

Anksiyete Bozukluğu Olan Çocuklarda Oksidatif Stres ve Tiyo-Disülfid Hemostazi

Oxidative Stress and Thiol-disulphide Hemostasis in Children with Anxiety Disorders

Armagan ARAL¹, Bahattin AVCI², Neriman KESİM³, Oğuzhan ŞİMŞEK³

¹İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Samsun, Türkiye

³Samsun Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Samsun, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Anksiyete bozuklukları (AB), ruhsal problemlerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır; ancak etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Anksiyete bozuklukları olan çocuklarda oksidatif ve antioksidatif sistemler arasındaki denge bozulmaktadır. Toplam oksidan/antioksidan seviye (TOS/TAS) ve tiyo/disülfid homeostazi (TDH), oksidatif stresi farklı mekanizmalarla göstermektedir. Bugüne kadar, bu konudaki araştırmalar çoğunlukla yetişkinlere odaklanmıştır. Bununla birlikte, pediatrik popülasyonlarda oksidatif stresi anlamının önemi giderek daha fazla vurgulanmaktadır. Bu nedenle, bu araştırma AB olan çocuklarda TOS/TAS ve TDH'yi incelemeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Çalışma, tedavi görmemiş AB olan 40 çocuk ve yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş 40 sağlıklı kontrol (SK) grubunu içermektedir. Değerlendirme için sosyodemografik veriler ile Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği (ÇATÖ) kullanılmıştır.

Bulgular: Sonuçlar, AB olan çocuklarda TOS ve Oksidatif Stres İndeksi'nin (OSI) yükseldiğini ve TAS'ın azaldığını göstermiştir. Ancak, TDH açısından değerlendirildiğinde, anlamlı bir fark bulunmamıştır. Lojistik regresyon analizi,

TOS'u AD için anlamlı bir öngörücü olarak tanımlamıştır ($p=0,027$; OR=5,49, %95 CI: 1,21–24,84). Dinamik-disülfid seviyeleri modelin öngörü doğruluğunu artırmasına rağmen, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p=0,063$).

Sonuç: Bulgularımız, AB'de potansiyel bir oksidatif disfonksiyona işaret etmektedir. Çalışma, TOS'un pediatrik AB ile SK gruplarını ayırt etmek için güçlü ve güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini vurgulamaktadır. Ayrıca TDH'da anlamlı bir değişiklik bulunmaması, pediatrik AB'de oksidatif stresin öncelikle alternatif yollarla meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, oksidatif strese katkıda bulunan DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu süreçlerinin karmaşık bir etkileşimini olabileceğini ortaya koymaktadır. Oksidatif stres belirteçlerinin tedavi ve tanı araçları için yeni hedefler olarak kullanılma potansiyelini keşfetmek amacıyla, ileriye dönük, büyük ölçekli, randomize çalışmalar gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Anksiyete bozukluğu, çocuk, oksidatif stres, tiyo/disülfid homeostazi

ABSTRACT

Introduction: Anxiety disorders (AD) constitute a significant part of mental health problems; however, their pathogenesis remains not fully elucidated. The balance between the oxidative and antioxidative systems are disrupted in children with AD. The total oxidant/antioxidant status (TOS/TAS) and thiol/disulphide homeostasis (TDH) show oxidative stress through different mechanisms. To date, research in this context has tended to focus on adults rather than children. Despite this, understanding oxidative stress in pediatric populations is increasingly emphasized. Therefore, this research aims to investigate TOS/TAS and TDH in children with AD.

Methods: The study included 40 treatment-naive children with AD and 40 healthy controls matched by age and sex. Sociodemographic data and The Screen for Child Anxiety-Related Emotional Disorders (SCARED) were used for assessment.

Results: The results showed that TOS and the Oxidative Stress Index (OSI) were elevated, and TAS was reduced in children with AD compared to controls. However, when evaluated in terms of TDH, there was no significant difference.

Logistic regression analysis identified TOS as a significant predictor of AD ($p=0,027$; OR=5.49, 95% CI: 1.21–24.84). Although dynamic-disulphide level improved the model's predictive accuracy, they did not reach statistical significance ($p=0,063$).

Conclusion: These findings suggest a potential oxidative dysfunction in AD. The study highlights the potential utility of TOS as a robust biomarker for distinguishing pediatric AD from HC. Furthermore, the absence of significant changes in TDH suggests that oxidative stress in pediatric AD may primarily involve alternative pathways. This may involve a complex interplay of DNA damage, lipid peroxidation, and protein oxidation processes contributing to the oxidative stress observed in AD. To explore the potential for using oxidative stress markers as novel targets for treatment and diagnostic tools for AD, prospective, large-scale, randomized trials are required.

Keywords: Anxiety disorders, child, oxidative stress, thiol/disulphide hemostasis

Cite this article as: Aral A, Avci B, Kesim N, Şimşek O. Anksiyete Bozukluğu Olan Çocuklarda Oksidatif Stres ve Tiyo-Disülfid Hemostazi. Arch Neuropsychiatry 2025;62:264–269. doi: 10.29399/npa.28937

GİRİŞ

Anksiyete bozuklukları (AB), çocuklar ve ergenlerde en sık gözlemlenen ruhsal tanılardan biridir ve tahmini prevalansı yaklaşık %15'tir (1). Anksiyete bozukluklarının etiyolojisini açıklamak için çeşitli biyolojik, genetik ve psikososyal teoriler öne sürülmüş olsa da, kesin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (2). Son yıllarda, AB'ye odaklanan biyolojik

çalışmaların sayısında bir artış gözlemlenmiştir. Katekolaminler, AB'nin patofizyolojisinde yer alan temel nörotransmitterlerdir (3). Katekolaminerjik sistem aşırı aktif hale geldiğinde, reaktif oksijen ve nitrojen türleri (ROT ve RNT) üretilir ve bu da oksidatif strese yol açar. Güncel araştırmalar, oksidatif stresin nöronal yapıyı etkileyerek AB'nin

Öne Çıkan Noktalar

- TOS ve OSI seviyeleri, AB tanısı alan çocukları SK grubundan etkili bir şekilde ayırt etmektedir.
- TOS, AB'nin öngörülmesinde önemli bir biyobelirteç olarak belirlenmiştir.
- AB'li çocuklarda TDH'deki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

patofizyolojisinde rol oynadığını öne sürmektedir (4,5). Anksiyete bozuklukları ile oksidatif stres arasındaki kesin neden-sonuç ilişkisi tam olarak net olmasa da, oksidatif stresin kaygıyı düzenleyen sistemler üzerindeki etkileri aracılığıyla AB'yi etkilediği düşünülmektedir. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda yapılan araştırmalar, oksidatif stres ve AB arasındaki bağlantıyı çeşitli mekanizmalar aracılığıyla vurgulamıştır. Öyle ki, oksidatif stres, vücudun stres yanıtını düzenleyen hipotalamus-pituiter-adrenal (HPA) eksenini etkileyebilir. Oksidatif stres nedeniyle stres hormonlarının, özellikle kortizolun, artan salınımı kaygı belirtilerini şiddetlendirebilir. Ayrıca, oksidatif stres, nöronların lipid zarlarına zarar vererek ve sinir iletimini bozarak nörotransmitter dengesini (örneğin serotonin, dopamin, norepinefrin) etkileyebilir ve bu da AB'ye katkıda bulunabilir. Dahası, oksidatif stres beyinde mikrogial hücre aktivasyonu ve proenflamatuvar sitokinlerin salınımını teşvik eden enflamatuvar süreçleri başlatabilir veya şiddetlendirebilir. Oksidatif stresin yol açtığı mitokondriyal disfonksiyon ve hücre hasar, nöronal fonksiyonu daha da bozarak kaygı belirtilerine katkıda bulunabilir (6). AB'de oksidatif ve antioksidatif parametreler üzerine yapılan çalışmalar birçok önemli bulgu ortaya koymuş olsa da (7,8), AB'li çocuklarda oksidatif metabolizma tam olarak anlaşılamamıştır. AB'li çocuklarda oksidatif/antioksidatif dengenin oksidasyon yönüne kaymasıyla ilgili sınırlı sayıda araştırma mevcuttur (9,10).

Oksidatif stresin kapsamlı bir değerlendirmesi, sadece antioksidanlar ve oksidanların izole ölçümleri ile tam olarak saptanamayabilir. Bu nedenle, toplam antioksidan seviye (TAS) ve toplam oksidan seviyenin (TOS) değerlendirilmesi, oksidatif stresin daha doğru yansıtan güvenilir göstergeler olarak kabul edilmektedir. Oksidatif stres endeksi (OSI), TOS'un TAS'a oranı olarak hesaplanır ve organizmadaki antioksidanlar ve oksidanlar arasındaki dengeyi gösteren genel oksidatif durumu yansıtır (11).

Tiyoller, sülfhidril (-SH) grubu içeren iyi bilinen antioksidan moleküllerdir. Oksidan moleküllerle reaksiyona girerek disülfid bağları oluştururlar. Plazma tiyol içeriğinin değerlendirilmesi büyük önem taşır, çünkü biyolojik sistemlerde oksidasyon sürecinde ilk tüketilen moleküller tiyollerdir ve bu durum, oksidasyonun biyolojik sistemler üzerindeki etkileri hakkında önemli bilgiler sağlar (12). Aktif tiyol/disülfid homeostazının (TDH) korunması, detoksifikasyon, apoptoz ve enzimatik reaksiyonlar için kritik öneme sahiptir (13,14). Bu nedenle, oksidatif stres tarafından tetiklenen hastalık süreçlerinde TDH'nin dinamik dengesinin bozulabileceği öne sürülmektedir. Bu bağlamda, artan kanıtlar, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile şizofreni gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklarda TDH'nin dinamik dengesinin bozulduğunu göstermektedir (15–17). Birçok çalışma, AB'li erişkinlerde TDH dengesinin bozulduğunu tutarlı bir şekilde bulmuştur; ancak, AB olan çocuklarda TDH'nin değeri henüz belgelenmemiştir (18,19).

İlgili literatürün gözden geçirilmesi, AB olan çocuklarda hem toplam oksidan/antioksidan seviyeyi hem de TDH'yi doğrudan değerlendiren bir araştırma olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, bu kesitsel çalışmada

AB'li çocuklarda TOS/TAS ve TDH'yi değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, klinik ortamlarda tespit edilebilen bu moleküllerin ayırt edici biyomarkerlar olarak hizmet edip edemeyeceğini belirlemeye çalıştık. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma AB'li çocuklarda bu oksidatif stres göstergelerinin kapsamlı bir analizini sunan ilk klinik araştırmadır.

YÖNTEM

Bu kesitsel araştırmaya, Nisan 2021 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında Çocuk Psikiyatrisi Kliniği'nde çocuk psikiyatrları tarafından AB tanısı konulan, yaşları 6 ile 13 arasında olan ve tedavi almamış 40 çocuk dâhil edilmiştir. Bu çocuklar, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilen 40 sağlıklı kontrol grubu (SK) ile karşılaştırılmıştır. Tanılar K-SADS-PL tanı görüşmesi kullanılarak doğrulanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen çocuklar, eğer herhangi bir kronik hastalığa sahiplerse, AB dışındaki bir psikopatolojiye sahipse, vücut kitle endeksi (VKİ) ≥ 30 ise veya son bir ay içinde diyet kısıtlaması yapmışlarsa, çalışmadan hariç tutulmuşlardır. Araştırmacı, katılım kriterlerini karşılayan bireylere Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği (ÇATÖ) uyguladıktan sonra, çocuklardan kan örnekleri alınmıştır.

Ölçümler

Ölçekler

Sosyodemografik Veri Formu

Bu çalışma için araştırmacılar tarafından oluşturulan bu form; yaş, cinsiyet, ebeveynlerin sosyoekonomik durumu, kardeş sayısı, vücut kitle endeksi (VKİ), tıbbi durumlar ve diyet kısıtlamaları gibi özellikleri içermektedir.

Okul Çağındaki Çocuklar İçin Duygudurum Bozuklukları ve

Şizofreni –Şimdiki ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG-ŞY)

ÇDŞG-ŞY, çocuklarda ruhsal bozuklukları tanılamak amacıyla, Kaufman ve ark. tarafından geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir görüşme yöntemidir (20). Bu ölçek, DSM-IV tanı kılavuzuna göre düzenlenmiştir. Başlangıçta yapılandırılmamış bir görüşme ve ardından 40'tan fazla psikiyatrik bozukluğu ve yaklaşık 200 semptomu, hem son iki ay içindeki hem de geçmişteki belirtileri kapsayan bir tarama görüşmesini içerir. Bu aracın Türkçe'ye çevirisi Gökler ve ark. tarafından yapılmıştır (21).

Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği (ÇATÖ)

Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği (ÇATÖ), çocukluk döneminde kaygı şiddetini ölçmek amacıyla tasarlanmış 41 maddelik bir ölçek olup, katılımcılar maddeleri 3 dereceli bir ölçek üzerinde değerlendirir: 0 "doğru değil ya da neredeyse hiç doğru değil", 1 "bazen doğru", 2 "doğru ya da sık sık doğru" olarak puanlanır. Bu değerlendirme, 0 ile 82 arasında değişen bir skorla sonuçlanır ve yüksek skorlar daha yüksek kaygıyı gösterir. Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği puanları, Türk popülasyonu için geçerlilik ve güvenilirlik açısından tatmin edici sonuçlar vermiştir ve Cronbach's α değeri 0,88 olarak hesaplanmıştır (23).

Biyokimyasal Analiz

Çalışma sonuçları üzerinde dışsal değişkenlerin etkisini en aza indirmek amacıyla, tüm katılımcılara kan örneği alınmadan önce kahve, çay veya yiyecek tüketmemeleri talimatı verilmiştir. Venöz kan örnekleri, 12 saatlik gece açlığının ardından antekübital venden alınmıştır. Her hastadan biyokimya tüpleri kullanılarak toplam 10 mL venöz kan örneği toplanmıştır. Otuz dakikalık bir inkübasyon süresinden sonra, örnekler 3000 g'de 10 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminin ardından serumlar ayrılmış ve analiz yapılabildiği kadar -80°C'de saklanmıştır. Biyokimyasal analizler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda, Shimadzu UV-160 VIS-NR spektrofotometresi (Kyoto, Japonya) ve Biotek Instruments analizörü (Highland, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Toplam Oksidan/Antioksidan Seviye (TOS/TAS) Ölçümü

Plazma TOS, Erel tarafından tanımlanan yeni bir otomatik kolorimetrik yöntemle (Rel assay diagnostic, Türkiye) değerlendirilmiştir (11). Bu yöntemde, örnekte bulunan oksidanlar, ferroz iyon-o-dianizidin kompleksinin ferrik iyon oksidasyonuna neden olur. Bu oksidasyon işlemi, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri tarafından kolaylaştırılır. Ferrik iyon, asidik koşullar altında ksilol turuncusu ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen bu renk yoğunluğu, örnekteki toplam oksidan molekül miktarı ile orantılıdır. Analiz, hidrojen peroksit kullanılarak kalibre edilir ve sonuçlar mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri cinsinden ifade edilir (mmol H₂O₂ Eqv./L). Analizler arası değişim katsayısı (CV) %3,9, analiz içi CV %3,2 olarak hesaplanmıştır.

Aynı zamanda TAS da, Erel tarafından geliştirilen yeni bir otomatik kolorimetrik teknikle değerlendirilmiştir (11). Bu yöntemin prensibi, örnekteki antioksidanların koyu mavi-yeşil renkli ABTS (2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit radikal katyonu)) radikalini rensiz indirgenmiş ABTS formuna indirgemesine dayanır. Altı yüz altmış nm'deki absorpsiyon değişimi, örnekteki toplam antioksidan seviyesini gösterir. Analiz, Trolox Eşdeğeri olarak bilinen stabil bir antioksidan standart çözeltisi ile kalibre edilir, bu çözelti E vitamini analogudur. Ortalama analizler arası CV %2,8, analiz içi CV %3,3'tür. Ölçüm aralığı, seyreltilmemiş 0,1–3,5 mmol Trolox Eşdeğeri/L'dir.

Oksidatif stres endeksi (OSI), TOS'un TAS'a oranı olarak tanımlanmış ve şu formülle hesaplanmıştır: OSI (keyfi birim)=[TOS (μmol H₂O₂ Eqv./L) / TAS (mmol Trolox Eqv./L)] × 100.

Tiyol/Disülfid Homeostazı (TDH) ölçümü

Tiyol/disülfid homeostazı, Erel ve ark. tarafından geliştirilen yöntem kullanılarak (Rel diagnostic assay, Türkiye) değerlendirilmiştir (24). Serum toplam ve doğal tiyol konsantrasyonları, ticari olarak temin edilebilen toplam tiyol ve doğal tiyol kitleri (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak analiz edilmiştir. Bu yöntemin prensibi, disülfid bağlarının serbest fonksiyonel tiyol gruplarına indirgenmesine dayanır. Kullanılmamış indirgeme ajanı sodyum borohidrit, formaldehit ile tüketilir ve uzaklaştırılır. 5.5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik) asit (DTNB) ile reaksiyonun ardından, hem indirgenmiş hem de doğal tiyol grupları, yani toplam tiyoller belirlenir. Toplam tiyoller ile doğal tiyoller arasındaki farkın yarısı dinamik disülfid miktarı olarak kaydedilmiştir. Doğal ve toplam tiyoller belirlendikten sonra, disülfid/toplam tiyol oranı (okside tiyol oranı), disülfid/doğal tiyol oranı (oksidasyon-redüksiyon oranı) ve doğal tiyol/toplam tiyol oranı (redükte tiyol oranı) hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak özetlenmiş, sürekli değişkenler ise normal dağılım gösteren veriler için ortalama ve standart sapma (SD), normal dağılım göstermeyen veriler için ise medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi uygulanmış, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p <0,05 olarak belirlenmiştir.

İkili lojistik regresyon analizi, TOS ve dinamik-disülfid seviyeleri (bağımsız değişkenler) ile grup üyeliği (AB ve SK) arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Grup üyeliği bağımlı değişken olarak tanımlanmıştır. Toplam oksidan seviye ve dinamik-disülfid seviyeleri, istatistiksel anlamlılıkları ve teorik önemleri nedeniyle ikili lojistik regresyon modelinde kilit öngörücüler olarak belirlenmiştir. Toplam oksidan seviye, Wald testi ve log-olabilirlik değerindeki belirgin bir

iyileşme ile kanıtlandığı üzere, modelin öngörü kapasitesine önemli bir katkı sağlamıştır. Dinamik-disülfid seviyesi ise kritik redoks denge dinamiklerini yansıtarak modele ek değer kazandırmış ve modelin açıklayıcılık derinliğini artırmıştır. Multikolineerlik tanı testleri (VIF <5), bu değişkenlerin bağımsızlığını doğrulayarak AB ile SK'yi ayırt etmede sağlam ve güvenilir bir çerçeve oluşturulmasını sağlamıştır.

Etik Kurul Onayı

Araştırma için etik onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Onay No: 2020/599; Tarih: 20 Ekim 2020). Araştırma, Helsinki Deklarasyonu'nun etik ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Hem ebeveynlerden hem de çocuk hastalardan yazılı olur alınmıştır. Yazılı olur veremeyecek yaşta olan çocukların sözel onayı ve ebeveynlerinin yazılı onayı alınmıştır.

BULGULAR

Tanımlayıcı veriler ve istatistikler Tablo 1'de sunulmuştur. İki grup arasında toplam oksidan/antioksidan seviyeye ilişkin verilerde, özellikle TOS (μmol/L), TAS (mmol/L) ve OSI değerleri (%) açısından önemli farklılıklar gözlenmiştir. Ölçülen değişkenlerin etki büyüklükleri, AB ve SK grupları arasında Cliff's Delta kullanılarak değerlendirilmiştir (25). Analiz, TAS için önemli ölçüde negatif bir etki büyüklüğü (Δ=-0,855) göstermiştir ve bu büyük bir etki olarak sınıflandırılmıştır; bu da TAS değerlerinin SK grubunda AB grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu ifade etmektedir. Buna karşın, TOS (Δ=0,975) ve OSI (Δ=0,962) için pozitif ve büyük etki büyüklükleri gözlemlenmiştir; bu da TOS ve OSI seviyelerinin AB grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu yansıtmaktadır. Bu bulgular, tüm parametreler arasında gruplar arasında belirgin bir ayırım olduğunu ve tüm etki büyüklüklerinin büyük etkiler için belirlenen eşik değeri aştığını vurgulamaktadır (25).

Tablo 1. Tanımlayıcı bulgular: iki grup arasındaki kategorik ve sürekli değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Anksiyete bozukluğu (n=40)	Sağlıklı kontrol (n=40)	p
Cinsiyet^a			1,0
Erkek	22 (%55)	22 (%55)	
Kız	18 (%45)	18 (%45)	
Yaş^b	10,20±2,00	10,20±2,00	1,0
Anne eğitim durumu^a			0,165
İlkokul	11 (%27,5)	4 (%10)	
Ortaokul	7 (%17,5)	13 (%32,5)	
Lise	2 (%5)	2 (%5)	
Üniversite	20 (%50)	21 (%52,5)	
Baba eğitim durumu^a			0,795
İlkokul	1 (%2,5)	2 (%5)	
Ortaokul	14 (%35)	11 (%27,5)	
Lise	5 (%12,5)	7 (%17,5)	
Üniversite	20 (%50)	20 (%50)	
Anne iş durumu^a			0,256
Çalışıyor	21 (%52,5)	26 (%65)	
Çalışmıyor	19 (%47,5)	14 (%35)	
Baba iş durumu^a			1,00
Çalışıyor	38 (%95)	38 (%95)	
Çalışmıyor	2 (%5)	2 (%5)	
Kardeş sayısı^c	1,07±0,61	1,00±0,64	0,595
ÇATÖ^c	43,12±18,58	23,80±16,55	<0,001

ÇATÖ: çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği; ^a Ki-kare testi; ^b Bağımsız örneklem t-testi; ^c Mann-Whitney U testi.

Tablo 2. Biyokimyasal bulgular: iki grup arasındaki biyokimyasal değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Anksiyete bozukluğu	Sağlıklı kontrol	İstatistik	p
Toplam tiyol (μmol/l) ^a	359,16±68,81	274,00±72,34	t=5,395	<0,001
Doğal tiyol (μmol/l) ^a	190,41±52,18	150,96±62,15	t=3,074	0,003
Dinamik-disülfid (μmol/l) ^a	84,37±21,37	61,51±21,46	t=4,772	<0,001
Redükte tiyol oranı (%) ^a	52,72±9,08	54,24±13,38	t=0,595	0,553
Okside tiyol oranı (%) ^a	23,63±4,54	22,87±6,69	t=0,595	0,553
Tiyol oksidasyon-redüksiyon oranı (%) ^a	47,40±15,55	47,63±23,37	t=0,052	0,958
TOS (μmol/l) ^b	15,87±4,44	5,75±2,07	z=7,506	<0,001
TAS (mmol/l) ^b	1,39±0,22	1,83±0,18	z=6,584	<0,001
OSI (%) ^b	8,71±2,51	3,18±1,23	z=7,409	<0,001

TOS: total oksidan seviye; TAS: total antioksidan seviye; OSI: oksidatif stres endeksi; ^a bağımsız örneklem t-testi; ^b Mann-Whitney U testi.

Tablo 3. Regresyon analizi bulguları: anksiyete bozukluğunu öngören ikili lojistik regresyon analizi sonuçları

Prediktör	B	SE	Wald χ^2	p	Odds oranı (Exp (B))	95% GA exp (B)
TOS (μmol/L)	1,703	0,770	4,891	0,027	5,49	[1,21, 24,84]
Dinamik-disülfid (μmol/l)	0,116	0,063	3,462	0,063	1,12	[0,99, 1,27]
Sabit katsayı	-25,311	11,832	4,576	0,032	0,00	—

TOS: total oksidan seviye; B: standardize edilmemiş regresyon katsayısı; SE: standard hata; GA: güven aralığı.

AB'li çocuklarda, toplam tiyol (Cohen's d=1,206), doğal tiyol (Cohen's d=0,687) ve dinamik disülfid (Cohen's d=1,067) parametrelerinin SK grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Toplam tiyol ve dinamik disülfid için etki büyüklükleri büyük olarak kabul edilmiştir. Bağımsız örneklem t-testi (Cohen's d) için küçük, orta ve büyük etki büyüklükleri sırasıyla 0,02, 0,05 ve 0,08 olarak kabul edilmektedir (26). Gruplar arasında redükte tiyol, okside tiyol ve tiyol oksidasyon-redüksiyon oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 2).

İkili lojistik regresyon analizi, TOS ve dinamik-disülfid seviyeleri ile grup üyeliği arasındaki ilişkiyi incelemek için uygulanmış ve AB ile SK gruplarını ayırt etmeye odaklanmıştır. Genel model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2(2, N=80)=97,52, p < 0,001$), bu da öngörücü değişkenlerin iki grup arasındaki farkı etkili bir şekilde ayırt etme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir (Tablo 3). Model, varyansın %93,9'unu açıklamış (Nagelkerke $R^2=0,939$) ve %93,8 gibi yüksek bir genel sınıflama doğruluğu sağlamıştır.

TOS, anlamlı bir öngörücü olarak tanımlanmıştır (B=1,703, SE=0,770, Wald=4,891, p=0,027) ve 5,49'luk odds oranı (%95 CI=[1,21, 24,84]), yüksek TOS seviyelerinin AB oluşma olasılığını önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. Dinamik-disülfid seviyesi ise istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte (B=0,116, SE=0,063, Wald=3,462, p=0,063), modelin genel öngörü kapasitesine katkı sağlamıştır. Hosmer-Lemeshow testi, iyi bir model uyumu ile doğrulanmıştır ($\chi^2(8)=0,178, p=1,000$) ve gözlemlenen ile tahmin edilen sınıflamalar arasında önemli bir uyumsuzluk olmadığını göstermiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş AB ve SK grubundaki çocuklar arasında toplam oksidan/antioksidan seviye ve TDH'yi yansıtan parametreleri karşılaştırmayı amaçladık. Geçmiş çalışmalar göz önüne alındığında, çocuklarda toplam oksidan-antioksidan seviye ve TDH'yi eşzamanlı olarak ölçen ilk ampirik inceleme olduğunu söyleyebiliriz. Sonuçlar, AB'li çocuklarda daha yüksek TOS ve OSI ile daha düşük TAS olduğunu göstermiştir. Diğer yandan, redükte tiyol, okside tiyol ve tiyol oksidasyon-redüksiyon oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yetişkinlerde AB ile ilgili oksidatif stres belirteçleri üzerine yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen, pediatrik hastalara odaklanan çalışmalar nispeten sınırlıdır. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, AB'li çocukların kontrol grubuna kıyasla daha yüksek TOS ve OSI değerlerine sahip olduklarını, buna karşın TAS değerlerinin daha düşük olduğunu söyleyebiliriz. Bu da, AB'de oksidatif dengenin oksidasyona doğru kaydığını göstermektedir. Bu sonuçlar, önceki çalışmalarda gözlemlenenlerle uyumludur. Psikotrop ilaç kullanmayan AB'li çocuklarla yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, TOS ve OSI değerlerinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu ve bunun oksidasyon lehine bir bozulmayı gösterdiği ifade edilmiştir. Ancak, bizim çalışmamızın aksine, iki grup arasında TAS değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (10). Ayrıca, bir ön çalışmada, Demirdöğen ve ark., AB'li 25 çocuk ile SK grubunu karşılaştırarak TAS, TOS ve OSI düzeylerini incelemiştir. Çalışma, AB grubunda OSI seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit etmiş, ancak TOS ve TAS seviyelerinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (9). Benzer şekilde, yetişkin örnekleriyle yapılan çalışmalar da TAS değerlerinin sabit kaldığını, ancak TOS ve OSI değerlerinin yükseldiğini göstermiştir (6,27). Çalışmamız ile önceki çalışmalar arasındaki farklılıkların olası bir açıklaması, TOS ve TAS değerlerinin kümülatif olması ve çocukların önceki enfeksiyonları veya psikiyatrik durumlarından etkilenebileceği olabilir. Örneğin, uzun süreli hastalık geçiren bir çocuk hem TOS hem de TAS seviyelerinde artış gösterebilir. Bununla birlikte, gruplar arasındaki benzer antioksidan seviye, zamanla oksidatif strese yanıt olarak antioksidan seviyelerinin artabileceğini düşündürebilir. Diğer taraftan, OSI oksidan ve antioksidan durum arasındaki dengeyi vurgular ve genellikle homeostazda korunur. Toplam oksidan seviye arttığında (örneğin, antioksidan seviyelerinin artması nedeniyle), OSI mutlaka yükselmez. Buna bağlı olarak, OSI oksidatif stresi göstermek için daha uygun bir belirteç olarak hizmet eder. Önceki çalışmalardan farklı olarak, lojistik regresyon analizi uygulamamız, oksidatif stres belirteçlerinin bağımsız katkılarını nicel olarak değerlendirmekte ve AB ile SK'yi ayırt etmek için öngörücü bir model geliştirmektedir. Bu yöntem, bu biyobelirteçlerin tanısal faydasına dair istatistiksel olarak güçlü bilgiler sunarak tanımlayıcı yaklaşımların ötesine geçmektedir.

Dikkate alınması gereken bir diğer önemli konu, TDH parametrelerinin AB ile SK grubu arasında anlamlı bir farklılık içerip içermediğidir. AB'li

çocuklarda toplam tiyol, doğal tiyol ve dinamik disülfid seviyelerinin daha yüksek olması, ancak redükte tiyol (Doğal Tiyol/Toplam Tiyol), okside tiyol (Dinamik Disülfid/Toplam Tiyol) ve tiyol oksidasyon-redüksiyon (Dinamik Disülfid/Doğal Tiyol) oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması bir nebze şaşırtıcıdır. Mevcut çalışmada elde edilen bulgular, yetişkin örneklemeler üzerinde yapılan ve okside tiyol seviyeleri ile tiyol oksidasyon-redüksiyon oranlarının –oksidasyon göstergeleri– Yaygın Anksiyete Bozukluğu (YAB) ve panik bozukluğu olan hastalarda SK'ya kıyasla daha yüksek olduğunu belirten önceki çalışmalardan farklılık göstermektedir (18,19,28). Oksidasyon lehine olan bu bozulma, proteinlerde bulunan tiyollerin oksidasyon sürecinde bir artışı ifade etmektedir. Bu tiyollerin oksidasyonu disülfid bağlarının oluşumuna yol açar. Kovalent bağlar olarak geri dönüşümlü olmaları nedeniyle, disülfid bağları antioksidan mekanizmalar yoluyla tekrar tiyollere indirgenebilir ve bu da disülfiditler ve tiyoller arasında dinamik bir denge oluşturur (24). Buna göre, çalışmamızda AB'li çocuklarda toplam tiyol, doğal tiyol ve dinamik disülfid seviyelerinin yüksek olması, çocukların önceki hastalıklarına, diyetlerine ve geçmişte yaşadıkları stresli yaşam olaylarına bağlı olabilir. Ayrıca, çocuklar yetişkinlere göre AB'nin farklı bir seyri ile karşı karşıya olabilirler ve bu durum, mevcut çalışmada gözlemlenen farklılıkları açıklayabilir. Bulgular arasındaki bu sapma, yaşla birlikte oksidatif savunma mekanizmalarında olası bir azalmaya bağlı olabilir. İki grup arasında redükte tiyol oranı, okside tiyol oranı ve tiyol oksidasyon/redüksiyon oranı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır; ki bu sonuncu oran, mevcut tiyol oksidasyonunu daha doğru bir şekilde yansıtmaktadır. Kısacası, AB'li çocuklarda mevcut tiyol oksidasyonu yoluyla SK'ya kıyasla anlamlı bir oksidatif dengesizlik olmadığı sonucuna varılabilir. Oksidatif yükün, toplam oksidan-antioksidan dengesindeki bozulma ile gösterildiği gibi, lipid ve DNA hasarından kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çocukluk çağındaki AB ile ilgili bir çalışmada, lipid peroksidasyonunu gösteren lipid hidroperoksit (LOOH) seviyesinin SK'ya kıyasla daha yüksek olduğu, ancak paraoksonaz ve arilesteraz gibi lipite dayalı antioksidan seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (29).

Mevcut çalışmanın katkıları ve bulgularının önemi belirtilmekle birlikte, bazı sınırlılıklarının da kabul edilmesi gerekmektedir. İlk olarak, nispeten küçük örneklem boyutu, bulguların genellenebilirliğini potansiyel olarak sınırlamıştır. İkinci olarak poliklinik koşullarındaki araştırma tasarımı nedeniyle ek tıbbi durumlar olguların ve ebeveynlerinin kendi beyanına dayandırılmak zorunda kalmıştır. Üçüncü olarak, bu çalışmada ÇDŞG-ŞY'nin eski bir versiyonu olan ÇDŞG-ŞY (DSM-IV-T)'nin kullanıldığı, oysa daha güncel olan ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T (30) versiyonunun güncellenmiş tanı kriterlerini içerdiği ve bu durumun değerlendirmelerin hem güvenilirliğini hem de geçerliliğini artırabileceği kayda değerdir. Bütçe kısıtlamaları nedeniyle, çalışmada TOS/TAS ve TDH ölçümlerinin ötesinde diğer oksidatif stres ölçümleri dâhil edilememiştir. Buna ek olarak, çalışmamızda kesitsel bir tasarım kullanmıştır, bu nedenle nedensel bir ilişki kurmak zordur. Oksidatif stresin AB'yi tetikleyip tetiklemediği veya AB'nin oksidan seviyelerin yükselmesine yol açıp açmadığı belirsizliğini korumaktadır. Tedavinin oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisi etik kaygılar nedeniyle araştırılmamış olup, bu konu daha karmaşık tasarıma sahip çalışmalarda ele alınabilir. Ayrıca, AB'li çocuklar bozukluğun alt türlerine göre gruplandırılmamıştır. Özellikle, oksidatif stresi azalttığı gösterilen antidepresanların etkisini göz önünde bulundurarak, AB'nin çeşitli alt türlerini araştırmak için daha büyük örneklemli kapsamlı boylamsal araştırmalara ihtiyaç vardır (31).

Bu sınırlılıklara rağmen, örneklem yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmesi ve tedavi almamış çocuklara odaklanması, çalışmanın homojenliği ve güvenilirliğini artırmıştır. Ayrıca, AB grubundan eşlik eden herhangi bir psikiyatrik bozukluğun hariç tutulması, bulgularımızın güvenilirliğini daha da pekiştirmiştir. Son olarak, oksidatif stresi değerlendirmek için kullanılan yöntem –TOS/TAS– basit, güvenilir ve tamamen otomatik olup

hücrel redoks ortamını hızlı, hassas ve spesifik bir şekilde ölçmektedir. Bu yöntemin en büyük avantajı, spesifik molekülleri hedef almak yerine genel redoks durumunu değerlendirebilmesidir.

Sonuç olarak, bu çalışma oksidatif stresin AB'nin patofizyolojik mekanizmalarındaki rolü üzerine yapılan araştırmaları derinleştirip genişletmektedir. Bildiğimiz kadarıyla, AB'li çocuklarda toplam oksidan-antioksidan durumu ve TDH'yi eşzamanlı olarak ölçen değerli ampirik kanıtlar sunan ilk çalışmadır. Özellikle, daha yüksek TOS ve OSI değerleri ile daha düşük TAS değerleri, AB'de bozulmuş bir oksidatif dengeyi işaret etmektedir. Lojistik regresyon analizi kullanılarak, bu çalışma TOS'un AB'deki önemine dair yeni boyutlar ortaya koymakta, TOS'u AB için en güçlü öngörücü belirteç olarak vurgulamakta ve tanısal potansiyelini anlamada daha kapsamlı bir yaklaşım sunmaktadır. Bununla birlikte, TDH'de –özellikle redükte tiyol oranı, okside tiyol oranı ve tiyol oksidasyon-redüksiyon oranında– istatistiksel olarak anlamlı farkların olmaması, AB'li çocuklarda TDH dışındaki oksidatif stresin diğer mekanizmalarının devrede olabileceğini gösterebilir. Her durumda, AB'deki oksidatif dengesizliğin düzeltilmesi, altta yatan spesifik süreçlerden bağımsız olarak, terapötik faydalar sağlayabilir.

Teşekkür: Bu çalışmanın başarısında katkıları ve katılımları ile önemli bir rol oynayan çocuk ve ergen psikiyatristlerine ve katılımcılara içten teşekkürlerimizi sunarız.

Etik Komite Onayı: Araştırma için etik onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Onay No: 2020/599; Tarih: 20 Ekim 2020).

Hasta Onamı: Katılım öncesinde hem çocuklardan hem de ebeveynlerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- AA, BA; Tasarım- AA, BA; Denetleme- AA, BA; Kaynaklar- AA, BA; Malzemeler- AA, BA; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- AA, NK, OŞ; Analiz ve/veya Yorum- AA, BA; Literatür Taraması- AA, BA; Yazıyı Yazan- AA, BA; Eleştirel İnceleme- AA, BA, NK, OŞ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Proje, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerden herhangi bir fon sağlanmaksızın kendi kendine finanse edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Mohammadi MR, Ahmadi N, Yazdi FR, Khaleghi A, Mostafavi S-A, Hooshyari Z, et al. Prevalence, comorbidity and predictors of anxiety disorders among children and adolescents. *Asian J Psychiatry*. 2020;53:102059. [Crossref]
2. Persaud NS, Cates HM. The epigenetics of anxiety pathophysiology: A DNA methylation and histone modification focused review. *Eneuro*. 2023;10:ENEURO.0109-21.2021. [Crossref]
3. Cameron OG, Smith CB, Lee MA, Hollingsworth PJ, Hill EM, Curtis GC. Adrenergic status in anxiety disorders: platelet alpha2-adrenergic receptor binding, blood pressure, pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorders patients and in normal subjects. *Biol Psychiatry*. 1990;28:3–20. [Crossref]
4. Maes M, Bonifacio KL, Morelli NR, Vargas HO, Moreira EG, St. Stoyanov D, et al. Generalized anxiety disorder (GAD) and comorbid major depression with GAD are characterized by enhanced nitro-oxidative stress, increased lipid peroxidation, and lowered lipid-associated antioxidant defenses. *Neurotox Res*. 2018;34:489–510. [Crossref]
5. Richardson J, Weggen J, Darling A, Chiu A, Decker K, Garten R. Examining vascular function and oxidative stress in young individuals with generalized anxiety disorder. *FASEB J*. 2022;36(S1). [Crossref]
6. Ercan AC, Bahceci B, Polat S, Cenker OC, Bahceci I, Koroglu A, et al. Oxidative status and prolidase activities in generalized anxiety disorder. *Asian J Psychiatr*. 2017;25:118–122. [Crossref]
7. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem*. 2006;97:1634–1658. [Crossref]
8. Emhan A, Seleke S, Bayazit H, Karababa IF, Katı M, Aksoy N. Evaluation of oxidative and antioxidative parameters in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*. 2015;230:806–810. [Crossref]

9. Demirdöğen EY, Tanrıverdi Ç, Kara İ, Donbaloğlu MA, Özgeriş FB. Oxidative imbalance in pediatric anxiety disorders: a preliminary comparative study. *Cureus*. 2024;16:e54796.
10. Guney E, Ceylan MF, Tektas A, Alisik M, Ergin M, Goker Z, et al. Oxidative stress in children and adolescents with anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2014;156:62–66. [\[Crossref\]](#)
11. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38:1103–1111. [\[Crossref\]](#)
12. Öztürk M, Özkan Y, Sapmaz ŞY, Erdal S, Taneli F, Kandemir H. Thiol/disulfide homeostasis: a potential new peripheral biomarker in adolescent depression. *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. 2024;34:29–37. [\[Crossref\]](#)
13. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:244–253. [\[Crossref\]](#)
14. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2010;48:749–762. [\[Crossref\]](#)
15. Guney E, Cetin FH, Alisik M, Tunca H, Torun YT, Iseri E, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and oxidative stress: a short term follow up study. *Psychiatry Res*. 2015;229(1-2):310–317. [\[Crossref\]](#)
16. 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. [\[Crossref\]](#)
17. Ayaydin H, Kılıçaslan F, Koyuncu İ, Çelik H, Çalık M, Güzelççek A, et al. Impaired thiol/disulfide homeostasis in children diagnosed with autism: a case-control study. *J Mol Neurosci*. 2021;71:1394–1402. [\[Crossref\]](#)
18. Kabadayı Şahin E, Turan G, Neşelioglu S, Can SS, Atagün Mİ. Thiol-disulphide homeostasis in patients with general anxiety disorder and panic disorder. *Dusunen Adam J Psychiatry Neurol Sci*. 2019;32:289–294. [\[Crossref\]](#)
19. Asoğlu M, Kilicaslan F, Begoğlu Ö, Fedai Ü, Akil Ö, Çelik H, et al. Thiol/disulphide homeostasis as a new oxidative stress marker in untreated patients with generalized anxiety disorder. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2018;19:143–149. [\[Crossref\]](#)
20. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children -present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:980–988. [\[Crossref\]](#)
21. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Çengel-Kültür E, Akdemir D, Taner Y. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi –şimdi ve yaşam boyu şekli– Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg*. 2004;11:109–116. [\[Crossref\]](#)
22. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, et al. The screen for child anxiety related emotional disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:545–553. [\[Crossref\]](#)
23. Karaceylan F. Reliability and validity of SCARED in Turkish children. [PhD dissertation]. Kocaeli University, Child and Adolescent Psychiatry; 2005.
24. Erel O, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J Med Sci*. 2020;50:1728–1738. [\[Crossref\]](#)
25. Romano J, Kromrey JD, Coraggio J, Skowronek J. Appropriate statistics for ordinal level data: should we really be using t-test and Cohen's d for evaluating group differences on the NSSE and other surveys? In: Annual meeting of the Florida Association of Institutional Research. Cocoa Beach, Florida; 2006.
26. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd ed. [eBook Published 13 May 2013]. New York: Routledge; 2013. [\[Crossref\]](#)
27. Bahceci I, Söztanaci US, Puşuroğlu M, Arslan N, Duran ÖF, Bahceci B, et al. Evaluation of the relationship between Apelin 36 and oxidative stress in patients with general anxiety disorder. *Middle Black Sea J Health Sci*. 2021;7:397–403. [\[Crossref\]](#)
28. Kulaksizoglu B, Kulaksizoglu S. Thiol-disulfide homeostasis in patients with panic disorder. *Int J Clin Med*. 2017;8:34–41. [\[Crossref\]](#)
29. Ceylan MF, Guney E, Alisik M, Ergin M, Dinc GS, Goker Z, et al. Lipid peroxidation markers in children with anxiety disorders and their diagnostic implications. *Redox Rep*. 2014;19:92–96. [\[Crossref\]](#)
30. Ünal F, Öktem F, Çetin Çuhadaroglu F, Çengel Kültür SE, Akdemir D, Foto Özdemir D, et al. Reliability and validity of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version, DSM-5 November 2016 -Turkish adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T). *Turk Psikiyatri Derg*. 2019;30:42–50. [\[Crossref\]](#)
31. Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, Ozkaya G, Kirli S. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:1284–1290. [\[Crossref\]](#)