

# Bipolar Bozukluk Tanılı Hastaların Lenfositlerinde DNA Hasarı ve Tamir Etkinliğindeki Farklılıkların İncelenmesi



Gökçe MART<sup>1</sup>, Feride Figen ATEŞÇİ<sup>2</sup>, Mehmet MART<sup>3</sup>, Mücahit SEÇME<sup>4</sup>,  
Yavuz DODURGA<sup>5</sup>, Burcu ALBUZ<sup>6</sup>

## ÖZET

## SUMMARY

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı bipolar bozukluk patofizyolojisinde ötimik ve atak dönemlerinde DNA hasarını, bu hasara neden olabilecek oksidatif metabolizma durumlarını aynı zamanda DNA onarım mekanizmalarının bu süreçteki rolünü araştırmaktır.

**Analysis of Differences in DNA Damage and Repair Efficacy in Lymphocytes of Patients with Bipolar Disorder**

**Objective:** The aim of this study was to determine DNA damage during euthymic and attack periods, and the oxidative metabolism states that may cause this damage in the pathophysiology of bipolar disorder. The role of DNA repair mechanisms in this process was also investigated.

**Yöntem:** Araştırmaya 18-65 yaş arasında, DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı alan 30' u ötimik, 30'u manik, 30'u depresif dönemde olmak üzere toplam 90 hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak hastalarla yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi ve sigara ve/veya alkol içme alışkanlıkları açısından eşleşecek şekilde seçilen 30 kişi alınmıştır. Comet Assay tekniği ile DNA hasarı, Erel tarafından geliştirilen teknikle Rel ASSAY Diagnostics (Türkiye) kit kullanılarak oksidan/antioksidan metabolizma durumu, Real-Time PCR ile OGG1 ve NEIL1 onarım genlerinin kontrol grubu ve hasta grupları arasındaki mRNA düzeyindeki gen ekspresyon düzeyleri karşılaştırılmıştır.

**Method:** The study included a total of 90 patients aged between 18-65 years who were diagnosed with bipolar disorder according to DSM-5 diagnostic criteria, with 30 patients in euthymic, 30 in manic and 30 in depressive periods. A control group was formed of 30 healthy subjects matched to the patients by age, gender, body mass index and smoking status and/or alcohol consumption. Oxidative metabolism was investigated using the Comet Assay technique to assess DNA damage, according to the oxidant/antioxidant status in the technique developed by Erel with the Rel ASSAY Diagnostics kit (Turkey). The control and patient groups were compared in respect of gene expression levels of OGG1 and NEIL1 repair genes at mRNA level with Real-Time PCR.

**Bulgular:** Ötimik va manik grupta artmış DNA hasarı, depresif grupta azalmış NEIL1 gen ekspresyonu saptanmıştır. Hasta gruplarında oksidatif stres indeksi sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış olarak tespit edilmiştir.

**Results:** Increased DNA damage was found in the euthymic and manic groups and decreased NEIL1 gene expression in the depressive group. The oxidative stress index was found to be decreased in the patient groups compared to the healthy control group.

**Sonuç:** Bipolar bozukluk tanılı hastalarda oksidatif dengesizlik ve DNA hasar ve tamir bozukluklarının patofizyolojide etkili olabileceği, bu konudaki ileri araştırmaların, etiyojijiyi aydınlatma ve yeni tedavi hedefleri açısından faydalı olabileceği değerlendirilmektedir.

**Conclusion:** Oxidative imbalance and DNA damage and repair disorders may be effective in the pathophysiology of bipolar disorder. Further studies on this subject are required to clarify the etiology and new treatment goals.

**Anahtar Sözcükler:** Bipolar bozukluk, oksidatif stres, DNA hasarı, DNA tamiri

**Keywords:** Bipolar disorder, oxidative stress, DNA damage, DNA repair

**Geliş Tarihi:** 28.10.2020, **Kabul Tarihi:** 16.03.2021, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 18.02.2022

<sup>1</sup>Uzm., Kahta Devlet Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Adıyaman, <sup>2</sup>Prof., Pamukkale Üniv., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, AD., Denizli, <sup>3</sup>Uzm., Adıyaman Eğitim Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Adıyaman, <sup>4</sup>Asist., <sup>5</sup>Doç., Pamukkale Üniv., Tıbbi Biyoloji AD., Denizli, <sup>6</sup>Uzm., SBÜ Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik AD., Trabzon.

**GM:** <https://orcid.org/0000-0002-3053-8931>, **FFA:** <https://orcid.org/0000-0001-6681-6350>, **MM:** <https://orcid.org/0000-0003-3487-3574>, **MS:** <https://orcid.org/0000-0002-2084-760X>, **YD:** <https://orcid.org/0000-0002-4936-5954>, **BA:** <https://orcid.org/0000-0002-9874-0781>

**Dr. Mehmet Mart, e-posta:** mehmetmart89@gmail.com

## GİRİŞ

Bipolar bozukluğun (BB) etiolojisi tam olarak anlaşılma-makla birlikte, genel olarak kalıtım, çevresel faktörler ve nöro-kimyasalların karmaşık bir etkileşiminden kaynaklanabileceği bildirilmektedir. Son zamanlarda nöroplastisitedeki değişiklikler, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, DNA hasarı, inflamasyon, sirkadiyen ritim anormallikleri, telomerlerde daha hızlı kısalma, nörotrofik faktörlerde azalma gibi hücre ve molekül düzeyindeki değişiklikler ilgi konusu olmuştur (Scaini ve ark. 2020). Bipolar bozukluğun patofizyolojisinin anlaşılması, etkili tedavilerin geliştirilmesi için yeni hedefler belirlenmesini, tanı ve prognoz için olası biyobelirteçlerin tanımlanmasını kolaylaştırabilir.

Toplam vücut oksijeninin önemli bir kısmını metabolize eden merkezi sinir sistemi oksidatif strese karşı duyarlıdır (Steckert ve ark. 2010). Olası bir denge bozulmasında hücresel düzeyde oluşan hasarlar, genetik materyali etkileyebilmekte ve hatta apoptozisi tetikleyerek hücre ölümüne sebep olabilmektedir (Berk ve ark. 2011). Bu patolojik süreçlerin mizacı, duygulanımları, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde gerçekleştiğinde, mizacı düzenleyen mekanizmalarda bozulma gelişip, bipolar bozukluk belirtilerinin ortaya çıkmasında rolü olabilir (Andreazza ve ark. 2007b).

Oksidatif DNA hasarı ve tamiri oldukça dinamik süreçlerdir (Cadet ve Davies. 2017). BB kliniğinde depresyon, mani ve remisyon dönemlerinin varlığı; birçok hastada döngünün farklı şekillerde seyredebilmesi, sağlıklı kontrollerden ve dönemsel olarak birbirinden farklılaşan bir sürecin göstergesi olabilir. Birçok farklı desendeki araştırma, BB tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre ve atak dönemlerine göre farklılıklar bildirmiştir (Andreazza ve ark. 2007a, 2007b, Buttner ve ark. 2007, Chang ve ark. 2014, Cingi Yürün ve ark. 2016, Gubert ve ark. 2013, Kalenderoğlu ve Çelik 2016, Munkholm ve ark. 2015, Soeiro-De-Souza ve ark. 2013, Tunçel ve ark. 2015, Wang ve ark. 2018). Fakat bildiğimiz kadarıyla literatürde her üç dönemi sağlıklı kontroller ile oksidatif DNA hasarı ve tamiri açısından karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı bipolar bozukluk patofizyolojisinde ötimik ve atak dönemlerinde DNA hasarını, bu hasara neden olabilecek oksidatif metabolizma durumlarını aynı zamanda DNA onarım mekanizmalarının bu süreçteki rolünü araştırmaktır. Bu çalışmanın ilk hipotezi atak dönemlerinde ötimik döneme ve sağlıklı kontrol grubuna göre oksidatif stres yükünün artacağı şeklindedir. İkinci hipotez ise oksidatif stres yükünün ötimik dönemde düzelse de DNA hasar ve tamir süreçlerinin tüm dönemlerde bozulmuş olduğu şeklindedir.

## YÖNTEM

Araştırmaya, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Hastanesi polikliniklerine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden, 18-65 yaş arasında, DSM-5 tanı ölçütlerine göre

bipolar bozukluk tanısı alan 30' u ötimik, 30'u manik, 30'u depresif dönemde olmak üzere toplam 90 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; mental kapasitenin normal olması, çalışmaya katılmak için gönüllü ve okur yazar olmaktır. Dışlama kriterleri; eşlik eden psikiyatrik, nörolojik veya fiziksel akut veya kronik bir hastalığın bulunması (bağımlılık kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya alınmamıştır), mental retardasyon, organik nedene bağlı psikiyatrik bozukluğun varlığı olarak belirlenmiştir. Sağlıklı kontrol grubu hastalarla yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi ve sigara ve/veya alkol içme alışkanlıkları açısından eşleşecek şekilde seçilen (bağımlılık kriterlerini karşılayan sağlıklı bireyler çalışmaya alınmamıştır), psikiyatrik veya organik herhangi bir akut/kronik bir hastalık öyküsü olmayan, radyasyona maruz kalacak şekilde riskli birimlerde çalışmayan 30 gönüllü psikiyatri hastanesi çalışanından oluşmuştur.

Her katılımcıdan ya da yasal temsilcisinden yazılı onam alınmıştır. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21.04.2015 tarihli 20 sayılı kararı ile onaylanmış ve Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Araştırmaya katılan her birey için sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Bütün katılımcıların psikiyatrik muayeneleri yapılmış ve tanıları belirlenmiştir. Mevcut belirtileri değerlendirmek amacıyla depresyon grubunda Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (Akdemir ve ark. 1996), mani grubunda Young Mani Derecelendirme Ölçeği (Karadağ ve ark. 2002) uygulanmıştır. Diyetin etkilerini minimize etmek amacıyla her katılımcıdan en az 8 saatlik açlık sonrası 10 ml venöz kan örneği alınmıştır. Güneş ışığı gibi çevresel faktörlerin etkisini en aza indirebilmek için örnekler en kısa zamanda ve karanlık ortamda çalışılmıştır.

**Comet Assay Yöntemi ile DNA Hasarı Tespiti:** Bu teknik, tek ve çift zincir kırıklarının tanımlanabilmesini sağlar (Dinçer ve Kankaya 2010). Hasar değerlendirilmesinde yazılım aracılığı ile tespit edilen baş uzunluğu (BU,  $\mu\text{m}$ ); kuyruk uzunluğu (KU,  $\mu\text{m}$ ); baş yoğunluğu (BY: Baş kısmındaki DNA yüzdesi, % B-DNA olarak ifade edilir); kuyruk yoğunluğu (KY: Kuyruk kısmındaki DNA yüzdesi, % K-DNA olarak ifade edilir) ve kuyruk momenti (KMo,  $\mu\text{m}$  olarak ifade edilir, % K-DNA ile KU' nun çarpımının 100'e bölünmesi ile edilen değerdir) parametreleri kullanılmıştır. DNA hasarı arttıkça baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti artmakta, baş yoğunluğu ise azalmaktadır.

**Toplam Oksidan/Antioksidan Aktivite Ölçümleri:** Erel tarafından geliştirilen teknikle Rel ASSAY Diagnostics (Türkiye) kit kullanılarak toplam oksidan aktivite (TOS), toplam antioksidan aktivite (TAS) ve  $OSI=TOS/TAS*1/10$  formülü kullanılarak oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplanmıştır (Erel 2004, 2005) a novel, colorimetric and fully automated method for measuring total antioxidant response (TAR).

**DNA Tamir Genlerinden OGG1 ve NEIL1 mRNA ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi:** Kan örneklerinden elde edilen çekirdekli kan elemanlarından Real-Time PCR ile OGG1 ve NEIL1 genlerinin kontrol grubu ve hasta grupları arasındaki mRNA düzeyindeki gen ekspresyon değişimi karşılaştırılmıştır.

İlaçların DNA Hasarına Olası Etkisinin in-vitro Ortamda Tespiti: Bipolar bozukluk hastalarının kullandıkları ilaçların etkilerini değerlendirmek amacıyla ilaçların kana direkt olarak in vitro uygulanması ile DNA hasarı oluşturma durumu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu kapsamda sağlıklı kontrol grubu üyelerinden seçilen 3 adet sağlıklı gönüllüden her bir örnek için alınan venöz kan numuneleri, hasta grubunda en sık kullanılan ilaçlardan olan Valproik Asit, Lityum, Lamotrijin, Ketiapin, Olanzapin, Risperidon ve Aripiprazolün terapötik dozlarının % 0,1–0,5'i olacak şekilde dilüe edilmiş olarak 37 °C'de 30 dakika inkübe edilerek muamele edilmiştir. İnkübasyon sonunda Comet Assay prosedürü uygulanarak çalışma gerçekleştirilmiştir.

### Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Veriler SPSS 24.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Bağımsız grupların karşılaştırmaları yapıldı. Parametrik test varsayımları karşılandığında student's t test ve tek yönlü ANOVA, parametrik test varsayımları karşılanmadığında ise Kruskal-Wallis varyans

analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare analizi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tip 1 hatalardan kaçınmak için Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve anlamlılık düzeyi p değeri (0,05) ikili karşılaştırma sayısına bölünerek belirlendi. İstatistiksel anlamlılığı belirlemek için  $p \leq 0,05$  seviyesi kullanıldı. Bulguların tüm gen ekspresyon analizleri "delta-delta CT" yöntemine göre yapıldı ve bir bilgisayar programı ile sayısallaştırıldı. Grupların karşılaştırması, "Student t-testi" kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilen "RT2 Profiles PCR Array data analysis" ile yapıldı. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### Sosyodemografik Veriler

Çalışmamız DSM-5 tanı ölçütlerine göre bipolar bozukluk tanısı alan 30' u ötimik, 30' u manik, 30' u depresif dönemde olmak üzere üç hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda gerçekleştirilmiştir. Gruplara ait sosyodemografik veriler incelendiğinde; hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi, eğitim düzeyi, yaşanılan bölge açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken; medeni durum, çalışma durumu, aylık gelir ve ailede bipolar bozukluk öyküsü açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Tablo 1). Grupların alkol, sigara, madde kullanım alışkanlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo

**Tablo 1.** Grupların Sosyodemografik Özellikleri

		Bipolar Bozukluk Grubu				
		Kontrol Grubu	Manik	Depresif	Ötimik	
Yaş		36,67 $\pm$ 6,8	33,5 $\pm$ 10,18	39,27 $\pm$ 11,14	34,57 $\pm$ 10,8	F=1,989; df=3; p=0,12
Cinsiyet	Erkek	13 (%43,3)	13 (%43,3)	10 (%33,3)	15 (%50)	$\chi^2=1,739$ ; df=3; p=0,628
	Kadın	17 (%56,7)	17 (%56,7)	20 (%66,7)	15 (%50)	
Vücut Kitle İndeksi		28,21 $\pm$ 5,46	27,82 $\pm$ 5,54	30,21 $\pm$ 4,96	29,22 $\pm$ 4,28	$\chi^2=5,238$ ; df=3; p=0,155
Medeni Hal	Evli	23 (%76,7)	15 (%50)	17 (%56,7)	12 (%40)	$\chi^2=14,992$ ; df=6; p=0,020* K>D>M>Ö
	Bekar	7 (%23,3)	9 (%30)	7 (%23,3)	15 (%50)	
	Boşanmış	0 (%0)	6 (%20)	6 (%20)	3 (%10)	
Eğitim Düzeyi	İlkokul	5 (%16,7)	8 (%26,7)	8 (%26,7)	7 (%23,3)	$\chi^2=15,951$ ; df=9; p=0,068
	Ortaokul	0 (%0)	1 (%3,3)	5 (%16,7)	2 (%6,7)	
	Lise	7 (%23,3)	13 (%43,3)	9 (%30)	8 (%26,7)	
	Üniversite	18 (%60)	8 (%26,7)	8 (%26,7)	13 (%43,3)	
Çalışma Durumu	Çalışıyor	28 (%93,3)	11 (%36,7)	12 (%40)	14 (%46,7)	$\chi^2=25,343$ ; df=3; p<0,001* K>Ö>D>M
	Çalışmıyor	2 (%6,7)	19 (%63,3)	18 (%60)	16 (%53,3)	
Aylık Gelir	Asgari ve altı	2 (%6,7)	9 (%30)	10 (%33,3)	6 (%20)	$\chi^2=12,342$ ; df=6; p=0,055* K>Ö>M>D
	Asgari-2500 TL	12 (%40)	15 (%50)	13 (%43,3)	14 (%46,7)	
	2500 TL üstü	16 (%53,3)	6 (%20)	7 (%23,3)	10 (%33,3)	
Yaşadığı Bölge	Kentsel	28 (%93,3)	27 (%90)	29 (%96,7)	26 (%86,7)	$\chi^2=2,182$ ; df=3; p=0,536
	Kırsal	2 (%6,7)	3 (%10)	1 (%3,3)	4 (%13,3)	
Ailede BB Öyküsü	Var	1 (%3,3)	8 (%26,7)	9 (%30)	9 (%30)	$\chi^2=8,554$ ; df=3; p=0,036*
	Yok	29 (%96,7)	22 (%73,3)	21 (%70)	21 (%70)	

K: Sağlıklı Kontrol, M: Manik, D: Depresif, Ö: Ötimik.  $p \leq 0,05$  anlamlıdır.

**Tablo 2.** Grupların Alkol, Sigara ve Madde Kullanımının Alışkanlıkları ile İlgili Bilgiler

		Bipolar Bozukluk Grubu				
		Kontrol	Manik	Depresif	Ötimik	
Alkol kullanım sıklığı	Hiç	21 (%70)	23 (%76,7)	24 (%80)	25 (%83,3)	$\chi^2=4,291$ ; df=6; p=0,637
	Nadiren	6 (%20)	5 (%16,7)	6 (%20)	3 (%10)	
	Haftada 1-2 ve sık	3 (%10)	2 (%6,7)	0 (%0)	2 (%6,7)	
Sigara (paket yıl)		28,21±5,46	27,82±5,54	30,21±4,96	29,22±4,28	$\chi^2=0,574$ ; df=3; p=0,902
Madde öyküsü	Yok	30 (%100)	26 (%86,7)	30 (%100)	27 (%90)	$\chi^2=8,118$ ; df=6; p=0,23
	Var	0 (%0)	4 (%13,4)	0 (%0)	3 (%10)	

p≤0,05 anlamlıdır.

**Tablo 3.** Hasta Gruplarında İlaç Kullanım Durumu

	Manik	Depresif	Ötimik
DDD	-	-	4 (%13,3)
AP	2 (%6,7)	-	-
DDD+AP	24 (%80)	7 (%23,3)	20 (%66,7)
2DDD+AP	4 (%13,3)	7 (%23,3)	4 (%13,3)
AP+AD	-	1 (%3,3)	-
DDD+AP+AD	-	7 (%23,3)	2 (%6,7)
2DDD+AP+AD	-	8 (%26,7)	-

DDD: Duygudurum düzenleyici, AP: Antipsikotik, AD: Antidepresan

2). Hasta grubunun ilaç kullanımıyla ilgili veriler Tablo 3'te verilmiştir. Manik atak tanılı grubun ortalama Young Mani Ölçeği puanı 32,3±8,02 iken depresif atak tanılı grubun ortalama Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanı 17,97±3,02 olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunda hastalığa ait klinik özellikler Tablo 4'te gösterilmiştir.

### Grupların Comet Assay Analizi Sonuçları

Manik, depresif, ötimik ve kontrol grubu comet assay analizi sonuçları açısından karşılaştırıldığında; baş uzunluğu, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Tablo 5).

İstatistiksel olarak anlamlı olarak saptanan veriler, Kruskal Wallis ile ikili karşılaştırma ile test edilmiştir. Baş uzunluğundaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığın manik-ötistik gruplardan kaynaklandığı tespit edilmiştir ( $\chi^2=25,433$ ; p=0,028). Bu parametreye göre manik atak grubunda, ötimik gruba göre DNA hasarı istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. Kuyruk uzunluğundaki farklılık ise ötimik grup ile diğer üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlıdır (ötistik-kontrol için  $\chi^2=26,033$ ; p=0,022; ötimik-manik için  $\chi^2=29,333$ ; p=0,007; ötimik-depresif için  $\chi^2=35,967$ ; p<0,001 olarak hesaplanmıştır). Bu parametreye göre ötimik grupta DNA hasarı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 4.** Hasta Grubunda Hastalığa Ait Klinik Özellikler

		Manik	Depresif	Ötimik	
Hastalık Süresi (yıl)	<1	5 (%16,7)	1 (%3,3)	1 (%3,3)	$\chi^2=653$ ; df=6; p=0,367
	1-5	6 (%20)	5 (%16,7)	6 (%20)	
	5-10	9 (%30)	7 (%23,3)	9 (%30)	
	>11	10 (%33,3)	17 (%56,7)	14 (%46,7)	
Yatış Öyküsü	Var	30(%100)	26 (%86,7)	25 (%83,3)	$\chi^2=7,921$ ; df=2; p=0,019* M>D>Ö
	Yok	0 (%0)	4 (%13,3)	5 (%16,7)	
Yatış Miktarı	0	0 (%0)	4 (%13,3)	5 (%16,7)	$\chi^2=9,971$ ; df=8; p=0,267
	1	7 (%23,3)	6 (%20)	7 (%23,3)	
	1-5	18 (%60)	16 (%53,3)	16 (%53,3)	
	6-10	4 (%13,3)	3 (%10)	2 (%6,7)	
	≥11	1 (%3,3)	1 (%3,3)	0 (%0)	
EKT Öyküsü	Var	9 (%30)	10 (%33,3)	5 (%16,7)	$\chi^2=2,386$ ; df=2; p=0,303
	Yok	21 (%70)	20 (%66,7)	25 (%83,3)	
Psikotik Öykü	Var	24 (%80)	22 (%73,3)	23 (%76,7)	$\chi^2=0,373$ ; df=2; p=0,830
	Yok	6 (%20)	8 (%26,7)	7 (%23,3)	

M: Manik, D: Depresif, Ö: Ötimik  
p≤0,05 anlamlıdır.

**Tablo 5.** Grupların Comet Assay Analizi Sonuçları

	Bipolar Bozukluk Grubu					
	Kontrol Grubu	Manik	Depresif	Ötimik		
Baş Uzunluğu (BU)	72,17±11,92	77,02±17,2	70,78±15,31	70,99±12,72	$\chi^2=9,618$ ; df=3; p=0,022*	M>K>Ö>D
Kuyruk Uzunluğu (KU)	73,59±22,74	71,94±25,95	67,57±23,72	93,54±31,53	$\chi^2=118,504$ ; df=3; p<0,001*	Ö>K>M>D
Baş Yoğunluğu (BY)	78,14±14,72	78,22±9,33	77,97±6,38	76,2±11,3	$\chi^2=1,324$ ; df=3; p=0,723	M>K>D>Ö
Kuyruk Yoğunluğu (KY)	21,77±14,68	21,78±9,33	22,03±6,38	23,66±11,39	$\chi^2=1,454$ ; df=3; p=0,693	Ö>D>M>K
Kuyruk Momenti (KM)	11,11±9,28	8,6±5,28	7,74±3,5	13,07±8,49	$\chi^2=8,291$ ; df=3; p=0,04*	Ö>K>M>D

K: Sağlıklı Kontrol, M:Manik, D: Depresif, Ö: Ötimik Grup. p≤0,05 anlamlıdır.

**Tablo 6.** Grupların TOS, TAS, OSİ Değerlerinin Marşılaştırılması

	Bipolar Bozukluk					
	Kontrol	Manik	Depresif	Ötimik		
TOS	9,73±1,95	3,94±2,86	2,84±1,53	2,96±1,4	$\chi^2=61,21$ ; df=3; p<0,001*	K>M>Ö>D
TAS	1,15±0,34	1,6±0,25	1,6±0,25	1,68±0,29	$\chi^2=37,066$ ; df=3; p<0,001*	Ö>M≅D>K
OSİ	0,96±0,45	0,25±0,19	0,17±0,07	0,18±0,08	$\chi^2=65,677$ ; df=3; p<0,001*	K>M>Ö>D

K: Sağlıklı Kontrol, M:Manik, D:Depresif, Ö:Ötimik. p≤0,05 anlamlıdır.

derecede artmıştır. Kuyruk momenti değerindeki farklılık ise ötimik-depresif gruplar arası farklılığa bağlıdır ( $\chi^2=-24,233$ ; p=0,042). Ötimik grupta DNA hasarı, depresif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derece artmıştır.

### Grupların TOS, TAS, OSİ Sonuçları

Oksidatif süreç parametreleri açısından kontrol grubu, manik, depresif ve ötimik grup karşılaştırıldığında TAS, TOS ve OSİ değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Tablo 6). Gruplar arası oluşan istatistiksel olarak anlamlı farklılığın araştırılması için uygulanan ikili karşılaştırma testlerinde; TOS, TAS ve OSİ değerlerindeki farklılığın, kontrol grubu ile her üç hasta grubu arasında olduğu bulunmuştur (TOS için kontrol-manik  $\chi^2=-52,317$ , p<0,001; kontrol-depresif  $\chi^2=-60,917$ , p<0,001; kontrol-ötimik  $\chi^2=-57,567$ , p<0,001. TAS için kontrol-manik

$\chi^2=41,533$ , p<0,001; kontrol-depresif  $\chi^2=39,033$ , p<0,001; kontrol-ötimik  $\chi^2=50,233$ , p<0,001. OSİ için kontrol-manik -  $\chi^2=52,200$ , p<0,001; kontrol-depresif  $\chi^2=-61,700$ , p<0,001; kontrol-ötimik  $\chi^2=62,233$ , p<0,001). Sağlıklı kontrol grubunda diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak TOS ve OSİ artmış iken, TAS değerleri daha düşük bulunmuştur.

### DNA Onarım Genleri OGG1, NEIL1 Ekspresyon Düzeyleri

DNA onarım genleri olan OGG1 ve NEIL1 ekspresyon düzeyleri incelendiğinde kontrol grubu ile depresif grup arasında NEIL1 ekspresyonları açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Depresif grupta kontrol grubuna göre NEIL1 ekspresyon düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 7).

**Tablo 7.** DNA Onarım Genlerinden OGG1 ve NEIL1 Ekspresyon Düzeyleri ve İstatistiksel Karşılaştırılması

	Manik	Depresif	Ötimik	Kontrol	
OGG1 (Ortalama+SS)	28,18±3,55	29,29±2,89	30,52±2,25	27,71±4,19	Ö>D>M>K
NEIL1 (Ortalama+SS)	28,25±2,86	27,07±3,32*	27,97±3,59	34,91±2,54	K>M>Ö>D
Student's test	Manik-Kontrol	Depresif-Kontrol	Ötimik-Kontrol		
OGG1	0,675	0,175	0,161		
NEIL1	0,127	0,011*	0,084		

K: Sağlıklı Kontrol, M: Manik, D: Depresif, Ö: Ötimik. p≤0,05 anlamlıdır.

**Tablo 8.** In Vitro Şartlarda İlaç Maruziyeti Öncesi ve Sonrası Comet Assay Değerleri

İşlem Öncesi	Baş Uzunluğu		Kuyruk Uzunluğu		Baş Yoğunluğu		Kuyruk Yoğunluğu		Kuyruk Momenti		
	69,0102 (±3,97)		61,4943 (±1,74)		86,1325 (±3,23)		13,8675 (±3,23)		5,7557 (±2,45)		
İlaç Maruziyet (İşlem) Sonrası	Li	70,3458 (±4,98)	p=0,285	62,6242 (±1,21)	p=0,109	80,5145 (±4,93)	p=0,109	19,4855 (±4,93)	p=0,109	8,7944 (±2,90)	p=0,109
	A	64,6433 (±6,74)	p=0,593	62,2024 (±4,88)	p=1,000	85,4818 (±4,40)	p=0,593	14,5182 (±4,40)	p=0,593	6,9606 (±4,34)	p=0,285
	K	67,9216 (±5,37)	p=0,109	66,4374 (±5,85)	p=0,285	83,7958 (±6,78)	p=0,285	16,2042 (±6,78)	p=0,285	6,2516 (±3,08)	p=0,593
	VA	71,1702 (±9,38)	p=0,593	69,0699 (±3,96)	p=0,109	81,1028 (±9,04)	p=0,285	18,8972 (±9,04)	p=0,285	8,7158 (±5,13)	p=0,285
	O	70,6472 (±6,22)	p=0,285	64,5896 (±2,44)	p=0,109	88,8096 (±2,92)	p=0,285	11,1904 (±2,92)	p=0,285	4,3656 (±1,37)	p=0,285
	R	72,1103 (±2,12)	p=0,109	66,6067 (±,91)	p=0,109	83,6265 (±3,52)	p=0,109	16,3735 (±3,52)	p=0,109	8,2910 (±5,95)	p=0,109
	L	67,3505 (±1,47)	p=0,285	65,8704 (±1,76)	p=0,109	81,4244 (±3,94)	p=0,109	18,5756 (±3,94)	p=0,109	9,1701 (±2,82)	p=0,109

Li: Lityum, A: Aripiprazol, K: Ketiapin, VA: Valproik Asit, O: Olanzapin, R: Risperidon, L: Lamotrijin

## In Vitro Deney

İlaçlara bağlı olası bir DNA hasarını tespit etmek amacıyla Comet Assay tekniği ile üç sağlıklı gönüllüden alınan kan örneklerinde işlem öncesi ve sonrası değerlendirme yapılmıştır. Hiçbir ilaç için herhangi bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 8).

## Korelasyon Analizleri

Hasta gruplarında sosyodemografik veriler ile Comet Assay sonuçları arasındaki korelasyon analizlerinde, ötimik ve depresif grupta istatistiksel olarak anlamlı veri saptanmaz iken (hepsi  $p>0,05$ ) manik atak grubunda kuyruk momentini ile vücut kütle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ( $r=0,37$ ;  $p=0,046$ ). TOS, TAS ve OSİ değerlerinin sosyodemografik verilerle korelasyonları incelendiğinde manik ve depresif grupta istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilmemekten (hepsi  $p>0,05$ ) ötimik grupta OSİ ve TOS sonuçlarının atak sayısı ile negatif yönde orta düzeyde korele olduğu bulunmuştur (sırayla  $r=-0,449$ ;  $p=0,013$  ve  $r=-0,397$ ;  $p=0,03$ ). Comet analizi sonuçları; TAS, TOS, OSİ değerleri ve OGG1, NEIL1 gen ekspresyon düzeylerinin birbirleriyle korelasyonları incelendiğinde ötimik ve manik atak grubunda istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilmemiştir (hepsi  $p>0,05$ ). Depresif grupta ise BU ile TOS ve OSİ sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (sırayla  $r=0,38$ ;  $p=0,036$  ve  $r=0,39$ ;  $p=0,029$ ). BU ile OGG1 gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon olduğu saptanmıştır ( $r=0,439$ ;  $p=0,015$ ). TOS ve OSİ sonuçları ile NEIL1 gen ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde korelasyon olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $r=0,421$ ;  $p=0,20$  ve  $r=0,533$ ;  $p=0,02$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalar ötimik, manik ve depresif atak dönemlerine ayrılarak sağlıklı kontrol grubu ile DNA hasarı, oksidatif metabolizma ve DNA tamiri açısından karşılaştırılmıştır. Manik ve ötimik dönemlerde DNA hasarı Comet Assay tekniği ile gösterilmiştir. Bu teknikte yapılan ilk çalışma 2007 yılında bipolar bozukluk hastalarında periferik hücrelerde DNA hasarının arttığını göstermiştir. Fakat hastalar dönemlere göre ayrılmamıştır (Andreazza ve ark. 2007b) Farklı tekniklerle yapılan birçok çalışmada benzer bulgular elde edilirken, araştırmacıların bir kısmı manik dönemde, manik ve ötimik dönemde veya her üç dönemde artmış DNA hasarı bildirmiştir (Munkholm ve ark. 2015, Soeiro-De-Souza ve ark. 2013, Tunçel ve ark. 2015). Çelişkili bazı sonuçlar kullanılan teknikteki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Fakat genel olarak bipolar bozukluk tanılı hastalar ötimik dönemde bile DNA hasarı açısından yüksek riskli görünmektedir. DNA hasarındaki artışlar mutajendir, erken apoptoza, inflamasyona, merkezi sinir sisteminde nöronal ve glial hücre kaybı süreçlerine zemin hazırlayabilir. Meydana gelen bu hasar klinik komorbidite ve mortalite artışında rol oynayabilir (Berk ve ark. 2011, Raza ve ark. 2016). Bipolar bozukluk tanılı hastalarda birçok fiziksel kronik komorbid hastalıklarda artış bildirilmesi artmış DNA hasarıyla ilişkili gibi görünmektedir (Fries ve ark. 2019, Martinsson ve ark. 2016, SayuriYamagata ve ark. 2017). Buna bağlı hücresel düzeydeki hasarların bir göstergesi de beyinde bazı bölgelerde bildirilmiş hacim değişiklikleri olabilir (Kapczinski ve ark. 2008). Altta yatan moleküler mekanizmalarla ilgili belirsizliklere rağmen olası bir DNA hasarının bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceği ve komorbiditeler ile ilişkilendirilebileceği söylenebilir.

Araştırmamızda depresif grupta DNA hasarı saptanmamış, fakat DNA onarım geni NEIL1 ekspresyon düzeyi düşük olarak saptanmıştır. Bu grupta DNA hasarı karşısında onarım mekanizmalarının yetersizliği ya da hücrelerin hasarlanmaya karşı dayanıksız olması hücrelerin erken kaybedilmesine yol açıyor olabilir. Bu durumda bipolar bozukluğa sahip hastalar hasarlanan hücrelerini sağlıklı bireylere göre daha erken kaybediyor olabilirler (Ceylan ve Özerdem 2014). Güncel yazında, bu bilgileri destekleyici nitelikte, bipolar bozukluğa sahip bireylerin periferik hücrelerinde erken apoptozise yakınlık olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Fries ve ark. 2014). Eğer hasarlanan hücreler apoptozisle kaybedilmişse Comet Assay yöntemi ile ölen bu hücrelerdeki DNA hasarını saptamak mümkün olmayacaktır. Onarım amacıyla eksprese edilen NEIL1'in tükenmesi bu durumun bir sebebi olabilir. Bir çalışmada ise bipolar bozukluk ötimik dönem hastalarında OGG1 ekspresyonunda azalma olduğu bildirilmiştir. Bu durumun DNA hasarına yanıt olarak enzimin hızlı tüketilmesine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Ceylan ve ark. 2018). Bu çalışmada ise DNA hasarı saptanmasına rağmen OGG1 ifadesi düzeylerinde bir farklılık saptanmamıştır. OGG1 ve NEIL1'in birçok genetik varyantının mevcut olması ve DNA hasarı onarımının farklı yöntemlerinin mevcut olması bu durumun sebeplerinden olabilir. Bu konudaki sebep sonuç ilişkisinin anlaşılabilmesi için ileri düzey araştırmalar gerekmektedir.

Nükleik asitte oluşan hasarların en önemli sebeplerinden biri oksidatif streştir (Tunçel ve ark. 2015). Çalışmamızda ise hasta gruplarında, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede oksidan aktivite azalmış, antioksidan aktivite artmış olarak tespit edilmiştir. Literatürde bu konuda tutarsız sonuçlar vardır. Araştırmaların çoğu oksidasyonu gösteren parametrelerde artış saptarken, değişiklik saptanmayan ve bu çalışmaya benzer şekilde azalma bildiren çalışmalar mevcuttur (Cingi Yürün ve ark. 2016, Fontoura ve ark. 2012, Gubert ve ark. 2013, Ozcan ve ark. 2004, Yumru ve ark. 2009). Antioksidan parametrelerde de benzer şekilde tutarsız sonuçlar bildirilmiştir (Kalenderoğlu ve Çelik 2016; Raffa ve ark. 2012, Selek ve ark. 2008). Antioksidan aktivitede artış saptayan bazı araştırmacılar, oksidan aktivite artışına kompensatuar bir yanıt olabileceği yorumunu yapmış olsa da (Kalenderoğlu ve Çelik 2016), çalışmamızda oksidatif stres indeksinde (OSİ) azalma saptanmış olması, bu yorumu desteklememiştir. Tüm dönemlerde böyle bir sonucun olası bir sebebi, hastaların tedavi alıyor olması olabilir. Özellikle duygudurum düzenleyici ilaçların ve genel olarak tedavinin, oksidan aktivite artmış olsa bile bu durumu değiştirebileceğini gösteren bazı çalışmalar vardır (Banerjee ve ark. 2012, Berk ve ark. 2011). Organizmanın stres karşısında kullandığı kompensatuar mekanizmalar da bu sonuçlarda etkili olmuş olabilir. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda oksidatif dengenin yıllar içinde bozulduğu veya daha iyi antioksidan aktivite

sağlandığı şeklinde farklı görüşler bildirilmiştir (Akarsu ve ark. 2018, Andrezza 2012, Tsai ve Huang 2015). Bu çalışmada ötimik grupta atak sayısı ile oksidatif stres indeksinin ters yönde korele olması, hastalık süresi uzadıkça daha iyi bir kompensatuar yanıtı gösteriyor olabilese de diğer gruplarda bunun saptanmaması, net bir görüşe varmayı oldukça zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda oksidatif indekste aktif bir yükselme saptanmamasına rağmen DNA hasarının olması, oksidatif dengenin değişken olabileceğini veya DNA hasarının yalnızca endojen değil, birçok faktörden etkilenebileceğini göstermektedir. Yine de depresif grupta baş uzunluğu ile OSİ ve TOS arasında pozitif bir ilişki tespit edilmesi, oksidatif stresin DNA hasarına etkisinin bir göstergesi olabilir. Bu çalışmada hasta gruplarında oksidan aktivitede azalma saptansa da, sağlıklı kontrollerden belirgin bir ayrışma söz konusudur. Oksidatif denge, ötimik dönemde ve atak dönemlerinde bozulmuş görünmektedir. Yüksek oksidan konsantrasyonu nekrozu tetiklerken, düşük oksidan konsantrasyonu apoptozisi indükler (Wang ve ark. 2003). Dolayısıyla bu sonuçların, hasta gruplarında daha iyi bir oksidatif dengeyi göstermediği, aksine bir bozulmanın göstergesi olduğu söylenebilir.

Oksidatif denge, DNA hasar ve tamir aktivitesinin tespiti için birçok farklı teknik mevcuttur. Araştırmaların önemli bir kısmında DNA hasarı baz düzeyinde farklı tekniklerle incelenmiştir. Yine Comet Assay tekniğinin de yıllar içinde daha gelişmiş bilgisayar sistemleri ile hesaplanabilmesi sonuçlar arasında tutarsızlıklara yol açabilir. Oksidatif denge çalışmalarında ise çoğunlukla bazı oksidan ve/veya antioksidanlar seçilerek çalışılmışken, bu çalışmada toplam aktivite çalışılmıştır. DNA tamirinde görevli birçok enzim ve varyantı mevcuttur ve bu konuda da standardizasyon mevcut değildir. Ayrıca, araştırmamızda lenfositler kullanılmıştır. Periferik beyaz kan hücrelerinin merkezi sinir sistemi ile aynı çevresel koşullardan etkilenmesi, birbirinin durumunu yansıtmaması ve genetik arka planın tüm vücut hücrelerinde benzer olduğunun düşünülmesi nedeniyle lenfositler tercih edilmiştir. Yine de bazı araştırmacılar en uygun dokunun beyin olduğu görüşünde olup (Gubert ve ark. 2013), periferdeki bir oksidatif dengesizliğin beyinde daha şiddetli seyrediyor veya merkezi sinir sistemini sağlıklı şekilde yansıtmıyor olabilir.

Oksidatif süreçlerin ve DNA hasar/tamir süreçlerinin ilaç alımı, hava kirliliği, ek hastalık varlığı, sigara içimi, metabolik anormallikler, güneş ışığı, diyet ve yaşam tarzı, mevsim ve meslek gibi birçok durumdan etkilenebileceği göz önüne alınmalıdır (Gerić ve ark. 2018, Kunz ve ark. 2008, Moller ve ark. 2000). Mevcut çalışmada ek hastalığı olan bireyler dışlanmış, sigara/alkol kullanım miktarları, vücut kütle indeksi açısından hasta grupları ile sağlıklı kontrol grubu eşleştirilmiş ve örnekler karanlık ortamda çalışılmış olsa da diyet, egzersiz durumu gibi kontrol edilmesi mümkün olmayan faktörlerin etkisi söz konusudur. Sağlıklı kontrol grubunun riskli birimlerde çalışmayan hastane personelinden seçilmiştir. Literatürde iş stresi

ile oksidatif DNA hasarını ilişkilendiren araştırmacılar vardır (Akbolat ve Işık 2008, Irie ve ark. 2001). Kontrol grubu seçimi de sonuçları değerlendirirken göz önünde bulundurulmalıdır. İn vitro ortamda yapılmış deneyde, hastaların kullandığı ilaçların Comet Assay ile tespit edilecek bir hasara yol açmadığı saptanmıştır. Bu durum, saptanan değişikliklerin ilaçlarla ilgili olmadığını gösterebilir.

Çalışmanın kesitsel olması, örneklem sayılarının az olması, sağlıklı kontrol gruplarının psikiyatri hastanesi çalışanlarından seçilmesi, oksidatif parametrelerin ve Comet Assay tekniği ile belirlenen DNA hasarının birçok faktörden etkilenememesi, hasarların baz düzeyinde incelenmemiş olması ve ölü hücre ve dokuların tespit edilememesi, hasta gruplarının tedavi alıyor olması, ilaç uyumunu ölçen bir ölçek uygulanmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Bu araştırmada, bipolar bozukluk hastaları ötimik, manik ve depresif dönemlere ayrılarak sağlıklı kontroller ile oksidatif denge, DNA hasarı ve tamiri açısından çalışılmıştır. Ötimik ve manik grupta Comet Assay tekniği ile artmış DNA hasarı gösterilirken, depresif grupta azalmış DNA tamir geni NEIL1 ekspresyonu saptanmıştır. Oksidatif dengede, tüm dönemlerde hasta grupları sağlıklı kontrollerden farklılaşmıştır. Ayrıca, in vitro ortamda tedavide kullanılan ilaçların olası bir DNA hasarına yol açmadığı saptanmıştır. Bipolar bozukluk tanılı hastalarda oksidatif dengesizlik ve DNA hasar ve tamir bozukluklarının patofizyolojide etkili olabileceği, bu konudaki ileri araştırmaların, etiyojolojiyi aydınlatma ve yeni tedavi hedefleri açısından faydalı olabileceği değerlendirilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Akarsu S, Bolu A, Aydemir E ve ark. (2018) The relationship between the number of manic episodes and oxidative stress indicators in bipolar disorder. *Psychiatry Investig* 15: 514-9.
- Akbolat M, Işık O (2008) Sağlık Çalışanlarının Tükenmişlik Düzeyleri: Bir Kamu Hastanesi Örneği. *Hacettepe Sağlık İdaresi Derg* 11: 230-54.
- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatr Psikol Psikofarmakol Derg* 4: 251-9.
- Andreazza AC (2012) Combining redox-proteomics and epigenomics to explain the involvement of oxidative stress in psychiatric disorders. *Mol Biosyst* 8: 2503-12.
- Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR ve ark. (2007a) Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 41: 523-9.
- Andreazza AC, Noronha Frey B, Erdtmann B ve ark. (2007b) DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 153: 27-32.
- Banerjee U, Dasgupta A, Rout JK ve ark. (2012) Effects of lithium therapy on Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity and lipid peroxidation in bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 37: 56-61.
- Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC ve ark. (2011) Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev* 35: 804-17.
- Buttner N, Bhattacharyya S, Walsh J ve ark. (2007) DNA fragmentation is increased in non-GABAergic neurons in bipolar disorder but not in schizophrenia. *Schizophr Res* 93: 33-41.
- Cadet J, Davies KJA (2017) Oxidative DNA damage & repair: An introduction. *Free Radic Biol Med* 107: 2-12.
- Ceylan D, Özerdem A (2014) Bipolar Bozuklukta Oksidatif DNA Hasarı, Onarımı ve Oksidatif Hasarın Nörotrofik Faktörler İle İlişkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tez Çalışması*, 81-9.
- Ceylan D, Scola G, Tunca Z ve ark. (2018) DNA redox modulations and global DNA methylation in bipolar disorder: Effects of sex, smoking and illness state. *Psychiatry Res* 261: 589-96.
- Chang CC, Jou SH, Lin TT ve ark. (2014) Mitochondrial DNA variation and increased oxidative damage in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 68: 551-7.
- Cingi Yürün M, Ünal K, Altunsoy Şen N ve ark. (2016) Evaluation of Oxidative Stress in Bipolar Disorder in terms of Total Oxidant Status, Total Antioxidant Status, and Oxidative Stress Index. *Arch Neuropsychiatry* 53: 194-8.
- Diñer Y, Kankaya S (2010) DNA Hasarının Belirlenmesinde Comet Assay. *Türkiye Klin* 30: 1365-73.
- Erel O (2004) A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 37: 112-9.
- Erel O (2005) A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 38: 1103-11.
- Fontoura PC, Pinto VLM, Matsuura C ve ark. (2012) Defective nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling in patients with bipolar disorder: A potential role for platelet dysfunction. *Psychosom Med* 74: 873-7.
- Fries GR, Vasconcelos-Moreno MP, Gubert C ve ark. (2014) Early apoptosis in peripheral blood mononuclear cells from patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 152-154: 474-7.
- Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME ve ark. (2019) Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 74: 873-7.
- Gerić M, Gajski G, Oreščanin V ve ark. (2018) Seasonal variations as predictive factors of the comet assay parameters: A retrospective study. *Mutagenesis* 33: 53-60.
- Gubert C, Stertz L, Pfaffenseller B ve ark. (2013) Mitochondrial activity and oxidative stress markers in peripheral blood mononuclear cells of patients with bipolar disorder, schizophrenia, and healthy subjects. *J Psychiatr Res* 47: 1396-402.
- Irie M, Asami S, Nagata S ve ark. (2001) Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. *Japanese J Cancer Res* 92: 367-75.
- Kalenderoğlu A, Çelik M (2016) Psikotik Özellikli Mani ile Psikotik Özellik Göstermeyen Maninin Oksidatif Stres Açısından Karşılaştırılması. *J Mood Disord* 6: 116-23.
- Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC ve ark. (2008) Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 32: 675-92.
- Karadağ F, Oral T, Yalçın FA ve ark. (2002) Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 13: 107-14.
- Kunz M, Gama CS, Andreazza AC ve ark. (2008) Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 32: 1677-81.
- Martinsson L, Westman J, Hällgren J ve ark. (2016) Lithium treatment and cancer incidence in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 18: 33-40.
- Moller P, Knudsen LE, Loft S ve ark. (2000) The comet assay as a rapid test in biomonitoring occupational exposure to DNA-damaging agents and effect of confounding factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:1005-15.
- Munkholm K, Poulsen HE, Kessing LV ve ark. (2015) Elevated levels of urinary markers of oxidatively generated DNA and RNA damage in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 17: 257-68.
- Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E ve ark. (2004) Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 19: 89-95.
- Pereira C, Chavarria V, Vian J ve ark. (2018) Mitochondrial agents for bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 21:550-69.
- Raffa M, Barhoumi S, Atig F ve ark. (2012) Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 39: 371-5.



- Raza MU, Tufan T, Wang Y ve ark. (2016) DNA Damage in Major Psychiatric Diseases. *Neurotox Res* 30:251-67.
- Sayuri Yamagata A, Brietzke E, Rosenblat JD ve ark. (2017) Medical comorbidity in bipolar disorder: The link with metabolic-inflammatory systems. *J Affect Disord* 211: 99-106.
- Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP ve ark. (2020) Neurobiology of bipolar disorders: A review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian J Psychiatry* 42: 536–51.
- Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS ve ark. (2008) The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord* 107: 89–94.
- Soeiro-De-Souza MG, Andreazza AC, Carvalho AF ve ark. (2013) Number of manic episodes is associated with elevated DNA oxidation in bipolar i disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 16: 1505–12.
- Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M ve ark. (2010) Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochem Res* 35: 1295–301.
- Tsai MC, Huang TL (2015) Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) is a state biomarker of oxidative stress in bipolar patients in a manic phase. *J Affect Disord* 173: 22–6.
- Tunçel ÖK, Sarisoy G, Bilgici B ve ark. (2015) Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 228: 688–94.
- Wang D, Li Z, Liu W ve ark. (2018) Differential mitochondrial DNA copy number in three mood states of bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 18: 149.
- Wang JF, Azzam JE, Young LT (2003) Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience* 116: 485–9.
- Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A ve ark. (2009) Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 33: 1070–4.

Copyright of Turkish Journal of Psychiatry is the property of Turk Psikiyatri Dergisi and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.