

**LİTYUM VE VALPROAT ALAN BİPOLAR HASTALARDA PROTEİN OKSİDASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**  
EVALUATION OF PROTEIN OXIDATION IN BIPOLAR PATIENTS TAKING LITHIUM AND VALPROAT TREATMENT

**Funda AKPINAR<sup>1</sup>, Figen NARİN<sup>2</sup>, Saliha DEMİREL ÖZSOY<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Kayseri

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiatri Anabilim Dalı, Kayseri

**Özet**

Bu çalışmada; sağlıklı kişiler ile, lityum ve valproat alan bipolar hastalarda oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla protein ileri oksidasyon ürünü (AOPP) düzeyinin önemi araştırıldı.

Lityum kullanan 20 hasta ile, valproat kullanan 20 hasta olmak üzere toplam 40 bipolar bozukluğu olan hasta ve 20 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. AOPP düzeyi spektrofotometrik metodlarla ölçüldü. İstatistiksel değerlendirme için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. 0.05'den küçük *p* değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda ölçülen serum AOPP düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (*p*>0.05).

Çalışmamızın sonucu, bipolar bozuklukta artmış oksidatif stresi gösteren diğer çalışmalarla kısmen uyumluluk gösterse de oksidatif stresin tam olarak bipolar bozukluk patofizyolojisini açıklamadığını düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler :** Bipolar bozukluk, lityum, valproat, protein ileri oksidasyon ürünü.

*Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TSY-11-3278 nolu proje ile desteklenmiştir.*

**GİRİŞ**

Bipolar bozukluk, depresif, manik ya da her ikisini de kapsayan karma dönemlerle giden ve bu dönemler arasında kişinin sağlıklı duygudurum haline (ötimi) dönebildiği bir duygulanım bozukluğudur (1).

**Abstract**

In this study importance of advanced oxidation protein product (AOPP) levels in the determination of oxidative stress in the patients taking lithium, valproat treatment and healthy people was investigated.

Forty bipolar patients (20 patients taking lithium and 20 patients taking valproat) and 20 healthy persons were included in this study. AOPP levels were measured with spectrophotometric methods. Kruskal-Wallis test was used for statistical evaluation and *p* value less than 0.05 was accepted statistically significant.

AOPP levels of bipolar patients were not found statistically significant when compared with control group (*p*>0.05).

In conclusion; results were partially compatible with the results of other studies about increased oxidative stress in bipolar disorders. However, it was thought that oxidative stress could not completely explain the pathophysiology of bipolar disorders.

**Key words:** Bipolar disorder, lithium, valproate, advanced protein oxidation product.

Lityum, bipolar bozukluğun koruyucu tedavisinde halen ilk akla gelen ilaçtır. Bu konudaki ilk sistematik çalışma Schou ve ark. (2) tarafından yapılmıştır.

Corresponding Author: Funda AKPINAR  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri  
Tel: 0554 431 95 12  
e-mail: [akpinarfunda@hotmail.com](mailto:akpinarfunda@hotmail.com)

Lityum, duygudurumla uygunsuz psikotik belirtilerin ve ek tanılarının eşlik etmediği bipolar bozukluk hastalarında ilk tercihtir ve bipolar bozukluk tedavisinde “altın standart” olmaya devam etmektedir (3).

Valproat 1966 yılından beri bipolar bozukluk tedavisinde kullanılmaktadır (4). Yan etki profili de diğerlerinden daha iyi olduğu için çocuk, ergen ve yaşlılarda rahatlıkla kullanılabilmesi bildirilmektedir olup, hemen tüm tedavi kılavuzlarında lityuma alternatif ilk seçenek olarak yer almaktadır (5).

Bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan lityum, valproat gibi duygudurum dengeleyici ilaçların ve antipsikotiklerin de oksidatif stres üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Lityumun uzun süreli tedavide duygudurum düzenleyici etkisinin yanı sıra nörotrofik bir etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimleri artırarak, serbest oksijen radikallerini inaktive etmek suretiyle hücresel oksidatif stresi ve nöronal hasarı da azalttığı bildirilmiştir. Antipsikotiklerin de kullanımı bu enzim düzeylerinin yükselmesine neden olarak, serbest radikallerin nörodejeneratif ve nörotoksik etkilerine karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir (6).

Bu çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastalarda oksidatif stres belirteçlerinden olan protein ileri oksidasyon ürünü (AOPP)'nin değerlendirilmesi ve hastaların aldıkları tedavi ile bu parametrenin ne şekilde değiştiğinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Bu amaçla, lityum ve valproat alan remisyondaki bipolar bozukluğu olan hastalarda protein ileri oksidasyon ürününün düzeyini ölçerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvurarak psikiyatri uzmanı tarafından DSM IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk tanısı konulmuş olan hastalar çalışma kapsamına alındı. Tanı almış olan bu hastalar, remisyon döneminde ve sürdürüm tedavisi alan kişilerdi. Hastanın remisyonunda olduğu, poliklinik hekimi tarafından klinik muayene ile değerlendirildi. Ayrıca “Young Mani Derecelendirme Ölçeği” ve “Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği” uygulandı. Belirgin fiziksel hastalık ve başka bir psikiyatrik hastalık ek tanısı olması hastalar için dışlama kriteri olarak kabul edildi. Hasta grubunu lityum tedavisi alan 20 kişi, valproat tedavisi alan 20 kişi olmak

üzere 40 hasta oluşturdu. Daha önceden ve halen herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 20 sağlıklı kişi de kontrol grubu olarak alındı.

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındı ve analizler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

Biyokimyasal ölçümde kullanılan kimyasal maddeler analitik saflıkta olup, Sigma ve Merck markalarından temin edildi. AOPP düzeyinin belirlenmesinde spektrofotometrik yöntem uygulandı.

Hasta ve kontrol gruplarından sabah aç iken ve hastalar ilaçlarını almadan önce alınan venöz kanlar, +4°C'de 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip elde edilen serumlar eppendorf tüplere konularak analiz gününe kadar derin dondurucuda -70°C'de analize kadar muhafaza edildi.

Witko-Sarsat ve ark. (7) tarafından geliştirilerek spektrofotometrik metotla gerçekleştirilen AOPP ölçüm metodunun prensibi, plazmadaki uzun ömürlü klorlu oksidanlar ile proteinlerin çapraz bağlama ürünlerinin, potasyum iyodürü oksitlemesi ve açığa çıkan triiyodit iyonunun, 340 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktaydı.

Standart olarak stok kloramin-T çözeltisi 200 µmol/L konsantrasyonda hazırlandıktan sonra, uygun oranlarda dilüsyonla elde edilen çalışma standartları ile çizilen kalibrasyon eğrisinden tüm numuneler değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 20 istatistik paket programında değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılım göstermeyen grupların tanımlayıcı istatistikleri ortanca (%25 ve %75) olarak verildi ve gruplar Kruskal-Wallis Analizi ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

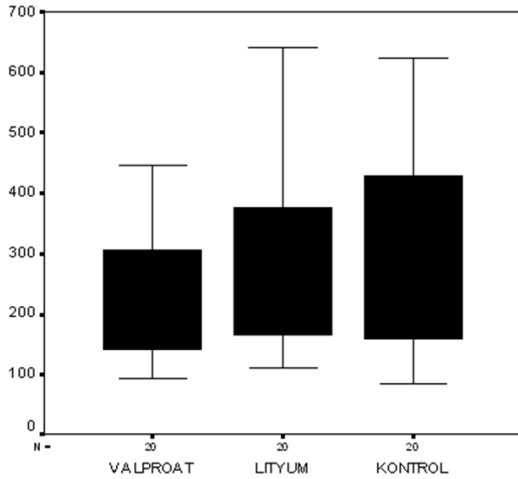
Çalışma gruplarını oluşturan, lityum ve valproat kullanan hasta grubu ile kontrol grubu arasında AOPP düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol grubu AOPP düzeyleri yüksek olmasına rağmen, anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Lityum ve valproat kullanan hasta grupları ile kontrol grubu AOPP düzeylerini gösteren grafik Şekil 1'de sunulmuştur.

Şekil 1. Gruplar arasında AOPP düzeyleri

**Tablo 1.** Bipolar bozukluk tanısı almış lityum ya da valproat kullanan gruplar ile kontrol grubu arasında AOPP aktivitelerinin karşılaştırılması

AOPP ( $\mu\text{mol/L}$ )*			
Lityum kullanan hasta grubu (n:20) ortanca (%25 ve %75)	Valproat kullanan hasta grubu (n:20) ortanca (%25 ve %75)	Kontrol Grubu (n:20) ortanca(%25ve %75)	p
220.1(166.2-376.5)	229.3(143.0-305.9)	213.6(160.7-428.4)	0.632



## TARTIŞMA

Bu çalışma bilindiği kadarı ile literatürdeki bipolar hastalarda AOPP ile ilgili ilk çalışmadır.

Fizyolojik, sosyal ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülen bipolar bozukluk etiyopatogenezi halen aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Birçok nöropsikiyatrik hastalıkta olduğu gibi bipolar bozukluğun ortaya çıkışında da serbest radikaller veya reaktif oksijen türleri suçlanmaktadır (8).

Psikiyatrik hastalıkların sık görülmesinin altında yatan nedenlerden birisi de oksidatif stresin oluşturduğu serbest radikallerdir (9). Bu hastalıkların açığa çıkmasında veya hastalıkların oluşum sürecinde etkili olabileceği bildirilmiştir (10).

Reaktif oksijen türleri hasarının ve antioksidant sistem defektinin depresyonda rol oynayabileceği belirtilmektedir (11). Aktif oksijen türlerinin protein, DNA, lipit gibi makro molekülleri oksidatif olarak modifiye ettiği, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rol oynadığı bilinmektedir.

In vivo şartlarda proteinler, oksidatif ve nitrozatif hasarın başlıca hedefleridir. Okside olan proteinler enzimatik fonksiyonların azalmasına ve protein katabolizmasının artışına neden olurlar. Özel-

likle kırmızı kürelerde meydana gelen protein oksidasyonu membran hasarından bağımsız olarak daha erken dönemde oluşur ve lipid peroksidasyonuna göre oksidatif hasarın daha erken bir göstergesidir (12).

Merkezi sinir sistemi fizyolojik, biyokimyasal, anatomik ve diğer birçok sebeple ROS hasarına vücudun diğer dokularından daha yatkındır. Merkezi sinir sisteminde ROS miktarının artması ile antioksidan sistemin zayıflaması hücrel ve hücreler arası sıvıdaki yapıları etkiler (13).

Bu sebeple psikiyatrik hastalıklarda yapılan çalışmalar bunları araştırmaya yönelmiştir. Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizliğin depresyonun etyopatogeneziinde rol aldığı, majör depresif bozukluk olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarla serbest radikal düzeylerinin artışı gösterilmiştir (14).

Dubbinina ve ark. (15) depresyon hastalarında 2,4-dinitrofenilhidrazin ile protein karbonil gruplarını ölçerek bu hastalarda yüksek düzeyde olduğunu saptamışlardır.

Conrad ve ark. (16) yaptıkları bir çalışmada Alzheimer hastalarında plazma karbonil düzeylerinin arttığını belirtmişlerdir.

Smith ve ark. (17) ise Alzheimer'lı hastalardan otopside aldıkları beyin örneklerinde protein karbonil gruplarını kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır. Beyinde oksidasyonun daha fazla olmasının bir göstergesi olduğunu ve yaşla paralel olarak arttığını vurgulamışlardır.

Zafrilla ve ark. (18) Alzheimer hastalığının farklı dönemlerinde oksidatif stres biyomarkırlarını kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve plazma protein karbonil gruplarında belirgin bir farklılık gözlememişlerdir.

Lipit peroksidasyonu ileri aşamadaki hastalarda kontrol grubundan yüksek bulunmuş, fakat bu belirgin şekilde gözlenmemiştir. Hafif ve orta fazda bulunan hastalık aşamalarındaki oksidatif

stres düzeyi kontrol grubu değerlerinden daha düşük tespit edilmiştir

Alam ve ark. (19) Parkinson hastalığında substantia nigra, bazal gangliyon, globus pallidus, substantia innominata, frontal korteks ve serebellum dahil tüm beyin bölgelerinde karbonil düzeylerinde artış görmüşlerdir.

Şizofreni tedavisi yapılan 20 hastanın (11'i tardif diskinezli) karbonil grupları ve amino asit nörotransmisyonunu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulmuşlardır. Glutamaterjik işaretleyiciler ve oksidatif stres savunma mekanizmaları arasında karşılıklı ilişki olduğu hipotezini kurmuşlardır (20).

Bipolar bozukluk hastalığı ve protein karbonil grubu ile ilgili az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Psikiyatrik hastalıklarda ise yapılan bazı çalışmalarda karbonil gruplarının miktarında değişme yokken bazılarında yükselme görülmüştür.

Çalışmamızın sonucunda lityum ve valproat kullanan hasta grubu AOPP değerleri ile kontrol grubu AOPP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın sonucu, bipolar bozuklukta artmış oksidatif stresi gösteren diğer çalışmalarla kısmen uyumluluk gösterse de, oksidatif stresin tam olarak bipolar bozukluk patofizyolojisini açıklayamadığını, ayrıca serumda ölçülen oksidatif stres belirteçleri, beyindeki düzeyleri tam yansıtmayabileceğini düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Angst J, Ernst C. Current concepts of the classification of affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 211-215.
- Schou M, Baastrup PC. Lithium treatment of manic depressive disorder. Dosage and control. *JAMA* 1967; 201:696-698.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001; 41: 184-190.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481-489.
- Emrich HM, Wolf R. Valproate treatment of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16: 691-701.
- Jope RS. A bimodal model of the mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 21-25.
- Witko-Sarsat V, Friendlander M, Capeillere-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304-1313.
- Mahadik SP, Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996; 19: 1-17.
- Bains JS, Shaw CA. Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death. *Brain Res* 1997; 3: 335-358.
- Sarandöl E, Sarandöl A, Altın A, ve ark. Majör Depresif Bozukluk Oksidatif Stres ile Seyreder. *Ulusal Biyokimya Kongresi Bildiri Kitabı*, 2005; ss 22-25.
- Maes M, de Vos N, Pioli R, et al. Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord* 2000; 58: 24-26.
- Keller RJ, Halmes NC, Hinson JA, et al. Immunochemical detection of oxidized proteins. *Chem Res Toxicol* 1993; 6: 430-433.
- Akyol Ö. Oxidative stress in schizophrenia. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 4: 15-25.
- Tsuboi H, Tatsumi A, Kinae N, et al. Possible connections among job stress, depressive symptoms, lipid modulation and antioxidants. *Hamamatsu Japan* 2005: 431-2102.
- Dubinina EE, Morozova MG, Leonova NV, et al. Oxidative modification of blood proteins in patient with psychiatric disorders (depression, depersonalization). *Vopr Med Khim* 2000; 46: 398-409.
- Conrad CC, Marshall PL, Talend JM, et al. Oxidized proteins in Alzheimer's plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 678-681.
- Smith MA, Richey PL, Taneda S, et al. Advanced Maillard reaction end products, free radicals, and protein oxidation in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 738: 447-454.
- Zafrilla P, Mulero J, Xandri JM, et al. Oxidative stress in Alzheimer patients in different stages of the disease. *Curr Med Chem* 2006; 13:1075-1083.
- Alam Z I, Daniel S E, Lees A J, et al. A generalised increase in protein carbonyls in the brain in Parkinson' but not incidental Lewry Body Disease. *Journal of Neurochemistry* 1997; 69: 1326-1329.
- Guochuan Tsai MD, Donald C, et al. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1207-1213.