

Obsesif kompulsif bozukluğu olan olgularda dinamik tiyol/disülfid dengesi ve oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi

Evaluation of dynamic thiol/disulfide balance and oxidative metabolism in obsessive compulsive disorder patients

Ömer Furkan Yılmaz¹, Fatma Kartal², Şükrü Kartalci³

¹MD, Yeşilyurt Devlet Hastanesi, Psikiyatri, Malatya, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-6923-4847>

²MD, Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0002-5379-0021>

³Prof. Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0003-2560-0355>

ÖZET

Amaç: OKB tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrollerde hem plazma hem de eritrosit de, Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Tiyol/Disülfid düzeyleri, Plazmada Malondialdehid (MDA) düzeyini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Çalışmamıza OKB tanılı 47 hasta ve 49 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu, hasta grubuna KGI ve YBOKÖ uygulandı. TAS, TOS ölçümleri hem plazma hem eritrosit içinde, Malondialdehid (MDA), Tiyol/Disülfid ölçümleri ise sadece plazmada yapıldı. **Bulgular:** Hasta ve kontrol grubu plazmada TAS, TOS, OSİ ve MDA değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak hasta grubunda eritrosit TAS düzeyi kontrol grubuna göre düşük ($p<0.05$), OSİ düzeyi ise yüksekti ($p<0.05$). Hasta grubunda plazma total tiyol düzeyinde kontrollere göre farklılık gözlenmezken, plazma native tiyol düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek ($p<0.001$), plazma disülfid düzeyi ise anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0.05$). **Sonuç:** Plazmada antioksidan bir molekül olan native tiyol düzeyinin OKB hastalarında yüksek olması eritrosit içinde azalan antioksidan kapasiteyi kompanse etme çabası olarak yorumlanabilir. Bu sonuçlara göre OKB gibi psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stres parametreleri değerlendirilirken plazma total oksidan kapasite yanında tiyol/disülfid oranının da çalışılmasının önemli olduğu ayrıca sadece plazma değil eritrosit içinde de bu parametrelerin ölçülmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Obsesif Kompulsif Bozukluk, oksidatif stres, tiyol, disülfid, tiyol/disülfid dengesi

SUMMARY

Objective: We aimed to compare Total Oxidant Level (TOL), Total Antioxidant Level (TAL), Oxidative Stress Index (OSI), Thiol/Disulfide levels, Plasma Malondialdehyde (MDA) levels in both plasma and erythrocyte patients with OCD and healthy controls. **Method:** Our study included 47 patients with OCD and 49 healthy controls. Sociodemographic data form was applied to all participants, CGI and Y-BOCS were applied to the patient group. TAL and TOL measurements were made in both plasma and erythrocytes, and Malondialdehyde (MDA) and Thiol/Disulfide measurements were made only in plasma. **Results:** TAL, TOL, OSI and MDA values in the plasma of the patient and control groups were compared, no statistically significant difference was found. However, erythrocyte TAS level was lower in the patient group ($p<0.05$) and OSI level was higher ($p<0.05$) in the patient group. While no difference was observed in plasma total thiol level in the patient group compared to the controls, plasma native thiol levels were significantly higher ($p<0.001$) and plasma disulfide levels were significantly lower ($p<0.05$). **Conclusion:** The high level of native thiol, an antioxidant molecule in plasma, in OCD patients can be interpreted as an effort to compensate for the decreased antioxidant capacity in erythrocytes. According to these results, we think that when evaluating oxidative stress parameters in psychiatric diseases such as OCD, it is important to study the thiol/disulfide ratio as well as the total oxidant capacity of the plasma, and it would be appropriate to measure these parameters not only in the plasma but also in the erythrocyte.

Key Words: Obsessive compulsive disorder, oxidative stress, thiol, disulfide, thiol/disulfide balance

DOI: 10.5505/kpd.2023.98853

Cite this article as: Yılmaz OF, Kartal F, Kartalci S. Evaluation of dynamic thiol/disulfide balance and oxidative metabolism in obsessive compulsive disorder patients. Turkish J Clin Psych 2023; 26:300-308

The arrival date of article: 13.09.2022, **Acceptance date publication:** 17.01.2023

Turkish J Clinical Psychiatry 2023;26:300-308

GİRİŞ

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), obsesyonlar ve/veya kompulsyonların görüldüğü, işlevsellikte önemli bozulmaya neden olan kronik psikiyatrik bir bozukluktur (1). OKB' nin etyolojisinde genetik yatkınlık ve nörobiyolojik etkenler olduğu düşünülse de patofizyolojisi halen kesin olarak aydınlatılamamıştır (1,2). Son yıllarda OKB eti-yolojisine yönelik etkenlerden birinin de serbest radikal hasarı olabileceği düşünülmektedir (3).

Organizmada serbest radikal üretimi ve tüketimi arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak adlandırılır ve bu durum serbest radikal oluşumunda artış, antioksidan savunma mekanizmasında bozulma ve sonuçta doku hasarı ile sonuçlanmaktadır (4). Beynin oksidatif metabolizmadaki değişimlere duyarlı olduğu ve oksidatif stresi tolere etmeye yönelik antioksidan kapasitesinin sınırlı olduğu bilinmektedir (5,6). Nöropsikiyatrik bozukluklarda artan sayıda nörodejeneratif değişimin saptanması, oksidatif hasarın nöropsikiyatrik hastalıkların etiyolojisinin bir parçası olduğu fikrini doğurmuştur (5,6). Nörobiyolojik temelleri karmaşık olan OKB patofizyolojisinde de oksidatif stresin rolüne ilişkin veriler sınırlı ve tutarsızdır. Bazı çalışmalarda OKB' de oksidatif stres değerlerinde herhangi bir farklılık gözlenmezken, bazılarında oksidatif dengenin antioksidanlar veya oksidanlar lehine değiştiği bildirilmiştir (7-10).

Organizmada oksidatif stresten en fazla etkilenen hücrelerin başında eritrositler yer almaktadır (5). Eritrositlerin kısıtlı metabolizmaları onları oksidatif stres maruziyeti gibi etkilere duyarlı yapar (11). Dolayısı ile bu tür araştırmalarda plazma oksidatif stres parametreleri yanında eritrosit içi oksidatif stres parametrelerinin de değerlendirilmesi oldukça önemli olabilir.

Plazmanın en büyük ve en sık kullanılan antioksidanlarından olan tiyoller hücrelerde oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik role sahiptirler. Bu özelliklerini yapılarında bulunan sülfidril (-SH) grubu ile sağlarlar. Reaktif oksijen türevleri ortamdaki tiyoller ile oksitlenerek disülfidleri oluştururlar. Dinamik tiyol/disülfid dengesi antioksidan koruma, sinyal iletimi, apoptozis, enzimatik aktivite ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ve hücreyel uyarı mekanizmalarında anahtar rolündedir (12). Oksidatif stresin

hastalıkların patogenezindeki etkilerinin aydınlatılması için tiyol/disülfid homeostazının değerlendirilmesinin kritik bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir. (12). Anormal tiyol/ disülfid denge düzeylerinin; çeşitli hastalıkların patogenezinde yer aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (13,14,15). Literatürde tiyol/disülfid dengesinin bazı psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur (16,17,18). Ancak erişkin tedavi alan OKB tanılı hastalarda tiyol/disülfid dengesini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Araştırmamızda öncelikle farmakolojik tedavi alan OKB tanılı erişkin hasta grubunda, oksidatif stress parametrelerini tiyol disülfid dengesi ile birlikte değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca oksidatif sisteme ait parametreleri plazmadan alınan örneklerin yanında, hücreyel düzeydeki değişimleri yansıtacağı için eritrositte de değerlendirmeyi amaçladık. Bu nedenle OKB tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrollerde hem plazma hem de eritrosit de, Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Tiyol/Disülfid düzeyleri, Plazmada Malondialdehit (MDA) düzeyini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmayı hedefledik. Bunun yanında Obsesif kompulsif belirti şiddeti ve işlevsellik düzeyi ile tiyol/disülfid dengesi ve oksidatif belirteçler arasında ilişki olabileceğini varsaydık. Çalışmamızın OKB'de Tiyol/disülfid dengesine ve hem plazma hem eritrositlerde oksidatif sistem parametrelerine ilişkin veri sunması açısından literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

YÖNTEM

Araştırmamızın örneklemini OKB tanılı hasta ve yaş-cinsiyet açısından hasta grubu ile eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerden oluşmaktadır.

Yapılan power analizinde hasta ve kontrol gruplarının %95 güven düzeyinde (alfa=0.05) ve %80 güç ile (beta=0.80) karşılaştırılabilmesi için etki büyüklüğü 0,63 olarak öngörüldüğünde grup başına alınması gereken minimum katılımcı sayısı 41 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamıza 18-65 yaş aralığında, en az okuma yazma düzeyinde eğitim gören, tıbbi kayıtları ve kendi beyanları sorgulandığında bilinen kronik fiziksel hastalığı bulunmayan, madde kullanım bozukluğu olmayan, romatolojik hastalık, nörolojik hastalık, ileri derecede obezite, gebelik, damarsal

hastalık, kafa travması öyküsü gibi tıbbi durumları bulunmayan, ksantin oksidaz inhibitörü (allopurinol, folik asit) ve antioksidan yapıda ajanların (vitamin E, vitamin C, N-asetil sistein) kullanımı olmayan katılımcılar dahil edilmiştir.

Bir üniversite hastanesinin psikiyatri polikliniğine, Aralık 2020-Haziran 2021 tarihleri arasında ayakta başvuran, bir psikiyatri uzmanı/asistanı tarafından DSM-5' e göre OKB tanısı konulan 62 hasta araştırmaya katılmak üzere değerlendirilmiştir (19). Hastaların 8'i formlardaki maddeleri eksik doldurması nedeni ile, 7'si psikiyatrik değerlendirme sonrası eş zamanlı ruhsal/kronik metabolik hastalıkları bulunması nedeni ile araştırmaya dahil edilmemiştir. Eş tanılı başka bir ruhsal hastalığı bulunmayan 47 OKB tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI) grubundan ilaç tedavisi almaktadır. Araştırmaya dahil edilen hastaların tümü, en az 2 senedir farmakoterapi altında tedavi ile takipli olan ancak OKB belirtilerinde artış nedeni ile ayakta polikliniğe başvuran katılımcılardan oluşmaktadır. Sağlıklı kontrol grubu hastanemizde görev yapan, herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan 49 sağlık çalışanından oluşmaktadır.

Araştırma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 19.02.2019/ 81 karar numarası ile onay alınmıştır. Tüm katılımcılardan gönüllü yazılı onam formu alınmıştır.

İşlem

Çalışmamızdaki tüm katılımcılara Sosyodemografik veri formu, hasta grubuna dahil edilen katılımcılara Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI), Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği (YBOKÖ) görüşmeci tarafından yaklaşık 30-45 dakikalık bir süre ayrılarak uygulanmıştır. Ardından tüm katılımcılardan kan örnekleri alınmıştır.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri Formu: Çalışmayı yürüten araştırmacılar tarafından oluşturulan yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesi olan Sosyodemografik Veri Formu; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, cinsiyet, medeni durum, sigara kullanımı, geçmişte madde kullanım öyküsüne (mevcut hali ile bulunmayan), ait verileri sorgulamaktadır.

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI): Psikiyatrik bozuklukların tümünde klinik olarak ilerlemeyi değerlendirmek için Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI) kullanılmaktadır (20). Ölçek 3 alt boyuttan oluşmakta ve hastalığın belirti düzelmelerini ve şiddetini ortaya koymaktadır. Ölçek görüşme sırasında doldurulan yarı yapılandırılmış bir ölçektir. İlk 2 alt boyut yedili likert tipinde olup hastalıkla ilgili genel düzelme ve hastalık şiddeti düzeyini ortaya koymaktadır. Son alt boyut ise etkinlik indeksini ortaya koyan 4'lü likert tipte bir alt boyuttur.

Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Değerlendirme Ölçeği (Y-BOKÖ): OKB belirtilerin niteliğini ve şiddetini derecelendirmek üzere geliştirilmiş bir ölçektir (21,22). Görüşmeci tarafından uygulanır. Toplam 19 maddeden oluşmaktadır fakat toplam puanın belirlenmesi için yalnızca ilk 10 madde kullanılır. İlk 5 madde obsesyonları, 6-10. maddeler kompulsiyonları değerlendirir. Her soru için puan aralığı 0-4 arasındadır. Toplam puan 0-40 arasında değişmektedir. Karamustafaloğlu ve ark. tarafından 1993 yılında Türkçeye geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (23).

Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

Biyokimyasal Analiz: Kan örnekleri hasta ve kontrol grubundan 12 saatlik açlık dönemini takiben antekubital venden alınmıştır. Antikoagülanlı tam kan tüplerine alınan kanlar 3000 rpm'de altı dakika sentrifüj edilerek serumları alınmıştır. Ardından eritrosit paketinin bulunduğu alt faz serum fizyolojik ile 2 defa yıkanarak eritrosit paketleri elde edildi. Hem plazma hem de eritrosit paketleri saklama tüplerine konarak çalışılmaya kadar -80°C derin dondurucuda muhafaza edildi. Analizlerin yapılacağı gün örnekler çözdürülüp MDA, TAS, TOS, total tiyol ve nativ tiyol ölçümleri yapıp OSİ hesaplandı.

Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü: TAS vücudun hücre içi ve hücre dışı total antioksidan kapasitesini ölçen bir yöntemdir. Total antioksidan seviye ölçümü ticari kit (RelAssay Diagnostic, Türkiye) yardımıyla yapılmıştır. Bu yöntemde alınan numune de bulunan antioksidanların ABTS radikalini koyu mavi-yeşil renkten renksiz ABTS durumuna dönüştürmesi prensibi bulunmaktadır (24). Kitte belirtildiği üzere 25 °C'ye ayarlanan ELİZA cihazında 500 µL reaktif 1 (ölçüm tamponu) ve 30 µL serum karıştırılıp 660 nm'de

absorbansı ölçümü yapılmıştır. Bu bileşiğe 75 µL reaktif 2 (renkli ABTS solüsyonu) konularak 10 dk. Süresince inkübasyona bırakıldı ve sonrasında 660 nm'de tekrar absorbans ölçümü yapılarak TAS seviyeleri hesaplandı.

Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü: TOS vücutta-ki oksidatif stresin toplam değeri olarak ifade edilir. Total oksidan seviye ölçümü ticari kit (RelAssay Diagnostic, Türkiye) yardımıyla yapılmıştır. Bu yöntemde numunede bulunan oksidanların ferröz iyon-şelatör kompleksini ferrik iyonlara okside etmesi sonucunda meydana gelen ferrik iyonlar ve asidik ortamda kromojen madde birleşmesi sonucunda meydana gelen renk farklılığına bağlıdır (25). Kitte belirtildiği üzere 25 °C'ye ayarlanan ELİZA cihazında 500 µL reaktif 1 (ölçüm tamponu) ve 75 µL serum karıştırılıp 530 nm'de absorbansı ölçümü yapılmıştır. Bu bileşiğe 25 µL reaktif 2 (pro-kromojen solüsyon) konularak 10 dk. süresince inkübasyona bırakıldı ve sonrasında 660 nm'de tekrar absorbans ölçümü yapılarak TOS seviyeleri hesaplandı.

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplanması: Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) formülü yardımıyla bulunmuştur (26).

Plazma Malondialdehit Düzeyi Ölçümü: MDA düzeyi plazmada ölçülmüştür. Lipid peroksidasyonundaki son ürünlerinden olan MDA, oksidasyonun dolaylı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Uchiyama ve ark.'nın yöntemine bağlı olarak MDA ölçümü yapılmıştır (27). MDA seviyeleri, elde edilen süpernatantın 95 °C'de tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girmesiyle meydana gelen renk değişiminin n-butanol fazından alınan süpernatantın spektrofotometre yardımıyla 535 ve 520 nm de okunmasıyla ölçülmüştür.

Tiyol/Disülfid Düzeylerinin Ölçümü: Tiyol-disülfid serum örneklerinden değerlendirilmiştir. Tiyol-disülfid değerini nativ tiyol (-SH) – disülfid (-S-S-) değişimi ticari kit yardımı ile belirlenmiştir (Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp, Gaziantep, Türkiye). Ticari kit metodunda ilk önce serum örneklerinde disülfid bağlarının sodyum borohidrit (NaBH₄) ile fonksiyonel tiyol gruplarına dönüştürülmesi yer almaktadır. Sonrasında ise formaldehit ile indirgeyici sodyum borohidrid, 5,5'- ditiobis-(2-nitrobenzoik) asidin (DTNB) azalmasını önleyici metod kullanılmaktadır (28). Bu yöntemle

oluşabilecek disülfid bağları engellenmektedir. Sülfid miktarları doğal tiyol/total tiyol, disülfid/total tiyol, disülfid/doğal tiyol yüzde oranları olacak şekilde hesaplanmıştır.

Dinamik tiyol/disülfid dengesi ve oksidasyon son ürünü olan MDA sadece plazmada ölçülürken, toplam oksidan ve antioksidan durumları yansıtan parametreler olan TAS, TOS, OSİ değerleri hem plazma hem de eritrosit içinde karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programı yardımıyla değerlendirilmiştir. Veriler ortalama (standart sapma) ve sayı (yüzde) olarak verilmiştir. Normal dağılım testi olarak Kolmogorov ve Smirnov testi yapılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerde parametrik testler, uymayanlarda non-parametrik testler uygulanmıştır. Sosyodemografik verilere ilişkin kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki kare testi uygulanmıştır. Sayısal verilerin iki grup arasında karşılaştırmalarında t testi kullanılmıştır. Veriler arasındaki korelasyonlar, normal dağılım gösterdikleri için Pearson Korelasyon Katsayısı testi ile belirlenmiştir. Değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların Sosyodemografik özelliklerinin tanımlayıcı verilerinin istatistiksel analizine ait bulgular Tablo 1 de

Tablo 1: Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin tanımlayıcı istatistige ait verilerin karşılaştırılması

		Hasta Grubu (n=47)	Kontrol Grubu (n=49)	p değeri
Yaş (ortess)		31.10±12.08	29.61±7.27	0.463
Cinsiyet (n%)	Erkek	23 (%48.9)	24 (%49)	0.998
	Kadın	24 (%51.1)	25 (%51)	
Medeni durum	Evlü	14 (%29.8)	21 (%42.9)	0.130
	Bekar	28 (%59.6)	27 (%55.1)	
	Boşanmış	5 (%10.6)	1 (%2)	
Sigara	Var	10 (%21.3)	10 (%20.4)	0.133
	Yok	37 (%78.7)	39 (%79.6)	
Eğitim düzeyi	İlköğretim	8 (%17)	0 (%0)	0.006
	Lise	10 (%21.3)	8 (%16.3)	
	Üniversite	27 (%57.4)	41 (%83.7)	
	Diğer	2 (%4.3)	0 (%0)	
Yaşadığı yer	Köy	2 (%4.3)	1 (%2)	0.154
	Şehir	43 (%91.5)	48 (%98)	
	Diğer	2 (%4.3)	0 (%0)	
Çalışma durumu	Çalışıyor	13 (%27.7)	28 (%57.1)	0.004
	Çalışmıyor	34 (%72.3)	21 (%42.9)	
Çocuk sahibi olma	Var	14 (%29.8)	15 (%30.6)	0.930
	Yok	33 (%70.2)	34 (%70.4)	
Madde kullanımı	Var	1 (%2.1)	0 (%0)	0.305
	Yok	46 (%97.9)	49 (%100)	

Not: OSİ= Oksidatif Stres İndeksi, Chi-kare test, p<0.05 ise anlamlı.

Tablo 2: Hasta grubundaki katılımcılara YBOK Öteği ve CGI'den aldıkları puanların minimum-maksimum ve ortalama değerleri

	Min-Max.	Ort±S.S.
YBOK-Obsesyon	1-20	13,04±4,27
YBOK-Kompulsiyon	3-20	9,89±4,74
YBOK-TOPLAM	6-40	22,93±8,42
CGI	5-14	8,70±2,04

Min-Max: Minimum-Maksimum, Ort±S.S.: Ortalama±Standart Sapma, YBOK: Yürütülen Obsesyon-Kompulsiyon Öteği (Y-BOKÖ), CGI: Global İyileşim Ölçeği (CGI), M.S. (aritmetik ortalama)

sunulmuştur.

Hasta grubunun YBOKÖ obsesyon alt boyutu ortalama puanı 13,04±4,27, YBOKÖ kompulsiyon alt boyutu ortalama puanı 9,89±4,74 dir. YBOKÖ toplam puan ortalaması 22,93±8,42 dir. Hastaların CGI' den aldıkları puan ortalaması 8,70±2,04 dır (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grubu plazma TAS, TOS, OSİ ve MDA değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,05). Oksidatif stres belirteçlerinden eritrositlerdeki OSİ düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Antioksidan belirteçlerinden eritrosit TAS düzeyinin hastalarda kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 3).

Plazma tiyol-disülfid düzeylerine ilişkin veriler incelendiğinde antioksidan belirteçlerden olan total tiyol düzeyleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmezken, plazma nativ tiyol düzeyinin hasta grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). Oksidatif stres belirteci olan plazma disülfid düzeyinin hastalarda kontrol grubundan düşük olduğu saptanmıştır (p<0,05). Dolayısı ile bu çalışmada hasta grubunda oksidatif stres belirteci olan disülfid/total tiyol, disülfid/nativ tiyol oranı sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha düşükken, antioksidan belirteci olan nativ tiyol/ tiyol oranı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 3).

Çalışmaya katılan hasta grubunun plazmada ölçülen TAS düzeyi ile YBOKÖ alt boyutları ve toplam puanının zıt yönde zayıf düzeyde ilişkili olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Plazmada TOS düzeyi ile hastalık yılı arasında aynı yönde zayıf kuvvette anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Araştırmamızın önemli bulgularından biri OKB tanılı hastalarda kontrollere antioksidan sistem göstergesi olan redükte tiyol (nativ tiyol/total tiyol)

Tablo 3: Katılımcıların plazma ve eritrositlerdeki TAS, TOS, OSİ, MDA, Total Tiyol ve Nativ Tiyol düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=47) Ort±S.S*	Kontrol grubu (n=49) Ort±S.S	T	P
TAS-ERİTROSİT	0,15±0,02	0,10±0,02	2,036	0,045
TOS-ERİTROSİT	5,71±0,93	5,80±0,86	-0,503	0,616
OSİ-ERİTROSİT	36,73±2,90	34,97±2,73	3,073	0,032
PLAZMA-MDA	3,90±0,42	3,84±0,47	0,740	0,461
TOS-PLAZMA	1,18±0,50	1,33±0,86	-0,995	0,322
TAS-PLAZMA	0,50±0,17	0,56±0,14	-1,778	0,079
OSİ-PLAZMA	2,73±1,87	2,57±1,88	0,414	0,680
PLAZMA-TOTAL TIYOL	305,83±32,33	294,57±35,12	1,592	0,106
PLAZMA-NATİVE TIYOL	131,24±30,45	200,31±38,30	4,967	0,000
PLAZMA-DİSÜLFİT	17,29±15,39	47,12±18,94	-2,784	0,006
NATİVE TIYOL/ TOTAL TIYOL	0,75±0,09	0,68±0,11	3,556	0,001
DİSÜLFİT/ TOTAL TIYOL	0,12±0,04	0,15±0,05	-3,556	0,001
DİSÜLFİT/ NATİVE TIYOL	0,16±0,03	0,27±0,25	-2,051	0,009

Ort±S.S.: Ortalama±Standart Sapma, Independent sample t test, p<0,05 ise anlamlı, TAS: Total Antioksidan Servisi, TOS: Total Oksidatif Servisi, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, MDA: Malondialdehid

oranı yüksek, oksidatif sistemin göstergesi olan tiyol oksidasyon-redüksiyon oranı (disülfid/nativ tiyol) ve okside tiyol (disülfid/total tiyol) oranı düşük bulunmuştur. Literatürü incelediğimiz kadarı ile erişkin OKB hastalarında tiyol-disülfid düzeyini inceleyen araştırma bulunmamaktadır. Yalnızca çocuk ve ergen grubunda yürütülen bir çalışmada farmakolojik tedavi almayan OKB tanılı hasta grubunda, bizim verilerimizin aksine plazma okside tiyol oranı ve tiyol oksidasyon-redüksiyon oranlarının kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir (29). Bu farklılığın olası sebeplerinden biri araştırmamıza dahil edilen hastaların farmakolojik tedavi kullanıyor olması olabilir. Başka bir olası sebebi de hastalığın başladığı çocukluk döneminde oksidatif strese bir artışa bağlı olarak disülfid düzeyleri yüksek seyrederken, erişkin yıllarda belki de hastalığın kronikleşmesiyle birlikte olası bir kompanzatuvar mekanizma sonucunda antioksidan sistemin devreye girmesiyle plazma disülfid düzeylerinde azalma, nativ tiyol düzeylerinde artış gerçekleşiyor olabilir.

Erişkin dönemde OKB dışındaki psikiyatrik bozukluklarda tiyol/disülfid dengesinin incelendiği araştırmalar bulunmaktadır. Şizofreni, Eroin Kullanım Bozukluğu, Anksiyete Bozukluğu tanılı hastalarda yürütülen çalışma sonuçlarına göre tiyol/disülfid dengesi incelendiğinde genellikle oksidatif parametrelerde artış olduğu bildirilmiştir (17,18,30-33). Bipolar bozuklukta yürütülen bir çalışmada manik dönemde antioksidan parametrelerin remisyondaki hastalara ve sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu saptanırken (16). Başka bir çalışmada hastalığın klinik evresinden bağımsız olarak antioksidan belirteçlerin yüksek

Tablo 4. Hastaların CGI, YBOKÖ, Hastalık süresi ile plazma ve eritrositlerdeki TAS, TOS, OSI, MDA, Total Tiyol ve Nativ Tiyol düzeylerinin korelasyonu

		TOS-ERİTROSİT	TAS-ERİTROSİT	OSİ-ERİTROSİT	PLAZMA-MDA	TOS-PLAZMA	TAS-PLAZMA	OSİ-PLAZMA	PLAZMA-TOTALİ TYOL	PLAZMA-NATİVİTİTYE OL	PLAZMA-DEĞİŞLİFT	NATİVE TYOL/TOTAL TYOL	DISÜLFİD TOTAL TYOL	DEĞİŞLİD NATİVE TYOL
CGI	R	-0,098	0,318	-0,378	-0,308	0,134	-0,232	0,210	-0,079	-0,197	0,119	-0,102	0,123	0,159
	F	0,052	0,807	0,841	0,546	0,202	0,117	0,157	0,197	0,158	0,462	0,204	0,204	0,202
YBOK-obezyem	R	0,124	0,270	-0,302	-0,113	0,071	-0,140**	0,274	0,027	-0,214	0,246	-0,270	0,271	0,284
	F	0,130	0,882	0,554	0,471	0,522	0,802	0,262	0,258	0,142	0,104	0,268	0,268	0,072
YBOK-temizlik	R	0,242	0,107	0,778	-0,114	0,021	-0,162**	0,108	-0,080	-0,188	0,207	-0,118	0,118	0,112
	F	0,181	0,124	0,822	0,444	0,822	0,838	0,485	0,822	0,262	0,568	0,415	0,415	0,412
YBOK-Teşhis	R	0,246	0,217	-0,307	-0,118	0,015	-0,166**	0,167	-0,023	-0,188	0,162	-0,184	0,184	0,204
	F	0,098	0,108	0,822	0,430	0,724	0,807	0,182	0,877	0,201	0,278	0,185	0,185	0,178
Hastalık yaşı	R	0,071	0,140	-0,127	0,842	0,018**	-0,117	0,211	-0,108	-0,171	0,341	-0,064	0,064	0,07
	F	0,026	0,221	0,282	0,778	0,888	0,472	0,115	0,287	0,218	0,206	0,521	0,521	0,702

Pearson korelasyon testi, ** p < 0,01 * p < 0,05, Yaş-Beslenme Durumunu Korelasyon Ölçeği (Y-BOKÖ), Klinik Global İzlem Ölçeği (CGI), TAS: Total Antioksidan Seviyesi, TOS: Total Oksidatif Seviyesi, OSI: Oksidatif Stres İndeksi, MDA: Malondialdehid.

olduğu bildirilmiştir (34). Örneklemi BB ve unipolar depresyon tanılı hastalardan oluşan bir çalışmada plazma oksidatif stres parametrelerinin her iki hasta grubunda belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir (35). Farmakolojik tedavi almayan depresyon tanılı hastalarda yürütülen bir araştırmada ise kontrol grubuna göre plazmada tiyol disülfid hemostazına ait antioksidan parametrelerin yüksek, oksidatif stres parametrelerinin düşük olduğu saptanmıştır (36). Özetle literatürde psikiyatrik bozukluklarda tiyol/disülfid dengesine ait verilerin çelişkili olduğu görülmektedir. Bu çelişkili sonuçların olası sebepleri; çalışmaların hastalıkların farklı dönemlerinde yapılması, tiyol/disülfid dengesini etkileyebilecek ilaç kullanımı ve/veya eşlik eden ek psikiyatrik veya fiziksel hastalıkların varlığı olabilir. Çalışmamızın sonuçları OKB' de artan oksidatif stresi telafi etme amacı ile kompanzatuvar bir mekanizma olarak tiyol/disülfid dengesinin indirgeyici taraf olan nativ tiyol tarafına kaydığı şeklinde yorumlanabilir. Sonuç olarak dinamik tiyol/disülfid homeostazı gibi oksidatif strese ait diğer yollarla birlikte düşünüldüğünde, OKB' de oksidatif stres ile ilişkili daha karmaşık bir etkileşimin olabileceği fikri akla gelebilir.

OKB tanılı hastalarda kontrol grubuna göre eritrosit içindeki TAS düzeyi düşük OSI değeri daha yüksek saptanmıştır. TOS değeri açısından hasta ve kontrol gruplarında farklılık bulunmamıştır. Dolayısı ile bu sonuçlar TOS/TAS oranı olan OSI yüksekliğinin total antioksidan ka-

pasitedeki yani TAS düzeyindeki azalmadan kaynaklandığını göstermektedir. OKB tanılı hastalarda psikotrop ilaç kullanımı, sigara, eş tanılı OKB dışı psikiyatrik hastaların değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde sağlıklı kontrollere göre plazmadan elde edilen materyallerde antioksidan parametrelerin yüksek, oksidatif stres parametrelerinin düşük olduğu veya değişkenler arasında farklılık olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (37,38). Medikal tedavi almayan ve komorbid hastalığı bulunmayan çocuk ve ergen yaş grubundaki OKB hastalarında kontrollere göre plazma antioksidan belirteçleri düşük, oksidasyon belirteçleri yüksek saptanmıştır (39).

Biz de çalışmamızda plazma da oksidatif sisteme ait belirtilerde farklılık olmadığını gözlemledik. Önceki çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında sonuçlar arası çelişkinin farklı ölçüm teknikleri, incelenen materyal (eritrosit, plazma, serum vb.), psikotrop kullanımı, farklı yaş grubu, hastalığın farklı evrelerinde numune alınması, farklı etnik kökenler, yaşam tarzı ve diyet özelliklerinden kaynaklandığı çıkarımında bulunulabilir. Literatüre bakıldığında genel kanı OKB 'de plazma antioksidan kapasitenin düşük olduğu şeklinde yorumlansa da biz bu sonucu OKB tanılı hastaların plazmalarında gözlemleyemedik (37). (40). Ancak eritrosit içi oksidatif stres parametrelerinde anlamlı farklılıklar olduğunu tespit ettik. OKB hastalarında plazma ve eritrosit içindeki oksidatif değerlere ait bu farklı bulgularımız birlikte değerlendirildiğinde oksidatif stres belirteçlerinde-

ki değişimin eritrosit içinde başlayabileceği şeklinde yorumlanabilir. Eritrositlerin tüm vücutta ki hatta beyindeki metabolizmayla etkileşimi göz önünde bulundurulursa bu durumun OKB' deki nörofizyolojik değişimlerle ilişkili olabileceği ileri sürülebilir.

Çalışmamızda lipid peroksidasyonunun bir indeksi olan plazma MDA düzeylerini incelediğimizde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olmadığını saptadık. Şizofreni tanılı hastalarla yürütülen bir çalışmada da sonuçlarımız ile uyumlu olarak hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında plazma MDA düzeyi açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (41). Ancak plazma MDA düzeyinin OKB tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (3,41). Çalışmamızda plazma MDA düzeylerinde farklılık olmaması, incelediğimiz diğer oksidatif stres parametrelerine ilişkin farklılıkları eritrosit düzeyinde tespit ederken, plazma düzeyinde saptamayışımıza ait verilerle tutarlı bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Araştırmamızda değerlendirdiğimiz oksidasyon belirteçleri ile YBOKÖ, KGI' den aldığı ortalama puanlar ve hastalık süresi arasındaki ilişkiyi de inceledik. Obsesif kompulsif belirti şiddeti ile plazma TAS düzeyi arasında zayıf düzeyde ters yönde, hastalık süresi ile TOS düzeyi arasında zayıf düzeyde aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu tespit ettik. Selek ve ark. OKB hastalarında oksidatif dengenin antioksidan tarafa doğru kaymasını bir rebound fenomen veya kronikleşme göstergesi olarak yorumlamıştır (37). Ek olarak aynı çalışmada hastalığa uzun süreli maruz kalmanın antioksidan mekanizmaları arttırmış olabileceği veya alternatif olarak tedavi, antioksidan mekanizmaları aktive etmiş olabilir şeklinde yorumlanmıştır. Bizim sonuçlarımıza göre de obsesif kompulsif belirti şiddeti arttıkça TAS düzeyinin azalması ve hastalık süresi arttıkça TOS düzeyinin artması oksidatif dengenin hastalık şiddetinden ziyade kronikleşmeden daha fazla etkilenebileceği çıkarımını desteklemektedir.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri erişkin, farmakolojik tedavi alan OKB tanılı hastalarda MDA, TAS, TOS, OSİ gibi oksidatif stres parametreleri ile birlikte tiyol/disülfid dengesinin ilk kez değerlendirilmesidir. İncelenen materyale ait çelişkiyi azaltmak oksidatif stres parametrelerini

hem plazma hem de eritrosit düzeylerini incelemiş olmamız da güçlü yönlerimizdendir. Çalışmamızın kesitsel nitelikte bir çalışma olması başlıca kısıtlılığımız sayılabilir. Katılımcıların antioksidan ajan kullanmıyor olması ve nörolojik, genetik veya kronik tıbbi bir hastalıklarının olmaması gözetilerek oksidatif sistemi etkileyen faktörler devre dışı bırakılmaya çalışılmıştır. Ancak Hastaların kullandıkları psikotrop ilaçlar, beslenme, egzersiz durumu, Vücut Kitle indeksinin etkisinin dışlanmamış olması önemli kısıtlılıklardandır. Her ne kadar sigara kullanımının dışlanmamış olması da araştırmamızın kısıtlılığı olsa da gruplar arasında sigara kullanım oranlarının anlamlı düzeyde farklılık göstermemesi bir avantaj sayılabilir. Çalışmaya, polikliniğimize başvuruda bulunan OKB grubu hastalar dahil edilmiştir; bu nedenle toplum tarama çalışmalarıyla ortaya konulan sonuçlar farklılık gösterebilir. Çalışmamızda homojen özellikli bir hasta grubu seçilmesinden dolayı diğer psikiyatrik komorbiditelerin sonuçlara tolası etkisi araştırılmamıştır.

SONUÇ

Çalışmamızın erişkin OKB hastalarında Tiyol/Disülfid düzeyini araştırarak tilk çalışma olması açısından önem arz ettiğini düşünmekteyiz. Bildirilen diğer sistemik hastalıkların aksine, OKB tanılı hastalarda dinamik tiyol/disülfid homeostazi, oksidatif strese yanıt olarak artan anti-oksidatif telafiler gibi mekanizmalarla ilişkili olabilir. Çalışmamız kesitsel desende bir araştırma olduğu için her ne kadar neden sonuç ilişkisi netleştirilemeye de ilerleyen çalışmalarda altında yatan olası mekanizmaların boylamsal olarak araştırılması önerilebilir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde OKB tanılı hastalarda plazma TAS, TOS değerlerinin kontrol grubundan farklı olmadığını ancak eritrosit TAS düzeyinin OKB tanılı hasta grubunda düşük, OSİ oranının yüksek olduğunu saptadık. Literatüre bakıldığında OKB' de genellikle plazma oksidatif stres belirteçlerinden oksidan düzeylerinin yüksek, antioksidan düzeylerinin ise düşük olduğu gözlenmektedir (40). Tiyol-disülfid parametrelerini incelediğimizde genel kanının aksine antioksidanların yüksek olduğunu belirledik. Plazmada antioksidan bir molekül olan native tiyol düzeyinin OKB tanılı hastalarda yüksek olması,

eritrosit içinde azalan antioksidan kapasiteyi kompense etme çabası olarak yorumlanabilir. Biz bu sonuçlar ışığında OKB gibi psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stres parametreleri değerlendirilirken plazma total oksidan kapasite yanında tiyol/disülfid dengesinin de çalışılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca sadece plazma değil eritrosit içinde de bu parametrelerin ölçülmesinin uygun olacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Işık E, Taner E, Işık U. *Current Clinical Psychiatry*. Ankara: Golden Print Press, 2008, pp. 180- 181.
2. Stein DJ. *Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders*. *Biol Psychiatry* 2000;47:296-304.
3. Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, Dogan O. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1039-1042.
4. Pandey KB, Rizvi SI. Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3:2-12.
5. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, Yücel M, Gama CS, Dodd S, Dean B, Magalhães PVS, Amminger P, McGorry P, Malhi GS. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35:804-817.
6. Heo JH, Han SW, Lee SK. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radic Biol Med* 2005;39:51-70.
7. Alici D, Bulbul F, Virit O, Unal A, Altındag A, Alpak G, Alici H, Ermis B, Orkmez M, Taysi S, Savas H. Evaluation of oxidative metabolism and oxidative DNA damage in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2016;70:109-15.
8. Şimşek Ş, Gençoğlu S, Yüksel T. DNA damage and antioxidants in treatment naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Psychiat Res*. 2016;237:133-137.
9. Behl A, Swami G, Sircar SS, Bhatia MS, Banerjee BD. Relationship of possible stress-related biochemical markers to oxidative/antioxidative status in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*. 2010;61:210-214.
10. Myers SG, Wells A. Obsessive-compulsive symptoms: the contribution of metacognitions and responsibility. *J Anxiety Disord*. 2005;19:806-817.
11. Matteucci E, Giampietro O. Electron Pathways through Erythrocyte Plasma Membrane in Human Physiology and Pathology: Potential Redox Biomarker? *Biomark Insights*. 2007;2: 321-329.
12. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochem* 2014;47:326-332.
13. Gumusayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr* 2016:1-6.
14. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, Yılmaz N, Güler S. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with 67 thiol oxidation. *Endocrine*. 2016;51:47-51.
15. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekoglu H, Neselioglu S, Erel Ö, Örnek E. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med* 2015;33:1567-1571.
16. Erzin G, Kotan VO, Topçuoğlu C, Ozkaya G, Erel O, Yuksel RN, Ürer E, Aydemir MÇ, Göka E. Thiol/disulphide homeostasis in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2018;261:237-242.
17. Şahin EK, Turan G, Neselioglu S, Can SS, Atagun MI. Thiol-disulphide homeostasis in patients with general anxiety disorder and panic disorder. *Dusunen Adam J Neurol Sci Psychiatry* 2019;4:289-294.
18. Ünal K, Erzin G, Yüksel RN, Alisik M, Erel Ö. Thiol/disulphide homeostasis in schizophrenia patients with positive symptoms. *Nord J Psychiatry* 2018;8:1-4.
19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Arlington; American Psychiatric Association, 2013,129-140
20. Guy W. *Clinical global impression*. In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD 1976, p.218-221.
21. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Nov;46(11):1006-11.
22. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, Charney DS. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Nov;46(11):1012-6.
23. Karamustafaloğlu KO, Ucısık AM, Ulusoy M. The validity and reliability study of the Yale-Brown obsession-compulsion rating scale. *Bursa, Savas Offset* 1993; 86.
24. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-85.
25. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-11.

26. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005; 100:61-64.
27. Uchiyama M, Mihara M. Determination of MDA precursor in tissue by TBA test. *Anal Biochem* 1978;36: 271-78.
28. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochem.* 2014;47:326-332.
29. Ozkan Y, Kandemir H, Sapmaz, SY, Taneli F, Ozdemir H, Ozkan OG. Thiol/disulfide homeostasis in medication-naive children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2021; 140:159-164.
30. Asoğlu M, Kilicaslan F, Beginoğlu Ö, Fedai Ü, Akil Ö, Çelik H, Büyükaslan H. Thiol/disulphide homeostasis as a new oxidative stress marker in untreated patients with generalized anxiety disorder. *Alpha Psychiatry* 2018; 19:143-149.
31. Kulaksizoglu B, Kulaksizoglu S. Thiol-Disulfide Homeostasis in Patients with Panic Disorder. *Int J Clin Med* 2017;8:34-41.
32. Topcuoglu C, Bakirhan A, Yilmaz FM, Neselioglu S, Erel O, Sahiner SY. Thiol/disulfide homeostasis in untreated schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2017;251:212-216.
33. Bakirhan A, Goka E. Thiol/Disulphide Homeostasis in Men with Heroin Addiction. *Dusunen Adam J Neurol Sci Psychiatry* 2017;30:95-100.
34. Cıngı Yırın M, Unal K, Yırın O, Kılıc OHT, Erel O. Thiol/disulphide homeostasis in manic episode and remission phases of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry* 2018;72:572-577.
35. Erzin G, Ozkaya G, Topcuoğlu G, Yüksel RN, Erel O, Yurt EF, Göka E, Gülöksüz S. Thiol/disulfide homeostasis in bipolar and unipolar depression. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci* 2020;18:395-401.
36. Baykan H, Durmaz O, Ozgur B, Alısık M, Can Sahin M, Karlıdere T, Erel O. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel oxidative stress marker in women with major depressive disorder. *Alpha Psychiatry* 2018,19: 135-142.
37. Selek S, Herken H, Bulut M, Ceylan MF, Celik H, Savas HA, Erel O. Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: A total evaluation of oxidant-antioxidant status. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:487-491.
38. Alici D, Bulbul F, Virit O, Unal A, Altındag A, Alpak G, Alici H, Ermis B, Orkmez M, Tayı S, Savas H. Evaluation of oxidative metabolism and oxidative DNA damage in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016;70: 109-115.
39. Kandemir H, Abuhandan M, Aksoy N, Savik E, Kaya C. Oxidative imbalance in child and adolescent patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2013; 47:1831-1834.
40. Maia A, Oliveira J, Lajnef M, Mallet L, Tamouza R, Leboyer M, Oliveira-Maia A J. Oxidative and nitrosative stress markers in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139: 420-433.
41. Ozdemir E, Cetinkaya S, Ersan S, Kucukosman S, Ersan EE. Serum selenium and plasma malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activities in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:62-65.