Araştırma / *Original article*

Karma belirtili olan ve olmayan unipolar depresyon hastalarında oksidatif stresin tiyol disülfit dengesi parametreleri ile değerlendirilmesi

Çiler AÇAR YILDIZOĞLU,[1] Halil İbrahim TAŞ[2]

ÖZ

Amaç: *Unipolar depresyonda oksidatif stresi değerlendiren çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmada unipolar depresyonda ve unipolar depresyonun alt türü olan karma belirtili unipolar depresyonda oksidatif stres düzeylerinin dinamik tiyol/disülfit dengesi parametreleri ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.* ***Yöntem:*** *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikiyatri Polikliniği'ne Nisan 2018-Eylül 2018 tarihleri arasında ardışık başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre unipolar depresif bozukluk tanısı konan, 18-65 yaşları arasında, çalışmaya katılmaya gönüllü 97 hasta ve yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 97 sağlıklı birey araştırmaya alınmıştır. Hastaların depresif ve hipomanik belirtilerini saptamak amacıyla Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) ve Değiştirilmiş Hipomani Kontrol Listesi (DHKL) uygulandı. Dinamik tiyol/disülfit dengesi parametreleri tüm katılımcılardan alınmış açlık kan örnekleri değerlendirilerek ölçüldü.* ***Bulgular:*** *Unipolar depresyon grubunda oksidasyon lehine disülfit düzeyi, total tiyol, oksidasyon redüksiyon oranı ve okside tiyol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p<0.05). Antioksidan sistem lehine bulgu olan redükte tiyol düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p<0.05). DSM-5 ve DHKL'ye göre unipolar depresyonun gidiş belirleyicilerinden olan karma belirtili depresyon ile karma belirtili olmayan unipolar depresyon arasında tiyol disülfit dengesi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.* ***Sonuç:*** *Çalışmamızda artmış oksidasyon lehine olan dinamik tiyol/disülfit dengesi parametrelerinin tüm depresyon grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bir kez daha gösterilmiştir. Karma belirtili depresyon grubu ile karma belirtili olmayan depresyon grubu arasındaki dinamik tiyol/disülfit dengesi parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgu depresyonda oksidasyon lehine bozulan dengenin karma belirtili depresyonda depresyon gidiş belirleyicileri açısından anlamlı fark oluşturmayabileceğini göstermiştir. Oksidasyon dengesi açısından tüm depresyon gidiş belirleyicilerinin değerlendirildiği uzunlamasına yapılacak çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır.* ***(Anadolu Psikiyatri Derg 2020; 21(4):341-348)***

Anahtar sözcükler: *Majör depresyon, karma depresyon, tiyol disülfit dengesi*

Evaluation of oxidative stress with thiol disulfide balance parameters in unipolar depression patients with and without mixed symptoms

ABSTRACT

Objective: *Number of studies evaluating oxidative stress in unipolar depression are increasing. The aim of this study was to evaluate the scores of oxidative stress in unipolar depression patients and in mixed type of unipolar depression and to compare these scores with healthy subjects in terms of dynamic thiol/disulfide balance parameters.* ***Methods:*** *Ninety-eight patients aged between 18 and 65 years with the diagnosis of unipolar depressive disorder diagnosed according to DSM-5 criteria and 97 age- and sex-matched 97 healthy individuals who applied to the Psychiatry Outpatient Clinic of Çanakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine Psychiatry Department between April 2018 and September 2018 were included in the study. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D*

[1] Uzm. Dr., Muş Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Muş, Türkiye
[2] Dr. Öğr. Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, Çanakkale, Türkiye
Yazışma adresi / *Correspondence address:*
Uzm. Dr. Çiler AÇAR YILDIZOĞLU, Muş Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Muş, Türkiye
E-mail: drcileracar@gmail.com
Geliş tarihi: 07.10.2019, Kabul tarihi: 08.01.2020, doi: 10.5455/apd.66783

and Modified Hypomania Checklist (M-HCL) were used respectively to determine depressive symptoms, manic symptoms and the severity of the disease. Oxidative stress parameters were measured by evaluating fasting blood samples taken from all participants. ***Results:*** *In the unipolar depression group, the levels of disulfide, total thiol, oxidation-reduction and oxidized thiol levels were found to be statistically significant in favor of oxidation ($p<0.05$). Reduced thiol levels, which are favorable for the antioxidant system, were statistically lower than the control group ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the mixed featured depression as a specifier for unipolar depression and non-mixed featured unipolar depression in thiol-disulfide balance.* ***Discussion:*** *The studies to be carried out longitudinally in terms of the oxidation balance, in which all depression specifiers are evaluated, will shed more light on this subject. In our study, dynamic thiol/disulfide balance parameters in favor of increased oxidation were shown to be significantly higher in the depression group than the control group. There was no significant difference between the dynamic thiol/disulfide balance parameters between the mixed depression group and the non-mixed depression group. This finding showed that the balance deteriorated in favor of oxidation in depression may not make a significant difference in terms of depression prognosis in mixed symptom depression. Long-term studies that assess all depression predictors in terms of oxidation balance will shed more light on this issue.* ***(Anatolian Journal of Psychiatry 2020; 21(4):341-348)***

Keywords: *major depression, mixed depression, thiol disulfide hemostasis*

GİRİŞ

Unipolar depresyon yaygın görülen psikiyatrik bozukluklardan olup dünya nüfusunun yaklaşık %21'ini etkilemektedir.[1] Kronikleşme özelliği olup tedavi edilmediği takdirde ciddi yeti kaybına neden olabilir.[2] Karma belirtili unipolar depresyon DSM-5 ile resmi sınıflandırmaya alınmıştır. DSM-5'te karma dönem tanımı kaldırılmış, onun yerine 'depresyon dönemi karma özellikli' ve 'manik/hipomanik dönem karma özellikli' tanımları getirilmiştir. Karma belirtili depresyonda en az üç manik belirti vardır. Ayrıca dikkatin çelinebilirliği, çabuk sinirlenme ve psikomotor etkinlik artışı bu belirtilerin dışında bırakılmıştır.[3] Bu durumun karma belirtili depresyon dönemi içinde en sık görülen belirtilerin dışarıda bırakılmasına neden olduğu yönünde karşı görüşler bulunmakta olup halen tartışılan bir konudur. Aynı zamanda eşik altı manik ve hipomanik belirtilerin de gözden kaçması nedeniyle izlemede karma belirtilerin atlanmasına neden olabilmektedir.[4]

Karma belirtili depresyon daha erken yaşlarda başlayan, hastalık dönemlerinin uzun sürdüğü, tedaviye direnç ve yinelemenin daha fazla olduğu, işlevsellikte daha fazla bozulmanın ve yüksek özkıyım oranlarının olduğu depresyon gidiş belirleyicisidir. Ayrıca ek psikiyatrik bozukluklar, bipolar bozuklukta olduğu gibi daha sık eşlik etmektedir.[5] Bipolar bozuklukta sık görülen bu özelliklerden dolayı karma belirtili depresyonun, karma belirtili olmayan depresyon ile bipolar bozukluk arasında bir yerde konumlandırılabileceği düşünülmektedir.[6] Karma belirtili depresyonun gelecekte bipolar bozukluğa dönüşme oranı ilk beş yılda her yıl yaklaşık %2.5 dolayındadır.[7]

Şizofreni, bipolar bozukluk, unipolar depresyon gibi birçok bozukluğun etiyolojisinde oksidatif stresin arttığına ilişkin son yıllarda birçok çalışma yapılmaktadır.[8] Oksidanların neden oldukları biyolojik hasarlar için 'oksidatif stres' tanımı kullanılmaktadır.[9] Oksidatif stres serbest oksijen radikalleri ile antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlik nedeniyle hücre zarının işlevindeki bozulma olarak tanımlanabilir. Oksijen tüketiminin fazla olması, kolaylıkla peroksitlenebilen fosfolipitlerin yüksek oranda bulunması ve nöronların yenilenememesi gibi nedenlerle beyin dokusu, serbest radikallerin yol açtığı oksidatif hasara özellikle daha duyarlıdır.[10] Plazmanın en büyük ve en sık kullanılan antioksidanlarından olan tiyoller hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede önemli role sahiptirler. Tiyoller serbest radikaller ile oksitlenerek disülfitleri oluştururlar. Dinamik tiyol/disülfit dengesi antioksidan koruma, sinyal iletimi, apoptozis, enzimatik aktivite ve transkripsiyon etkenlerinin düzenlenmesi ve hücresel uyarı mekanizmalarında anahtar rolündedir.[11] Plazma tiyol/disülfit düzeylerinin oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmasının değerli ve güvenilir belirteçleri olduğu düşünülmektedir. Bu dengenin sağlanması pek çok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır.[12]

Çalışmamızda birincil amaç, tedavi görmeyen unipolar depresyon örneklem grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda dinamik tiyol/disülfit dengesi biyobelirteçlerinin değerlendirilmesidir. Çalışmamızın ikinci basamağında, unipolar depresyonun bir gidiş belirleyicisi olan karma belirtili olan grubun karma belirtili olmayan grup ile oksidatif yük açısından tiyol/disülfit dengesi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversite-

si Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı Polikliniği'ne Nisan 2018-Eylül 2018 tarihleri arasında ardışık olarak başvuran, DSM-5 tanı ölçütlerine göre unipolar depresif bozukluk tanısı konan ve son altı aydır psikotrop ilaç kullanmayan 18-65 yaşları arasındaki 124 hasta ve 97 sağlıklı gönüllü alındı. Ek psikiyatrik ve nörolojik, sistemik veya metabolik hastalığı olan yedi hasta, alkol-madde kullanım bozukluğu olan dokuz hasta ile kronik ilaç kullanan 11 hasta çalışma dışı bırakıldı. Böylelikle 99 hasta ve 97 sağlıklı katılımcı çalışmaya alınarak katılımcılardan bir gece öncesinden en az 6-8 saatlik uyku sonrası, sabah 12 saatlik açlık ve yeşil çay, kahve gibi içecekleri içmemiş şekilde saat 09:00-10:00 arasında antekübital venöz kan örneği alındı. Her katılımcının karaciğer ve böbrek işlev testleri, tam kan sayımı ve CRP testleri ile değerlendirildi. Kan değerlerinde anormallik saptanan iki olgu çalışma dışı bırakıldı.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDÖ): Klinisyen tarafından depresif belirtileri olan kişilerde depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmektedir. Ölçek, tedavi sırasında izlemeyi kolaylaştırmakta olup tanı koydurmamaktadır. On yedi soru içerir ve her soru 0-4 arasında puanlanır. Kesme puanı 17 olup Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.[13]

Değiştirilmiş Hipomani Kontrol Listesi (DHKL): DHKL, yaşam boyu hipomani belirtilerini tarama amacıyla Angst ve arkadaşları tarafından hazırlanmıştır.[14] Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Vahip ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.[15] Otuz iki maddeli bir özbildirim ölçeğidir. Önce bir maddede genel duygudurumu soran yedili Likert tipi genel değerlendirmeden sonra, bireyin duygudurum belirtilerini 'taşkınlık/enerji artışı' ve 'riskli davranışlar/dürtüsellik' adlı iki boyutta 32 evet-hayır biçiminde soruyla araştıran bir formdur. Depresyonu olan hastalarda eş zamanlı manik (hipomanik) belirtilerin yaygınlığını ve klinik korelasyonlarını değerlendirmek için Altınbaş ve arkadaşları tarafından yapılan Hipomani Kontrol Listesinin (HKL) değiştirilmiş sürümü kullanılmıştır.[16] Böylelikle kesitsel değerlendirmede hipomanik belirtiler saptanarak karma depresyon tanısını koymada yardımcı bir değerlendirme aracı olmuştur.

Toplanan kan örnekleri plazmanın hücrelerden ayrıştırılması amacıyla bekletilmeden 1500xg rölatif santrifüj kuvvetinde 10 dakika kadar santrifüj edilmiş ve elde edilen plazmalar ayrıldıktan sonra biyokimyasal analize kadar -80°C buzdolabında Nisan 2018-Ekim 2018 tarihleri arasında eppendorflar içinde korunmuştur. Plazma dinamik tiyol/disülfit dengesi Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni otomatik kolorimetrik yöntem ile analiz edilmiştir.[11] Elde edilen total tiyol ve native tiyol analiz çiftlerinin miktarları arasındaki matematiksel farkın yarısı disülfit bağlarının miktarını vermekte olup böylelikle µmol/L cinsinde üç temel biyokimyasal parametre elde edilmektedir. Aynı plazma örneklemininden analiz edilen üç temel parametreden de eş zamanlı olarak matematiksel hesaplama yapılarak redükte tiyol oranı (native tiyol/total tiyol), okside tiyol oranı (disülfit/total tiyol) ve tiyol oksidasyon-redüksiyon oranı (disülfit/native tiyol) olarak adlandırılan üç ayrı oransal parametre hesaplanmaktadır.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde SPSS paket program 19.0 sürümü kullanıldı. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ve Kolmogrov Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman Korelasyon Testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmamıza unipolar depresyon tanısı konan 97 hasta ile 97 bireyin oluşturduğu sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 194 katılımcı alınmıştır. Depresyon grubunun %15.5'ine (s=15) DSM-5 tanı ölçütlerine göre karma belirtili depresyon tanısı konulmuştur.

Karma belirtili depresyon grubunun yaş ortalaması 31.1±11.6 yıl, ortancası 27.0 yıldır (aralık: 20.0-54.0). Karma belirtili olmayan depresyon grubunun yaş ortalaması 37.4±13.4 yıl, ortancası 35.5 yıldır (aralık: 18.0-62.0). Kontrol grubunun yaş ortalaması 33.9±13.3 yıl, ortancası 28.0 yıldır (aralık: 18.0-64.0). Depresyon grupları ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Karma belirtili depresyon grubunun HDÖ puanı ortalaması 14.3±3.2, karma belirtili olmayan depresyon grubunun HDÖ puanı ortalaması 13.7±3.8'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Karma belirtili dep-

Tablo 1. Depresyon grupları ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Demografik seğişkenler	Karma depresyon %	Karma olmayan depresyon %	Kontrol %
Cinsiyet			
Kadın	66.7	69.5	70.1
Erkek	33.3	30.5	29.9
Medeni			
Evli	46.7	56.1	45.4
Bekar	46.7	29.3	53.6
Ayrı/dul	6.7	14.6	1.0
Eğitim düzeyi			
İlköğretim ve altı	20.0	37.8	19.6
Lise ve üzeri	80.0	62.2	80.4

resyon grubunun DHKL puanı ortalaması 15.9±5.3, karma belirtili olmayan depresyon grubunun DHKL puanı ortalaması 8.5±4.7'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001).

Unipolar depresyon ve kontrol grubunun tiyol disülfit dengesi parametreleri karşılaştırılmış olup unipolar depresyon grubunun total tiyol konsantrasyonu, disülfit konsantrasyonu, okside tiyol oranı ve oksidasyon redüksiyon oranı ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (Hepsi için p<0.001). Kontrol grubunun ise redükte tiyol oranı ortalaması depresyon grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p<0.001) (Tablo 2).

Tablo 2. Unipolar depresyon ve kontrol gruplarının oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

	Karma depresyon		Karma olmayan depresyon		
	Ort.±SS	Ortanca (min-maks)	Ort.±SS	Ortanca (min-maks)	p
Total tiyol	416.9±84.8	399.0 (274.0-921.0)	377.3±69.3	376.0 (227.0-774.0)	**<0.001**
Native tiyol	283.8±45.5	287.0 (163.0-379.0)	289.7±38.3	289.0 (180.0-373.0)	0.332*
Disülfit	66.5±49.0	54.0 (8.0-340.0)	43.8±33.7	41.0 (1.0-297.0)	**<0.001**
Oksidasyon redüksiyon oranı	25.8±23.4	17.8 (2.7-141.1)	15.9±17.2	13.6 (0.4-165.0)	**<0.001**
Okside tiyol oranı	14.9±7.3	13.1 (2.6-36.9)	10.9±5.4	10.7 (0.4-38.4)	**<0.001**
Redükte tiyol oranı	70.1±14.5	73.7 (26.2-94.9)	78.2±10.9	78.7 (23.3-99.3)	**<0.001**

*p: Mann Whitney U Testi; *: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi*

Tablo 3. DSM-5'e göre karma olan ve olmayan unipolar depresyon gruplarının oksidasyon parametrelerinin karşılaştırması

	Karma depresyon		Karma olmayan depresyon		
	Ort.±SS	Ortanca (min-maks)	Ort.±SS	Ortanca (min-maks)	p
Total tiyol	408.8±51.0	424.0 (312.0-499.0)	418.4±89.8	395.0 (274.0-921.0)	0.611
Native tiyol	300.9±43.7	299.0 (232.0-374.0)	280.7±45.4	285.5 (163.0-379.0)	0.114*
Disülfit	53.9±28.8	54.0 (8.0-98.0)	68.8±51.7	53.0 (16.0-340.0)	0.570
Oksidasyon redüksiyon oranı	19.0±11.8	18.8 (2.7-42.2)	27.1±24.7	17.8 (6.0-141.1)	0.385
Okside tiyol oranı	12.8±6.3	13.7 (2.6-22.9)	15.3±7.4	13.1 (5.4-36.9)	0.385
Redükte tiyol oranı	74.4±12.6	72.6 (54.2-94.9)	69.3±14.8	73.8 (26.2-89.2)	0.385

*p: Mann Whitney U Testi; *: İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi*

DSM-5 tanı ölçütlerine göre değerlendirilmiş karma belirtili olan ve olmayan unipolar depresyon grupları arasında tiyol disülfit dengesi parametreleri ve total oksidasyon parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3). Çalışmamızda DSM-5 tanı ölçütlerinden bağımsız olarak DHKL'de kesme puanı 13 ve altında olanların karma olmayan, 14 ve üzerinde puan alanların karma belirtili depresyon olarak kabul edildiği başka bir gruplama daha yapılmış-

tır. Buna göre, gruplar arasındaki oksidasyon parametrelerinin karşılaştırılmasında, karma belirtili olan ve olmayan depresyon grupları arasında da tiyol disülfit dengesi parametreleri ve total oksidasyon parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. İki depresyon grubunda da tiyol disülfit dengesi parametreleri ve total oksidasyon parametreleri ile HDÖ ve DHKL puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda iki depresyon grubunun ve kontrol grubunun çoğunluğunu kadınlar oluşturmakta olup yaş ortalamaları bakımından üç grup birbirine benzerdir. Unipolar depresyon grubunun tamamında, kontrol grubuna göre artmış oksidasyon göstergeleri olan disülfit düzeyi, total tiyol, oksidasyon redüksiyon oranı ve okside tiyol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek; antioksidan sistem göstergesi olan redükte tiyol düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Depresyonun da içinde olduğu psikiyatrik bozuklukların gidişi ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili yapılan birçok çalışmada oksidatif dengenin bozulduğu, bazı bozukluklarda remisyon zamanında bile bu oksidatif dengesizliğin sürdüğü, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu, bazılarında ise tedavi ile düzeldiği gösterilmiştir.[8] Oksidanların merkezi sinir sistemindeki zar proteinleri ile tepkimeye girip doğal süreçteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırabileceği veya özgül oksidanların bir kısmının metabolizmadaki başka bileşenlerin istenmeyen artışlarına neden olarak psikiyatrik bozukluklardaki özgül belirtilere neden olabileceği öne sürülmüştür.[17,18] Depresyonda oksidatif yolakların aktivasyonuna katkıda bulunan birçok etken bildirilmiştir. Bu etkenler genetik polimorfizmler, ruhsal-toplumsal stresörler, metabolik sendrom, obezite, uyku bozuklukları, sigara içme, D vitamini düzeyinin düşüklüğü, selenyum, folat, çinko, likopenler ve polifenoller gibi antioksidanlardan düşük diyet ve sedanter yaşam tarzı olarak sıralanabilir.[19] Plazma tiyol/disülfit düzeyinin oksidatif stres ve antioksidan savunma mekanizmasının güvenilir ve değerli belirteçleri olduğu düşünülmektedir.[20,21] Bu dengenin değerlendirilmesi hastalıkların patogenezinde oksidatif stresin yerinin anlaşılabilmesi için önemlidir.[11] Dinamik tiyol/disülfit dengesinin erişkin çağın psikiyatrik bozuklukları ile ilişkisine yönelik araştırmaların az sayıda yapılmış olduğu görülmektedir. Tedavi edilmemiş şizofreni hastalarının sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, oksidatif parametrelerin şizofreni grubunda anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Benzer sonucun saptandığı başka bir çalışmada ise, yaygın anksiyete bozukluğu olanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre oksidasyon redüksiyon oranının arttığı bildirilmiştir.[22,23]

Herhangi bir ilaç kullanmayan kadın unipolar depresyon hastalarında serum native tiyol düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek, serum disülfit düzeyinin ise anlamlı düzeyde daha düşük saptandığı bildirilmiştir. Beklenenin aksine bulunan bu düzeyler antioksidan dengeleyici mekanizmaların varlığı ile açıklanmıştır.[24] Unipolar depresyonu olan daha önce tedavi görmemiş 63 hasta ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, antioksidan parametrelerden olan plazma native tiyol ve total tiyol konsantrasyonu, unipolar depresyon grubunda anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık oksidan parametre göstergelerinden disülfit, disülfit/native tiyol ve disülfit/total tiyol oranları unipolar depresyon grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca çalışmamıza benzer şekilde Hamilton Depresyon Ölçeği puanları ile native tiyol, total tiyol ve disülfit düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Çalışmada depresyon şiddeti ile oksidasyon parametreleri arasında korelasyon bulunmaması, hasta grubunun ilk atak döneminde olması ve bozukluk süresinin kısa olması ile açıklanmıştır. Ayrıca unipolar depresyon hastalarındaki yaşam ve beslenme tarzı değişikliklerinin düşük tiyol düzeylerine neden olabileceği bildirilmiştir.[25]

Literatürdeki çalışmaların birçoğunu destekler nitelikte, çalışmamızın unipolar depresyon grubunda oksidasyon parametrelerinden olan disülfit düzeyinin arttığı saptanmıştır. Unipolar depresyon grubunda artmış disülfit, okside tiyol ve tiyol oksidasyon/redüksiyon oranı artmış oksidatif stresi göstermektedir. Buna karşılık depresyon grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük redükte tiyol oranı, düşük antioksidan savunma mekanizmasına ve artmış oksidatif strese rağmen dengeleyici antioksidan yanıtın bu süreç içinde oluşamaması nedeniyle olabilir.[25-27]

Çalışmamızda hem DSM-5'e göre, hem de DHKL kesme puanına göre karma belirtili depresyon ve karma olmayan depresyon grupları arasında oksidatif stres parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Karma belirtili depresyonun diğer depresyon tiplerine göre daha zor tedavi edilebilmesinin yanı sıra, karma olmayan unipolar depresyon hastalarına göre bipolar bozukluk (BB) aile öyküsü ve erken başlangıç yaşı gibi değişkenler BB ile benzer bulunmaktadır.[28] Bu durum karma depresyonun diğer depresyon gidiş belirleyicilerinden farklı olarak daha şiddetli gidiş ve kronikleşme özellikleri nedeniyle bipolar bozukluğa daha yakın bir yerde konumlandırılabileceğini düşündürmektedir. Alan yazında depresyon gidiş belirleyicileri ve karma belirtili depresyon ile oksidasyon dengesi ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır; karma belirtili depresyonun daha benzer olduğu bipolar bozukluk ile ilgili oksidasyon dengesinin araştırıldığı çalışmalar vardır. Bipolar bozukluk hastalarında mani, depresyon ve remisyon dönemleri ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, antioksidan olan serum süperoksit dismutaz (SOD) ve peroksidasyon ürünü olan tiyobarbütirik asit reaktif maddesi (TBARS) düzeyleri ölçülmüş, serum SOD aktivitesi manik ve depresif dönemdeki hastalarda, remisyon ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. TBARS düzeyi manik dönemdeki olgularda en yüksek olmak üzere, tüm gruplarda sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak saptanmıştır. Lipit peroksidasyonunun göstergesi olan TBARS'ın en fazla manik dönemdeki hastalarda artması, manik dönemdeki klinik şiddetin oksidatif stres üzerinde daha etkili olduğunu gösterebileceği bildirilmiştir. Buna karşılık SOD aktivitesindeki artışın oksidatif strese karşı dengeleyici yanıtın sonucunda gelişebileceği şeklinde yorumlanmıştır.[29]

Bipolar bozukluğun manik ve remisyon döneminde olan hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada tiyol ve disülfit oranları değerlendirilmiştir. Manik ve remisyon döneminde olan hastaların kontrol grubuna göre tiyol düzeyleri anlamlı oranda düşük bulunmuş olup manik ve remisyon dönemi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Disülfit düzeyleri arasında üç grup arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Bipolar bozukluktaki tiyol-disülfit dengesizliğinin kalıcı bir değişiklik olabileceği ve bozukluğun evrelerine göre farklılık göstermeyebileceği belirtilmiştir.[30] Bipolar bozukluğun manik dönemi ile remisyon dönemini karşılaştıran başka bir çalışmada, manik dönemdeki hastalarda antioksidan kapasitenin göstergelerinden olan native tiyol düzeylerinin remisyon dönemindekilere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada iki grup arasında toplam tiyol değerleri arasında fark bulunmamıştır. [31]

Depresyonda gidiş belirleyicileri içinde bulunan karma belirtili depresyonun uzun dönem izlemde bipolariteye dönüşebileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.[32] Depresyonda gidiş belirleyicileri tedavi seçimi ve prognozu konusunda klinisyen açısından yönlendirici olsa da, çalışmamızda oksidatif parametre düzeyleri açısından göstergelerden olan tiyol disülfit dengesinde karma belirtili depresyon ile karma olmayan depresyon arasında bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda hem DSM-5'e göre, hem de DHKL kesme puanına göre oluşan karma depresyon gruplarının karma olmayan depresyon grupları ile karşılaştırılmasında oksidatif dengenin benzer oranda bozulduğu görülmüştür. Diğer depresyon gidiş belirleyicilerinin ayrı bir grup olarak değerlendirilmemiş olması nedeniyle tüm depresyon alt tipleri için bu genelleme yapılamayacaktır. Çalışmamızın sonuçları majör depresif bozuklukta görülebilen karma belirtilerin oksidatif denge göstergelerinden biri olan tiyol-disülfit oranı açısından belirleyici olmayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki karma belirtili depresyon grubu örneklem sayısının küçük olması ve diğer depresyon gidiş belirleyicilerinin ayrı bir grup olarak tanımlanmaması çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Gelecekte tüm depresyon gidiş belirleyicilerinin karşılaştırıldığı daha geniş örneklemle yapılacak uzunlamasına çalışmalar oksidatif denge açısından daha belirleyici sonuçları ortaya çıkaracaktır.

DSM-5 ile tanımlanan karma belirtili depresyon, tabloya eşlik eden en az üç manik belirtinin varlığı olarak tanımlanmış; dikkatin çelinebilirliği, çabuk sinirlenme ve psikomotor etkinlik artışı bu belirtilerin dışında bırakılmıştır.[3] Depresyonda görece daha sık görülen bu üç manik belirtinin de karma olmayan depresyon grubunda tanımlandığı düşünüldüğünde, çalışmamızdaki oksidatif denge ile ilgili bulguları etkilemiş olabilir.

Çalışmamızın en zayıf yönü, karma özellikli olmayan grubun belirleyiciler açısından bölünmemiş olmasıdır. Bunun yapılabilmesi için çok daha büyük örneklem gruplarına gerek vardır. Aynı zamanda çalışmamızın kesitsel nitelikte olması ve örneklemin görece küçük olması da sınırlılık olarak görülmektedir. Ayrıca çalışmamızda hasta grubunun çoğunun kadın olması, menstrual dönemlerin sorgulanmaması, sigara içmenin dışlama ölçütü olarak alınamaması da sınırlılık olarak gösterilebilir. Bunun yanında yeme alışkanlıkları, beden kitle indeksi, yaşanan çevrenin özellikleri gibi birçok etkenin dışlanamaması oksidatif dengeyi etkileyebilmesi açısından sınırlılık olarak görülmektedir.

Yazarların katkıları: *Ç.A.Y.: Konuyu bulma, planlama, çalışmanın yürütülmesi, istatistik, makale yazımı; H.İ.T.: Alan yazın taraması, çalışmanın yürütülmesi, makale yazımı.*

KAYNAKLAR

1. *Schechter LE, Ring RH, Beyer CE, Hughes ZA, Khawaja X, Malberg JE. Innovative approaches for the development of antidepressant drugs: Current and future strategies. NeuroRx 2005; 2(4):590-611.*
2. *Çelik Helvacı F, Hocaoğlu Ç. "Major depresif bozukluk" tanımı, etiyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. Journal of Contemporary Medicine 2016; 6(1):51-66.*
3. *American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5. Arlington: APA, 2013.*
4. *Koukopoulos A, Sani G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: A farewell to mixed depression. Acta Psychiatr Scand 2014; 129(1):4-16.*
5. *Malhi GS, Fritz K, Allwang C, Burston N, Cocks C, Devlin J. Are manic symptoms that "dip" into depression the essence of mixed features? J Affect Disord 2016; 192:104-108.*
6. *Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Manfredi G, Pacchiarotti I, Girardi P. Melancholia agitate and mixed depression. Acta Psychiatr Scand 2007; 115:50-57.*
7. *Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Keller MB, Coryell WH. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. Am J Psychiatry 2011; 168(1):40-48.*
8. *Savas HA, Gergerlioğlu HS, Armutçu F, Herken H, Yilmaz HR, Koçoglu E et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: Impact of past episodes. World J Biol Psychiatry 2006; 7(1):51-55.*
9. *Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidetive stress-induced cancer. Chemico-Biological Interactions 2006; 160(1):1-40.*
10. *Bal N, Acar ST, Yazici A, Yazici K, Tamer L. Altered levels of malondialdehyde and vitamin e in major depressive disorder and generalized anxiety disorder. Duşünen Adam 2012; 25(3):206-221.*
11. *Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clin Biochem 2014; 47(18):326-332.*
12. *Głowacki R, Bald E. Fully automated method for simultaneous determination of total cysteine, cystein-ylglycine, glutathione and homocysteine in plasma by HPLC with UV absorbance detection. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci 2009; 877(28):3400-3404.*
13. *Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi; 1996; 4(4):251-259.*
14. *Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. J Affect Disord 2005; 88(2):217-233.*
15. *Vahip S. Hipomani Soru Listesi-32-Yenilenmiş Sürümün Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. Türk Psikiyatri Derg 2017; 28(2):117-23.*
16. *Altinbaş K, Özerdem A, Prieto ML, Fuentes ME, Yalin N, Ersoy Z. A multinational study to pilot the modified Hypomania Checklist (mHCL) in the assessment of mixed depression. J Affect Disord 2014; 152-154:478-482.*
17. *Gergerlioğlu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31(3):697-702.*
18. *Kuloğlu M, Atmaca M, Tezcan E, Geçici Ö, Tunçkol H, üstündağ B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. Neuropsychobiology 2002; 46(1):27-32.*
19. *Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? Neurosci Biobehav Rev 2014; 45:46-62.*
20. *Karanam S, Kumar V, Shetty J, Muttigi M, Upadhya S, Dharmavarapu P. Determination of oxidative stress markers and their importance in early diagnosis of uremia-related complications. Indian J Nephrol 2009; 19(1):8-12.*
21. *Pérez YG, Pérez LCG, Rita de Cássia MN, de Lima DSN, Lima ES. Malondialdehyde and sulfhydryl groups as biomarkers of oxidative stress in patients with systemic lupus erythematosus. Rev Bras Reumatol 2012; 52(4):658-660.*
22. *Topçuoglu C, Bakırhan A, Yilmaz FM, Neselioglu S, Erel O, Sahiner SY. Thiol/disulfide homeostasis in untreated schizophrenia patients. Psychiatry Res 2017; 251:212-216.*
23. *Asoğlu M, Kılıçaslan F, Beginoğlu Ö, Fedai Ü, Akıl Ö, Çelik H. Thiol/disulphide homeostasis as a new oxidative stress marker in untreated patients with generalized anxiety disorder. Anatolian Journal of Psychiatry 2018; 19:143-149.*

24. Baykan H, Durmaz O, Baykan O, Alisik M, Sahin Can M, Karlıdere T, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel oxidative stress marker in women with major depressive disorder. Anatolian Journal of Psychiatry 2018; 19(2):135-142.

25. Karaaslan Ö, Hacımusalar Y, Ceylan Bal ME. Evaluation of thiol/disulfide homeostasis in patients with a first episode of major depressive disorder. Medical Science and Discovery 2019; 6(1):1-7.

26. Kulaksızoğlu B, Kulaksızoğlu S. Thiol-disulfide homeostasis in patients with panic disorder. Int J Clin Med 2017; 8:34-41.

27. Bakirhan A, Goka E. Thiol/disulphide homeostasis in men with heroin addiction. Dusunen Adam the Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2017; 30:95-100.

28. Targum SD, Suppes T, Pendergrass JC, Lee S, Silva R, Cucchiaro J. Major depressive disorder with subthreshold hypomania (mixed features): Clinical characteristics of patients entered in a multiregional, placebo-controlled study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2016; 68:9-14.

29. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32:1677-1681.

30. Cingi Yirün M, Ünal K, Yirün O, Kiliç OHT, Erel Ö. Thiol/disulphide homeostasis in manic episode and remission phases of bipolar disorder. Nord J Psychiatry 2018; 72(8):572-577.

31. Erzin G, Kotan VO, Topçuoğlu C, Özkaya G, Erel Ö, Yüksel RN. Thiol/disulphide homeostasis in bipolar disorder. Psychiatry Res 2018; 261:237-242.

32. Fornaro M, Orsolini L, Marini S, De Berardis D, Perna G, Valchera A. The prevalence and predictors of bipolar and borderline personality disorders comorbidity: Systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2016; 195:105-118.