

**LİTYUM TEDAVİSİ GÖREN VE GÖRMEYEN BİPOLAR AFFEKTİF BOZUKLUK TANISI KONULMUŞ HASTALARIN ERİTROSİTLERİNDE SÜPEROKSİT DİSMUTAZ VE KATALAZ DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ\***  
**Investigation of Erythrocyte SOD and CAT Levels of Patients with Bipolar Affective Disorder Treated with or Without Lithium**

**K.Muzaffer ÜSTDAL<sup>1</sup>, Hülya HASPAYLAN<sup>2</sup>, Recep SARAYMEN<sup>3</sup>, Eser KILIÇ<sup>4</sup>**

**Özet :** Bu çalışmada bipolar affektif bozukluklu hastaların eritrosit süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) seviyeleri incelendi. DSM-IV tanı ölçütlerine göre bipolar affektif bozukluk tanısı konmuş 40 hasta ve 20 sağlıklı kişi çalışma kapsamına alındı. Daha önce lityum kullanmamış 20 hasta I. Grubu 2-96 aydır düzenli lityum kullanan 20 hasta II.grubu oluşturdu. I.grup ve II.grup hastalar ile kontrol grubunu oluşturan 20 sağlıklı kişiden alınan kan örneklerinde eritrosit SOD ve CAT seviyeleri ölçüldü. Lityum kullanan gruptaki hastaların lityum dışında ilaç kullanmalarına etik açıdan uygun olmayacağı için müdahale edilmedi. İstatistiki karşılaştırmalarda eritrosit SOD düzeyleri (Ü/gHb) değerlendirildiğinde II.grup değerleri hem I.grup hem de kontrol grubu değerlerinden daha yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Kontrol grubu değeri ise I.grup değerinden yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). CAT (Ü/gHb) açısından değerlendirildiğinde I.grup değeri II.gruptan yüksek bulunmakla beraber, bu farklılık istatistiki açıdan önemsizdi ( $p>0.005$ ). I.ve II.grup değerleri kontrol grubu değerlerinden yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Bu durumda bipolar affektif bozukluklu hastalarda antioksidan sistemin bozulduğu, buna bağlı olarak da eritrosit SOD seviyesinin düştüğü, ancak lityum tedavisi sonunda yükseldiği gözlenmiştir. Sonuç olarak; bipolar affektif bozuklukta eritrosit CAT seviyesinin yükseldiği, lityum tedavisinin ise CAT seviyelerini etkilemediği görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Bipolar affektif bozukluk, süperoksit dismutaz, katalaz, lityum tedavisi

**Summary :** This study was undertaken to examine the role of lithium on antioxidant defence system in patients with bipolar affective disorder. This study was carried on with 40 patients (selected according to OSM scale) and 20 controls. Patients group was subdivided into 2 groups. First group was contained patients who never had lithium in their past. Second group was chosen patients who were regularly taken lithium treatment for the last 2-96 months. During the study patients who had taken lithium treatment, were not restricted from taking any other medicine during the study, for the ethics of study. The level of erythrocyte SOD was found to be significantly elevated in group II as compared with those from both group I and control ( $p<0,001$ ). Control group erythrocyte SOD level was also found significantly higher than in group I ( $p<0,01$ ). The CAT (Ü/gHb) generation by erythrocytes was found increased ????? in group I as compared with those group II, though this difference was not statistically significant ( $p>0,005$ ). However CAT generation was higher and statistically different in group I and group II than in control ( $p<0,001$ ). These findings show that in patients with bipolar affective disorder, antioxidant enzyme system was dejenestered. Thus erythrocyte SOD level was decreased but after lithium treatment it increased. Although CAT activity was increased in bipolar affective patients no effect of lithium on CAT activity was observed.

**Key words:** Bipolar affective disorder, superoxide dismutase, catalase, lithium treatment

<sup>1</sup> Prof.Dr.Erc.Ün.Tıp Fak, Biyokimya AD, Kayseri

<sup>2</sup> Bilim Uz, Erc. Ün, Sağlık Bil.Ens, Biyokimya AD, Kayseri

<sup>3</sup> Uzman Dr.Erc.Ün.Tıp Fak, Biyokimya AD, Kayseri

<sup>4</sup> Yrd.Doç.Dr.Erc.Ün.Tıp Fak, Biyokimya AD, Kayseri

Serbest radikaller birçok fizyolojik ve patolojik süreçte üretilebilen, bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren oldukça aktif atom veya moleküllerdir (1-3).

\*Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 00.11.12 nolu proje ile desteklenmiştir.

Biyolojik sistemlerde önemli serbest radikallerin çoğu oksijene dayanır. Bunlardan süperoksit radikali hem çevresel etkenler, hem de organizmalardaki enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan oksijen radikali (1). Canlılarda diğer radikallerin oluşumu çoğunlukla süperoksit radikallerinin birikmesine bağlıdır. Bu radikaller biriktikten sonra, bir seri zincirleme radikal tepkimeler sonucu diğer radikaller oluşur (1-3).

Serbest radikaller potansiyel olarak toksik oldukları için organizmalar bunları etkisiz hale getirmek amacıyla savunma sistemleri geliştirmişlerdir. Bunlar kısaca “antioksidanlar” şeklinde adlandırılır. Bu işleyişin radikaller lehine bozulduğu durumlarda patolojik olaylar ortaya çıkar (2). Bu antioksidanlardan süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit radikalının  $H_2O_2$ 'ye dönüşümünü; peroksidazlar ve katalaz ise  $H_2O_2$ 'nin su ve oksijene indirgenmesini sağlarlar(1-3). Katalaz ve glutatyon peroksidaz süperoksit radikali tarafından inaktive edilmektedir (4). Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini ortadan kaldırarak bu enzimleri korumaktadır. Katalaz ve glutatyon peroksidaz da  $H_2O_2$ 'e detoksifiye ederek, SOD'u  $H_2O_2$ 'nin inaktive edici etkisinden kurtarmaktadır(5,6).

Serbest radikaller ve çeşitli hastalıklarda serbest radikallerin rolü son yıllarda üzerinde durulan araştırma konularından biridir.

Bipolar affektif bozukluk tanısı konulmuş hastalarda serbest radikal hasarı sonucu membran defekti olduğuna dair ciddi kuşku var (7). Buna karşılık yaptığımız literatür taraması sonucunda bipolar affektif bozuklukta SOD ve CAT'ın incelendiği bir çalışmaya rastlayamadığımız için projemizi bu konu üzerinde geliştirdik.

Kırk yılı aşkın süredir bipolar affektif bozukluğun tedavisinde önemli yeri olan lityumun etki mekanizması tam olarak netleşmemiştir. Çalışmamızın bir diğer aşaması da lityumun bipolar affektif bozukluğun tedavisindeki rolünün araştırılmasıdır.

SOD tayininde Sun Y ve arkadaşları tarafından geliştirilen indirekt yöntem kullanıldı (11-13). Metod süperoksit üreticisi olarak ksantin-ksantinoksidaz sisteminin kullanılmasını ve nitro blue tetrazoliu'nun (NBT) redüksiyonunun inhibe edilmesini içermektedir. Süperoksit radikalleri NBT gibi boyar maddeleri redüklemekte ve böylece formazonlar oluşmaktadır. Bu formazonlar 560 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon vermektedir. SOD varlığında NBT'nin formazona dönüşümü engellenmektedir. Bu sebeple NBT redüksiyon hızının inhibisyonuna bağlı olarak SOD aktivitesi tayin edildi(11).

CAT tayininde Torri ve arkadaşları tarafından geliştirilen metod kullanıldı. Metod  $H_2O_2$ 'nin katalaz tarafından  $O_2$  ve  $H_2O$ 'ya parçalanması sırasında reaksiyon karışımındaki absorpsiyon değişiminin ölçülmesi esasına dayanır(14).

Eritrosit süspansiyonlarında Drabkin's metoduyla hemoglobin(Hb) ölçümünde yapıldı (15). Bütün tayinlerde spektrofotometrik yöntem kullanıldı.

Hasta gruplarından ve kontrol grubundan elde edilen veriler arasında istatistiksel açıdan fark ANOVA testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında istatistiksel fark var ise hangi gruplar arasında istatistiksel fark olduğunu tespit için de Post Hoc Testleri (Tukey, HSD, Scheffe) uygulandı.

## BULGULAR

Tablo I'de lityum kullanan ve kullanmayan bipolar affektif bozuklu hastalar ile kontrol grubu eritrosit SOD ve CAT düzeyleri görülmektedir.

SOD düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan ( $p < 0.001$ ) önemli derecede fark bulundu. CAT düzeyleri bakımından ise bipolar gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli derecede fark bulunmazken ( $p > 0.05$ ), lityum kullanan ve kullanmayan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan önemli ( $p < 0.001$ ) fark bulundu (Tablo II).

SOD eritrosit düzeyleri bakımından lityum kullanan bipolar affektif bozukluklu grupta hem kontrol grubundan önemli olacak şekilde yüksek ( $p < 0.001$ ), hem de lityum kullanmayan bipolar affektif bozukluklu gruptan önemli olacak şekilde yüksek ( $p < 0.001$ ) bulundu. Kontrol grubu değeri ise lityum kullanmayan bipolar affektif bozukluklu gruptan önemli düzeyde yüksek ( $p < 0.001$ ) bulundu.

CAT eritrosit düzeyleri bakımından ise lityum kullanmayan bipolar affektif bozukluklu grup değerleri lityum kullanan grup değerlerine göre

önemsiz düzeyde ( $p > 0.05$ ) yüksek bulunurken, her iki bipolar affektif bozukluklu grup kontrol grubundan önemli ( $p < 0.001$ ) düzeyde yüksek bulundu.

Çalışma gruplarındaki SOD ve CAT düzeyleri arasındaki korelasyon analizi sonucunda, lityum kullanmayan bipolar affektif bozukluklu grupta pozitif zayıf bir ilişki ( $r = 0.3932$ ), lityum kullanan bipolar bozukluklu grupta pozitif zayıf bir ilişki ( $r = 0.1265$ ) ve kontrol grubunda da pozitif zayıf bir ilişki ( $r = 0.4024$ ) bulunmuştur (Tablo III).

**Tablo I.** Lityum kullanan ve kullanmayan bipolar affektif bozukluklu hastalar ile sağlıklı insanların SOD ve CAT düzeyleri

	Lityum kullanmayan bipolar affektif bozukluklu grup (X ± SD)	Lityum kullanan bipolar affektif bozukluklu grup (X ± SD)	Kontrol grubu (n:20) (X ± SD)
SOD (Ü/gHb)	4368.99 ± 602.72	6209.50 ± 483.83	5771.95 ± 414.13
CAT (Ü/gHb)	170205.35 ± 15451.03	165633 ± 22680.78	146259 ± 14360.08

**Tablo II.** Çalışma gruplarında ölçülen SOD ve CAT seviyelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Karşılaştırılan gruplar	SOD	CAT
Lityum kullanmayan bipolar affektif grup Lityum kullanan bipolar affektif grup	$p < 0.001$	$p > 0.05$
Lityum kullanmayan bipolar affektif grup Kontrol grubu	$p < 0.001$	$p < 0.001$
Lityum kullanan bipolar affektif grup Kontrol grubu	$p < 0.001$	$p < 0.001$

**Tablo III.** Çalışma gruplarında ölçülen SOD ve CAT seviyeleri arasındaki korelasyon analizleri

Lityum kullanmayan bipolar bozukluklu hasta grubunda	$r = 0.3932$
Lityum kullanan bipolar bozukluklu hasta grubunda	$r = 0.1265$
Kontrol grubunda	$r = 0.4024$

## TARTIŞMA

Hücreler serbest radikal ataklarına karşı antioksidan ve serbest radikal toplayıcı sistemlerle donatılmıştır. Bunlar hücreyi serbest radikallerin yıpratıcı etkisinden korur. SOD süperoksit radikalının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin dönüşümünü, peroksidazlar ve katalaz ise H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in su ve oksijene indirgenmesini sağlarlar (1-3).

Merkezi ve çevresel sinir sistemi serbest radikal hasarına özellikle yatkındır. Çünkü beyin çok fazla oksijen kullanırken, beyin dokusu antioksidan bakımından fakirdir. Yapılan çalışmalarda serbest radikallerin epilepsi, şizofreni, tardif diskinezi, yaşlanma, Parkinson Hastalığı ve Alzheimer Hastalığı'ndaki rolleri üzerinde durulmaktadır (16-20).

Biz bu çalışmamızda Bipolar affektif bozuklukta serbest radikal hasarı sonucu membran defektine bağlı antioksidan enzim değişikliği olup olmadığını araştırmayı planladık. Çünkü bipolar bozuklukta membran defekti olduğuna dair ciddi kuşaklar mevcuttur (7).

Çalışmamızın bir diğer aşaması da lityumun bipolar bozukluğun tedavisindeki rolünün araştırılmasıdır. 40 yılı aşkın süredir bipolar bozukluğun tedavisinde hatırı sayılır bir yeri olan lityumun etki mekanizması tam netleşmemiştir. Bu konuda bazı varsayımlar olsa da kesinlik kazanmamıştır (8).

Biz hasta grubumuzu lityum tedavisi alıp almadığına göre iki alt grup oluşturarak her iki grubun eritrosit SOD ve CAT seviyelerini karşılaştırdık.

Amerikan Psikiyatristleri Birliği'ne göre; bipolar bozuklukta lityuma cevap oranı % 70-80'dir. Günümüzde FDA'ya göre bipolar bozuklukta lityum spesifik ilaç mahiyetindedir (8). Biz de lityumu eritrosit SOD ve CAT seviyelerine olan etkisi yönünden araştırdık.

Bu çalışmada bipolar affektif bozukluklu hastaların eritrosit SOD seviyelerinin sağlıklı gruba göre istatistiksel açıdan önemli derecede azalmış olduğu görüldü. Bu durum ise bipolar affektif bozukluk hastalığının etiopatogenezinde eritrosit SOD seviyesinin düşmesi olabileceğini düşündürmektedir. Eritrosit SOD seviyesinin düşmesi hastalığa sebep olabileceği gibi belki de hastalıktan dolayı eritrosit SOD seviyesi düşmektedir. Eritrosit SOD seviyesinin düşmesi ise SOD yapımının azalması olabileceği gibi SOD kullanımının artmasının sonucu da olabilir. Bunun nedenlerinin araştırılması da bir başka çalışmaya konu olabilecek ölçüde önemli olduğunu düşünüyoruz. Lityum kullanan hastaların eritrosit SOD seviyelerinin ise kullanmayan hasta grubuna göre istatistiksel açıdan önemli ölçüde artmış olduğunu gözledik.

Lityum SOD yapımını arttırmış olabileceği gibi belki de ortamdan serbest radikalleri uzaklaştırarak SOD tüketimini azaltmış olabilir. Lityum kullanan hasta grubunun SOD seviyesinin sağlıklı gruptan da yüksek olması bu kanıyı güçlendirmektedir.

Yapılan bu çalışmada lityum kullanan bipolar bozukluklu hasta grubu ile lityum kullanmayan bipolar bozukluklu hasta grubu eritrosit CAT seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Her iki hasta grubu arasında önemli bir fark bulunmasa da CAT seviyesi her iki grupta da sağlıklı insanlara oranla istatistiksel anlamda önemli oranda yüksektir. Buradan çıkaracağımız sonuç, lityumun CAT üzerine etkisi yoktur. Ancak bipolar affektif bozuklukta belki hücre membran defektine bağlı, belki de başka bir sebeple CAT seviyesi yükselmekte denebilir.

Sonuç olarak; çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde, bipolar affektif bozukluklu hastalarda antioksidan sistemin bozulduğu, buna bağlı eritrosit SOD seviyesinin düştüğü, lityum tedavisi sonucunda yükseldiği gözlemlendi ve lityum tedavisinin hastanın bozulmuş olan antioksidan mekanizması üzerinde olumlu etki gösterdiği kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Halliwell B. Oxidants and the central nervous system : Some fundamental questions. *Acto Neurol. Scand* 1989,126:23-33.
2. Lohr JB, MD. Oxygen Radicals and Neuropsychiatric Illness. *News and Views. Arch Gen Psychiatry* 1991,48:1097-1106.
3. Halliwell B and Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine (2<sup>nd</sup> ed)*. 1996, pp 11- 21.
4. Kılınç K. Oksijen Radikalleri : Üretilmeleri, Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. *Biyokimya Dergisi* 1985,2:59-89.
5. Siest G. Blood activity of Cu-Zn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in Alzheimers disease : a case-control study. *Gerontology* . 1990, 36:306-313.
6. Zhou Z, and Kang Y. Cellular and Subcellular Localization of Catalase in the Heart of Transgenic Mice 2000,48(5):585-594.
7. Meltzer LH. Is there a specific membrane defect in bipolar disorders ? *Biol Psychiatry*, 1991,30:1071-1074.
8. Uğur M, Özcanlı T, Alıcı Y. Bir şizoaktif vaka dolayısıyla Lithium tedavisinin gözden geçirilmesi. *Yeni symposium* 2000,38(3):92-98.
9. Abiaka C, Al-awadi F, Olusi S. Effect of prolonged storage on the activities of superoxide dismutase, Glutathione Reductase and Glutathione Peroxidase. *Clinical Chemistry* 2000,46(4):566-567.
10. Webster N, Tothill C. Effects of Blood Storage on Red Cell Antioksidative Ssystems. *Acta Haemat* 1986,75:30-33.
11. Sun Y, Oberley LW, Yong Y. A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clin Chem* 1988,34(3):497-500.
12. Durak J, Yurtaslanlı Z, Conbalat O ve ark. A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clinica Chimica Acta* 1993;21 Sun Y, Oberley LW. Suitability of copper chloride as a reaction terminator for superoxide dismutase activity assay. *Clinica Chimica Acta* 1994,226:101-103.
13. Sun Y, Oberley LW. Suitability of copper chloride as a reaction terminator for superoxide dismutase activity assay. *Clinica Chimica Acta* 1994,226:101-103.
14. Kikuchi-Torii K, Hayashi S, Nakamoto H, et al. Properties of *Aspergillus Niger* Catalase. *J Biochem* 1982,92:1449-1456.
15. Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of hematology. In : Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry (3<sup>rd</sup> ed)*. WB Saunders Philadelphia 1999, pp 1673-1674.
16. Delibaş N, Özçankaya R, Özgüner F ve ark. Bilişsel durum değişimleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996, 7(1) : 46-52.
17. Güzelhan Y, Sayar K, Öztürk M ve ark. Şizofrenide serbest radikaller. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2000,10(2):90-96.
18. Cengiz M, Yüksel A, Seven M. The effects of carbamazepine and valproic acid on the erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children. *Pharmacological Research* 2000,41(4):423-425.
19. Buckman TD, Kling AS, Eiduson S. et al. Glutathione peroxidase and CT scan abnormalities in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1987,22:1349-1356.
20. Konuk N, Kocabaşoğlu N. Bipolar affektif bozuklukta güncel tedaviler. *Yeni symposium* 2000,38(2):56-62.