarının kullanılarak hücre zarındaki düzeylerinin de ölçüldüğü, sonuçların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.



## EKLER

### EK 1. ÇALIŞMAYA ALMA- DIŞLAMA KRİTERLERİ

	EVET	HAYIR
Hasta 18 - 65 yaş aralığında mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hastanın ek medikal hastalığı var mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hastanın tek tanısı DSM IV kriterlerine göre Bipolar Bozukluk- I Manik Atak mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hastanın gebelik ve/veya emzirme döneminde olmadığı kesinleştirildi mi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alkol ya da madde bağımlılığı dışlandı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epileptik nöbet ya da kafa travması hikayesi dışlandı mı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fiziksel muayene ve/veya laboratuvar testlerinde çalışmaya alınmasını engelleyecek ciddiyette anormal bir bulgu varlığı dışlandı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Son 3 hafta içinde antipsikotik kullanımı dışlandı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duygudurum düzenleyicisinin kan düzeyi koruyucu sınırın altında mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hastanın çalışma için incelenmeye alınmadan önce araştırmacı tarafından alınan yazılı bilgilendirilmiş onayı devam ediyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hastalıkta faz değişikliği dışlandı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çalışma akış şemasını göre kontroller sürüyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hastalık semptomlarını kontrol etmekte tedavinin yeterli olduğu düşünülüyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çalışma süresince ortaya çıkan yan etkiler, hastanın tolere edebileceği düzeyde miydi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bu sütunda herhangi bir işaret hastayı (başlangıçta veya çalışma süresi boyunca) çalışma dışı bırakır		

## EK 2. GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME METNİ

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: Bipolar Bozukluk Manik Atak Tedavisinde, Omega-3 Kullanımının Remisyona Ulaşma Süresi, Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkisi

GÖNÜLLÜNÜN ADI:

---

### 1. BU ÇALIŞMANIN İÇERİK VE AMACI

Bu çalışmada bipolar bozukluk manik atak tedavisinde balık yağından elde edilen bir ilaç olan Omega-3 yağ asitlerinin, iyileşme süreleri ve insan kanında bakılan çeşitli test (Oksidanlar, Antioksidanlar) değerleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

### 2. İZLENECEK OLAN YÖNTEMLERİN AÇIKLANMASI

#### A. DENEYSEL İŞLEMLER VE TEDAVİ

Bu çalışmaya, bipolar bozukluk manik atak tedavisi nedeniyle yatırılarak tedavi edilmesi planlanan ve olanzapin kullanması uygun olan hastalar alınacaktır. Çalışmamıza katılan hastalar 2 gruba ayrılacak, gruplardan birine olanzapin tedavisine ek olarak, başka fiziksel hastalıklarda destekleyici tedavi olarak kullanılan Omega-3, 8 hafta boyunca, günde 1 gr. olarak eklenecek, diğer gruba ise yalnızca olanzapin tedavisi verilecektir. Bu iki grup arasında iyileşme süreleri açısından fark olup olmadığı araştırılacaktır. Çalışma boyunca, her hastanın takibinde kullanılan çeşitli soru formlarına, laboratuvar testlerine ve tetkiklerine ek olarak hastalığınızdaki düzelmeyi, bazı kan değerlerinizdeki değişiklikleri (Oksidanlar, Antioksidanlar) ve oluşabilecek yan etkileri değerlendirebilmek için çeşitli sorular içeren formlar ve kan testleri uygulanacaktır. 8 hafta sürecek olan çalışmada 1. gün, 14.gün, 28. gün, 42. gün ve 56. günlerde toplam olarak yaklaşık olarak  $\frac{3}{4}$  su bardağı (145 cc) kadar kan alınacaktır.

## B. ÇALIŞMANIN TAHMİN EDİLEN SÜRESİ VE KATILMASI BEKLENEN GÖNÜLLÜ SAYISI

Çalışma 8 hafta sürecektir. Katılması beklenen gönüllü sayısı ise 40 olarak belirlenmiştir.

### 3. YUKARIDA AÇIKLANAN ÇALIŞMA ESNASINDA UYGULANACAK OLAN İŞLEM VE TEDAVİLERİN GÖNÜLLÜYE GETİREBİLECEĞİ EK RİSK VE RAHATSIZLIKLAR

Bu çalışmada uygulanacak olan işlemlerin size getirebileceği ek bir risk ve rahatsızlık bulunmamaktadır. Doğurgan çağında olan kadınlar, gebe kalma olasılıkları olmadığı takdirde çalışmaya katılabileceklerdir.

### 4. BU ÇALIŞMANIN GETİREBİLECEĞİ OLUMLU NOKTALAR

Çalışmada kullanılan ilaçla tedaviniz sağlanmış olacak ve çalışma sonuçları ile bu hastalığın tedavisine ek katkıda bulunup bulunmadığı incelenecektir.

### 5. KATILMA VE ÇIKMA

Çalışmaya katılmak sadece sizin gönüllülüğünüz esasına dayanır. Bir ceza ya da hakkınız olan yararların kaybı söz konusu olmaksızın katılmayı reddetmek veya araştırmaya katılmaya herhangi bir zamanda son vermek hakkına sahipsiniz. Çalışmanın yürütülmesi sırasında gerekli görüldüğü durumlarda sorumlu doktor tarafından çalışma dışı bırakılabilirsiniz. Çalışmayı bırakmanız veya çalışma dışı bırakılmanız durumunda, size gösterilen olağan tıbbi bakım ve özende hiçbir değişiklik olmayacaktır.

### 6. MASRAFLAR

Bu çalışmaya için yapılacak ek psikiyatrik muayene, laboratuvar tetkikleri ve doldurulacak soru formları ile ilgili olarak sizden herhangi bir

ücret talep edilmeyecek, tüm masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Ayrıca size bir ödeme yapılmayacaktır.

## 7. GİZLİLİK

Çalışmaya katıldığınızda kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kanuni zorunlulukların ortaya çıktığı durumlarda size ait kayıtlar yetkili kurum ve/veya kuruluşlar tarafından incelenebilir. Bu belgeyi imzalamakla böyle bir denetim için olur vermiş kabul edileceksiniz.

## BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Ben, (gönüllünün adı) ....., yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları açıklandı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım zaman tedavimi üstlenenlerin herhangi bir ters tutumu ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı:.....

İmzası:.....

Adresi(Varsa Telefon No, Faks No): .....

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin Veli veya Vasisinin

Adı-Soyadı:.....

İmzası:.....

Adresi:.....

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Araştıracının (Doktorun) Adı-Soyadı:

İmzası:.....

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş  
Görevlisinin Adı-Soyadı:.....

İmzası:.....

Görevi:.....

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

### EK 3. ÇALIŞMA AKIŞ ŞEMASI

	Tar- ma 0.gün	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4	Vizit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
Yazılı Onay	X								
Fizik Muayene ve vital bulgular	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EKG	X				X				X
Metabolik ve endokrin paramet- reler	X								
Rutin biyokimya	X								
Antioksi- dan sistem ve oksidatif stres paramet- releri	X		X		X		X		X
Etkinlik ve yan etki ölçekleri	X	X	X	X	X	X	X	X	X

#### EK 4. DEMOGRAFİK BİLGİLER

Hastanın Adı Soyadı:

Doğum Tarihi: / /

Cinsiyeti: E  K

Öğrenim Durumu (yıl):

Medeni Durumu:

Mesleği:

Ailesinde psikiyatrik hastalık: Yok

Var ise açıklayınız:

Ailesinde diyabet veya kardiyovasküler hastalık:

Yok

Var ise açıklayınız

Hasta alkol kullanıyor mu: E  H

Bırakmış (Bırakmış ise tarihi: / / )

Yanıt "Evet" ise bu bir kötüye kullanım veya bağımlılık mı: E  H

(Yanıt "Evet" ise hasta çalışmaya dahil edilemez)

Hasta sigara kullanıyor mu: E  H

Bırakmış (Bırakmış ise tarihi: / / )

Yanıt "evet" ise miktarı (adet/gün):

## EK 5. BİPOLAR BOZUKLUĞUN ÖYKÜSÜ ve FİZİK MUAYENE

İlk tanı konulduğu tarih:

Daha önce, şimdiki yatışı hariç kaç kez yatarak tedavi almış?

Şimdiye kadar kaç atak geçirmiş?

Manik:      Depresif:      Hipomanik:      Miks:

Sık döngülü tip mi?:

### FİZİK MUAYENE

Boy(cm):

Ağırlık (kg):

Vital Bulgular:      Ateş (°C):      Nabız/dk.:  
Kan Basıncı      SKB(mmHg)      DKB(mmHg)  
Yatar Durumda:      \_\_\_\_\_      \_\_\_\_\_  
(5 dk. Sonra)  
Ayakta:      \_\_\_\_\_      \_\_\_\_\_  
(2 dk. sonra)

Tam Klinik Muayene:

Aşağıdaki sistemlerde herhangi bir anormallik var mı?

Baş-Boyun	1. Var	0.Yok
CVS	1. Var	0.Yok
GIS	1. Var	0.Yok
GÜS	1. Var	0.Yok
Alt Solunum Yolları	1. Var	0.Yok
Lokomotor Sistem	1. Var	0.Yok
Endokrin bulgu	1. Var	0.Yok



## EK 6. YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Son 1 haftaya göre değerlendiriniz. 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (örneğin 2 mi 4 mü karar veremiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir.

### 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 kahkalar, 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 görüşmeciyeye 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) İrritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor
3. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan irritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık atakları
6. Görüşme sırasında sıklıkla irritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor
8. Düşmanca. İşbirliğine 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 olamayan 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 görünüş

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

## EK 7. HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

- 1. Depresif ruh hali**  
(Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)
0. Yok  
1. Yalnızca soruları cevaplarırken 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 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 ihbar veya itham eden sesler işitiyor ve/veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor
- 3. İntihar**
0. Yok  
1. Hayatı yaşamaya değer bulmuyor  
2. Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor ve benzer düşünceler besliyor  
3. İntiharı düşünüyor veya bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor  
4. İntihar girişiminde bulunmuş (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir)
- 4. Uykuya dalamamak**
0. Bu konuda zorluk çekmiyor  
1. Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi  
2. Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor
- 5. Gece yarısı uyanmak**
0. Herhangi bir sorunu yok  
1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi  
2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)
- 6. Sabah erken uyanmak**
0. Herhangi bir sorunu yok  
1. Sabah erken uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor  
2. Sabah erken uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor
- 7. Çalışma ve aktiviteler**
0. Herhangi bir sorunu yok  
1. Aktiviteleriyle, işiyle veya boş zamanlardaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor  
2. Aktivitelerine, işine veya boş zamanlardaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor veya başkaları onun kayırsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor)  
3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yataken 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 hiç bir aktivite göstermeyenlere veya servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir
- 8. Retardasyon**  
(Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon)
0. Düşünceleri ve konuşmaları normal  
1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor  
2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor  
3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor  
4. Tam stuporda

yeteneğinde  
bozulma

- 9. Ajitasyon**
0. Yok
  1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor
  2. Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor
- 10. Psişik anksiyete**
0. Herhangi bir sorun yok
  1. Subjektif gerilim ve iritabilite
  2. Küçük şeylere üzülüyor
  3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor
  4. Korkularının daha sorulmadan anlatıyor
- 11. Somatik anksiyete**
0. Yok
  1. Hafif
  2. İlimli
  3. Şiddetli
  4. Çok şiddetli
- Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar:  
*Gastrointestinal:* Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geçirme  
*Kardiyovasküler:* Palpitasyon, baş ağrısı  
*Solunumla İlgili:* Hiperventilasyon, iç çekme  
Sık idrara çıkma, terleme
- 12. Somatik semptomlar**
- Gastrointestinal
0. Yok
  1. İştahsız ancak personelin ısrarıyla yiyor
  2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barçırsakları veya gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor veya ilaca ihtiyaç duyuyor
- 13. Somatik semptomlar**
- Genel
0. Yok
  1. Ekstremitelerde, sırtında veya 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 konuların atakmış durumda
  3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor
  4. Hipokondriyaklık delüzyonları
- 16. Zayıflama**
- (A veya B yi doldurunuz)
- A. Tedavi Öncesi (Anamnez bulguları)**
0. Kilo kaybı yok
  1. Önceki hastalığına bağlı kilo kaybı
  2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı
- B. Psikiyatrist tarafından yapılan hastanın haftada bir tartıldığı kontrollerde**
0. Haftada 0.5 Kg'dan daha az zayıflama
  1. Haftada 0.5Kg'dan daha fazla zayıflama
- 17. Durumu hakkında görüşü**
0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde
  1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahatete ihtiyacı olduğuna bağlıyor
  2. Hasta olduğunu kabul etmiyor

## EK 8. KISA AJİTASYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ ve KLİNİK

### GLOBAL İZLENİMLER

#### KISA AJİTASYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1.	Uyanması zor ya da mümkün değil
2.	Uyku halinde, fiziksel ya da sözlü irtibata normal yanıt verir
3.	Uyuşuk, yatıştırıcı verilmiş gibi
4.	Sessiz / uyanık (normal aktivite düzeyi)
5.	Açık fiziksel / sözel aktivite işaretleri, komut / telkin ile sakinleşir
6.	Aşırı / sürekli aktif, tespite gerek yok
7.	Hiddetli, tespit uygulaması gerekli

#### KLİNİK GLOBAL İZLENİMLER

Tarih: / /

Hastalığın Şiddeti		Global İyileşme	
<b>Bu özel popülasyonla ilişkili kendi toplam klinik deneyiminizi dikkate alarak, hastanın <u>o sırada</u> ruhsal açıdan ne kadar hasta olduğunu değerlendirin.</b>		<b>Kendi yargınıza göre, toplam iyileşmenin tamamen ilaca bağlı olup olmadığını değerlendirin. <u>Hastanın durumunu projeye girdiği zamanki duruma göre değerlendirin.</u> Hasta ne kadar değişmiştir.</b>	
0	Değerlendirilemedi	0	Değerlendirilemedi
1	Normal, hasta değil	1	Çok fazla iyileşti
2	Ruhsal hastalık sınırda	2	Oldukça iyileşti
3	Hafif derecede hasta	3	Minimal iyileşme
4	Orta derecede hasta	4	Değişiklik yok
5	Belirgin derecede hasta	5	Minimal kötüleşme
6	Şiddetli derecede hasta	6	Oldukça kötüleşti
7	En ağır şiddette hasta	7	Çok fazla kötüleşti

## EK 9. UKU YAN ETKİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

LÜTFEN OKUNACAK ŞEKİLDE DOLDURUNUZ SİYAH TÜKENMEZ KALEM KULLANINIZ TÛM SORULARI YANITLAYINIZ										
Hastanın Cinsiyeti: E K		Değerlendirme Tarihi: Gün Ay Yıl				Saat: Sa Dk				
HER MADDE İÇİN İLGİLİ KUTUYU İŞARETLEYİNİZ (DERECE VE NEDENSEL İLİŞKİ)										
Yan Etki Kategorisi	Semptom	DY *	Son 07 gündeki şiddet					Nedensele ilişki **		
			9	0	1	2	3	M.D.	Müm.	Muh.
Psikişik	1.1	Konsantrasyon Zorlukları								
	1.2	Asteni / Bitkinlik / Daha Kolay Yorulma								
	1.3	Uykululuk / Sedasyon								
	1.4	Hafıza Sorunları								
	1.5	Depresyon								
	1.6	Gerilim / İç Huzursuzluğu								
	1.7	Artmış Uyku Süresi								
	1.8	Azalmış Uyku Süresi								
	1.9	Artmış Rüya Aktivitesi								
	1.10	Duygusal Umursamazlık								
Nörolojik	2.1	Distoni								
	2.2	Rijidite								
	2.3	Hipokinezi / Akinezi								
	2.4	Hiperkinazi								
	2.5	Tremor								
	2.6	Akatizi								
	2.7	Epileptik Nöbetler								
	2.8	Parestizi								
Otonomik	3.1	Görme Netliği Problemleri								
	3.2	Tükürük Salgılamada Artış								
	3.3	Tükürük Salgılamada Azalma								
	3.4	Bulantı / Kusma								
	3.5	İshal								
	3.6	Kabızlık								
	3.7	İdrar Yapmada Problemler								
	3.8	Poliüri / Polidipsi								
	3.9	Ortostatik Başdönmesi								
	3.10	Palpitasyon / Taşikardi								
	3.11	Terleme Eğiliminde Artış								

\* DY: değerlendirme yapılamadı, \*\* MD: mümkün değil, Müm: Mümkün, Muh: Muhtemel

## KAYNAKLAR

- 1- Işık E. Bipolar Bozukluklar. Depresyon ve Bipolar Bozukluklar. 467-627 Şubat 2003 Görsel Sanatlar Matbaacılık Ankara
- 2- Berk M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. *Drugs*. 2001;61:1407-14.
- 3- Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 4. Baskı Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği Washington DC, Köroğlu E (çeviri ed.) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2007
- 4- Yüksel N. Duygudurum Dengeleyici İlaçlar. *Psikofarmakoloji* 2. baskı Çizgi Yıp Yayınevi 2003 Ankara 287-320
- 5- Brambilla P, et al. 1H MRS study of dorsolateral prefrontal cortex in healthy individuals before and after lithium administration. *Neuropsychopharmacology*. 2004 ;29:1918-24.
- 6- Berk M, Dodd S. Recent developments in the treatment of bipolar disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003 ;12:1621-32
- 7- Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 ;47:1106-11
- 8- Keck PE Jr, et al. 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *Am J Psychiatry*. 1998 ;155:646-52
- 9- James L. Omega-3 Fatty Acids: Theory, Clinical Trials and Safety Issues. *Psychiatric Times* 2002;19:1-14
- 10- Kidd PM. Bipolar disorder and cell membrane dysfunction. Progress toward integrative management. *Altern Med Rev*. 2004 ;9:107-35.
- 11- Hallahan B, Garland MR. Essential fatty acids and mental health. *Br J Psychiatry*. 2005 ;186:275-7
- 12- Seung Kim HF, Weeber EJ, Sweatt JD, Stoll AL, Marangell LB. Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on protein kinase C activity in vitro. *Mol Psychiatry*. 2001 ;6(2):246-8
- 13- Chiu CC et al. Polyunsaturated fatty acid deficit in patients with bipolar mania. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003 ;13(2):99-103.

- 14- Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998 10;30:193-208.
- 15- Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001 30;49:243-51.
- 16- Puri BK, et al. Eicosapentaenoic acid treatment in schizophrenia associated with symptom remission, normalisation of blood fatty acids, reduced neuronal membrane phospholipid turnover and structural brain changes. *Int J Clin Pract.* 2000 ;54:57-63
- 17- Noaghiul S, Hibbeln JR -cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorder *Am J Psychiatry.* 2003 ;160(12):2222-7
- 18- Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry.* 1998 1;43(5):315-9.
- 19- Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids.* 1996 ;31 :157-61
- 20- Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2002 ;159:477-9.
- 21- Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 2003: 267-271
- 22- Marangell LB et al. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid Docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2003;160: 996-998
- 23- Calabrese JR. Fish Oils and Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:413-414
- 24- Rogers PJ, et al. No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial - reply by Rogers et al. *Br J Nutr.* 2008 10:1-3.
- 25- Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry.* 2007 ;68:1056-61.



- 26- Stoll AL. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 ;56:407-12.
- 27- Young C, Martin A. Omega-3 fatty acids in mood disorders: an overview. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003 ;25:184-7
- 28- Frangou S, Lewis M, Wollard J, Simmons A. Preliminary in vivo evidence of increased N-acetyl-aspartate following eicosapentanoic acid treatment in patients with bipolar disorder. *J Psychopharmacol*. 2007 ;21:435-9.
- 29- Sublette ME, et al. Plasma free polyunsaturated fatty acid levels are associated with symptom severity in acute mania. *Bipolar Disord*. 2007 ;9:759-65.
- 30- Rapoport SI, Bosetti F. Do lithium and anticonvulsants target the brain arachidonic acid cascade in bipolar disorder? *Arch Gen Psychiatry*. 2002 ;59:592-6.
- 31- Puri BK, The effects of olive oil on  $\omega$ -3 fatty acids and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:715-717
- 32- Sagduyu K, Dokucu ME, Eddy BA, Craigen G, Baldassano CF, Yildiz A. Omega-3 fatty acids decreased irritability of patients with bipolar disorder in an add-on, open label study. *Nutr J*. 2005 ;4:6.
- 33- Osher Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. Omega-3 eicosapentaenoic acid in bipolar depression: report of a small open-label study. *J Clin Psychiatry*. 2005 ;66:726-9.
- 34- Wozniak J, et al. Omega-3 fatty acid monotherapy for pediatric bipolar disorder: a prospective open-label trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 ;17:440-7
- 35- Ranjekar PK, et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res*. 2003 ;121:109-22.
- 36- Aliyazicioğlu R, Kural B, Colak M, Karahan SC, Ayvaz S, Değer O. Treatment with lithium, alone or in combination with olanzapine, relieves oxidative stress but increases atherogenic lipids in bipolar disorder. *Tohoku J Exp Med*. 2007 ;213:79-87.
- 37- Filomeni G, Ciriolo MR. Redox control of apoptosis: an update. *Antioxid Redox Signal*. 2006 ;8:2187-92.
- 38- Cighetti G, et al. Evaluation of oxidative stress in serum of critically ill patients by a commercial assay and gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Chem*. 2005 ;51:1515-7

- 39- Lehtimäki T, et al. Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in patients with angiographically verified coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:23-7.
- 40- Balcı Ekmekci Ö, Donma O, Ekmekci H. Paraoksanaz. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2004 :35:2
- 41- Çelik M, Gölcü F, Ozan G, Gürsu MF. Organik Solventler ile çalışan işçilerde Paraoksanaz 1 ve Arilesteraz Aktivite Düzeyleri. *Türk Biyokimya Dergisi* 2005;30;194-199
- 42- Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.* 2006;97:1634-58.
- 43- Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemi elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001;11:174-182
- 44- Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;21:1-26.
- 45- Abdalla DS, Monteiro HP, Oliveira JA, Bechara EJ. Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic-depressive patients. *Clin Chem.* 1986;32:805-7
- 46- Sarandol A, Kirli S, Akkaya C, Altın A, Demirci M, Sarandol E. Oxidative-antioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:1164-9.
- 47- Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct.* 2002 ;20:171
- 48- Cohen MR, Sailer V, McAmis B, Jenkins P. Superoxide dismutase activity in fibroblasts from patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1986;21:322-4.
- 49- Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004;19:89-95.
- 50- Bilici M, Efe H, Köroğlu MA, Uydu HA, Bekaroğlu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord.* 2001;64:43

- 51- Sontrop J, Campbell MK. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence and a methodological critique. *Prev Med.* 2006;42:4-13.
- 52- Andreazza AC, et al. DNA Damage in Bipolar Disorder. *Psychiatry Research* 2007;153: 27-32
- 53- Frey BN, et al. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci.* 2006;31:326-32.
- 54- de Vasconcellos AP, Chronic lithium treatment has antioxidant properties but does not prevent oxidative damage induced by chronic variate stress. *Neurochem Res.* 2006;31:1141-51.
- 55- Wang JF, Azzam JE, Young LT. Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience.* 2003;116:485-9
- 56- Lai JS, Zhao C, Warsh JJ, Li PP. Cytoprotection by lithium and valproate varies between cell types and cellular stresses. *Eur J Pharmacol.* 2006 6;539:18-26.
- 57- Gergerlioğlu HS, Savaş HA, Bülbül F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;13;:697-702.
- 58- Savas HA, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry.* 2006;7:51-5.
- 59- Machado-Vieira R, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett.* 2007 21:33-6.
- 60- Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord.* 2008;107:89-94.
- 61- Andreazza AC, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res.* 2007;41:523-9.
- 62-Yanik M et al. The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;254:43-7

63- The glutathione precursor N.acetyl cysteine as a treatment for oksidative stres in bipolar disorder a double blind randomized placebo-controlled trial. Bipolar Disorder 2007;9 :3

64- Tohen M et al. Olanzapine Versus Placebo in the Treatment of Acute Mania. Am J Psychiatry 1999; 156:5

65- Marangell LB, et al. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: clinical and research considerations. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006 ;75:315-21.

67- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry. 1978;133:429-35

68- Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2001;13:107-104

69- Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960;23:56-62

70- Akdemir A, Örsel S, Dağ Y ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinin Geçerliği, Güvenirliği ve Klinikte Kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi 1996;4:251-259

71- Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised US Dept Health, Education and Welfare Publication (ADM) Rockville, Md, National Institute of Mental Health1976;76-338,

72- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1987;334:1-100.

73- Finkel SI, Lyons JS, Anderson RL. A brief agitation rating scale (BARS) for nursing home elderly. J Am Geriatr Soc. 1993;41:50-2.

74-. Young IS, Trimble ER. Measurement of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography with fluorimetric detection. Ann Clin Biochem 1991; 28: 504-8.

75- Zhang A, Vertommen J, Van Gaal L, De Leeuw I: A rapid and simple method for measuring the susceptibility of low density lipoprotein and very low density lipoprotein to copper-catalyzed oxidation. Clin Chim Acta 1994; 227: 159-73.

- 76- Stocks J, Offerman EL, Modell CB, Dormandy TL. The susceptibility to autoxidation of human red cell lipids in health and disease. *Br J Haematol* 1972; 23: 713-24.
- 77- Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase / arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 1126-38.
- 78- Chiu CC, Huang SY, Chen CC, Su KP. Omega-3 fatty acids are more beneficial in the depressive phase than in the manic phase in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005 ;66:1613-4.
- 79- Hirashima F, et al. Omega-3 fatty acid treatment and T(2) whole brain relaxation times in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1922-4
- 80- Montgomery P, Richardson AJ. Omega-3 fatty acids for bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 16
- 81- Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2006;188:46-50.
- 82- Appleton KM, et al. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. *Am J Clin Nutr*. 2006 ;84:1308-16.
- 83- Derry S, Moore RA. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. *BMC Psychiatry*. 2007;16;7:40.
- 84- Tohen M, et al. Efficacy of Olanzapin in Acute Bipolar Mania. Double-blind, Placebo Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:841-849
- 85- Hirschfeld MA et al. Practice Guidline for the treatment of patients with bipolar disorder. McIntyre JS, Charles SC (eds) Practice Guidline for the treatment of psychiatric disorders. Second edition Arlington, Virginia. American Psychiatric Association 2006. 851-933
- 86- Tohen M, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1263-71
- 87- Tohen M, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 ;60:1218-26.

- 88- Tohen M, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:62-9.
- 89- Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Biological Psychiatry*. 2002; 49:37
- 90- Peet M, Horrobin DF; E-E Multicentre Study Group. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res*. 2002;36:7-18.
- 91- Aliyazicioğlu R, Kural B, Colak M, Karahan SC, Ayvaz S, Değer O. Treatment with lithium, alone or in combination with olanzapine, relieves oxidative stress but increases atherogenic lipids in bipolar disorder. *Tohoku J Exp Med*. 2007;213:79-87
- 92- Savaş HA, ve ark. İkiuçlu Bozukluk Hastalarında Ötimik Evrede Artmış Ksantin Oksidaz ve Malondialdehid Düzeyleri. *Klinik Psikiyatri* 2005;8:180-185
- 93- Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ, Namjoshi MA, Greaney MG, Tohen MF. Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:273
- 94- Harris WS. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1997-2002.
- 95- Baptista T, De Mendoza S, Beaulieu S, Bermúdez A, Martínez M. The metabolic syndrome during atypical antipsychotic drug treatment: mechanisms and management. *Metab Syndr Relat Disord*. 2004;2:290-307
- 96- Berger GE, Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J, Clin Psychiatry*. 2007;68:1867-75
- 97- Sivrioglu EY, Kirli S, Sipahioglu D, Gursoy B, Sarandöl E. The impact of omega-3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: an open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry*. 2007;1;31:1493-9.
- 98- Emsley R, et al. The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: a randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2006 ;84:112-20.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerinden yararlandığım Prof.Dr.Selçuk Kırılı, Doç.Dr.Asılı Sarandöl, Yrd.Doç.Dr.Yusuf Sivrioğlu, Yrd.Doç.Dr.Cengiz Akkaya ve Uzm.Dr.Saygın Eker'e, rotasyonlarım süresince eğitimimde katkısı bulunan Çocuk Psikiyatrisi A.B.D., Nöroloji A.B.D., İç Hastalıkları A.B.D. ve İlk ve Acil Yardım A.B.D. öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezimin verilerini titizlikle değerlendiren Biyoistatistik A.B.D. üyesi Uzm. Şengül Cangur, biyokimyasal parametreleri çalışan Biyokimya A.B.D. üyesi Doç.Dr.Emre Sarandöl'e, Psikiyatri A.B.D. görevli tüm çalışma arkadaşlarıma ve Psikiyatri kliniği hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Desteklerini her zaman hissettiğim, beni anlayış ve sabırla karşılayan aileme sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1973 yılında Ağrı'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Trabzon, İstanbul ve Bursa'da tamamladım. 1998 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olarak tıp doktoru diploması aldım. 5 yıl Trabzon'un değişik ilçelerinde pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra 2003 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. 2004-2006 yılları arasında Bilişsel Davranışçı Terapi eğitimi aldım ve 4 yıldır devam etmekte olan Sanatla Terapi eğitimimin son yılındayım.