

İki Uçlu Bozukluk ve Oksidatif Stres

Murat Erdem¹, Süleyman Akarsu², Erdal Pan¹, Yasemin Gülcan Kurt³

ÖZET:

İki uçlu bozukluk ve oksidatif stres

Son dönemde oksidatif stresin iki uçlu bozukluğun (İUB) fizyopatolojisinde rolü olduğuna dair bulgular artış göstermektedir. Oksidatif stres ve etkilerinin, özellikle mizacı, emosyonları, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde hasara neden olduğu; böylece İUB'de görülen belirtilerin mizacı düzenleyen mekanizmalarda bozulma ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda, İUB hastalarında antioksidan enzim, lipid peroksidasyonu ve nitrik oksit düzeylerinde belirgin değişiklikler saptanmıştır. Hastalığın manik/hipomanik, depresif ya da karma dönem gibi farklı klinik görünüşleri nedeniyle oksidatif stres ile ilişkili veriler farklılık gösterebilmektedir. Tedavide kullanılan bazı mizaç düzenleyicilerinin antioksidan özellikleri olduğu bilinmektedir. İUB'nin tedavi sürecinde oksidatif parametrelerde normalleşme bildirilmiştir. Bu ilaçların oksidatif stresi azaltıcı etkisi yanı sıra, nörotrofik faktörleri artırması ve hücre ölümüne karşı koruyucu olması, tedavi sürecine olumlu katkı yapmaktadır. Mitokondri kompleksinde elektron akışı sırasında bazı elektronların zincirden kaçması ile reaktif oksijen radikalleri oluşmakta ve elektron transport zincir inhibisyonu ile mitokondrial işlev bozukluğu gelişmektedir. İUB patogenezi ile mitokondrial işlev bozukluğu ilişkili bulunmuştur. Mitokondrial işlev bozukluğu ve oksidatif hasar, hücre içi sinyal sisteminde, hücre içi kalsiyum dengesinde ve DNA yapısında değişiklikler oluşturarak İUB belirtilerine neden olabilir. İUB'de tedaviye ek olarak antioksidan kullanılması hastalığın seyrine olumlu katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. İUB'de oksidatif dengedeki bozulmayı gösteren bulguların biyolojik belirteç olarak kullanılabilmesi için, sistemli ve bozukluğun her dönemini kapsayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: iki uçlu bozukluk, oksidatif stres, mizaç düzenleyicileri

Journal of Mood Disorders 2014;4(2):70-9

ABSTRACT:

Bipolar disorder and oxidative stress

The evidence about the role of oxidative stress on the pathophysiology of bipolar disorder (BD) has been increased recently. It has been considered that oxidative stress and its effects cause damage in the critical brain circuits regulating affective functions, emotions, motor behaviors and so that the symptoms seen in BD occur by the deterioration of mood-stabilizing mechanisms. In clinical trials, significant changes were determined in the BD patients' levels of antioxidant enzymes, lipid peroxidation and nitric oxide. Because of the different clinical features of the disorder such as manic/hypomanic, depressive, or mixed episode, the data associated with oxidative stress might vary among the patients. Some mood stabilizers used in the treatment are known to have antioxidant effects. Normalization of the oxidative stress parameters had been reported in the treatment process of BD. It makes a positive contribution to the treatment process that these drugs increase the neurotrophic factors and protect against apoptosis as well as reducing the effects of oxidative stress. Reactive oxygen species occur with the escape of some electrons from the chain during their flow in the mitochondria complex and mitochondrial dysfunction develops after the inhibition of electron transport chain. Mitochondrial dysfunction found to be associated with the pathogenesis of BD. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress may create symptoms of the BD secondary to the changes in intracellular signaling system, balance of intracellular calcium, and DNA structure. Using antioxidants, in addition to the treatment, is expected to provide positive contribution to the prognosis in bipolar patients. Systematic studies including each period of the disorder are needed for using the findings indicating deterioration of oxidative balance as biological markers in BD.

Key words: bipolar disorder, oxidative stress, mood stabilizers

Journal of Mood Disorders 2014;4(2):70-9



¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ruh sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye
²Aksaz Asker Hastanesi, Marmaris, Muğla-Türkiye
³Eskişehir Asker Hastanesi, Psikiyatri Servisi, Eskişehir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Süleyman Akarsu, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ruh sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: drakarsu@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 5 Aralık 2013 / December 5, 2013

Bağıntı beyanı:

M.E., S.A., E.P., Y.G.K.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

M.E., S.A., E.P., Y.G.K.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

İki uçlu bozukluk (İUB) yaşam boyu yaygınlığı %0.45–5,5 olan önemli bir psikiyatrik bozukluktur (1). İUB'nin nörokimyasal mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Son dönemde oksidatif stresin hastalığın fizyopatolojisinde etkili olduğuna dair bulgular artış göstermektedir (2-10). Nöronal oksidatif stresin sinyal iletimi, hücreesel esneklik ve yapısal plastisite üzerine olumsuz etkisi vardır ve oksidatif stres genellikle membran, protein ve genlerde lipid peroksidasyona neden olur (7). Oksidatif hasarın birikimi ile hücre ölümünün tetiklenmesi veya okside proteinlerin agregasyonu ile hücre ölümü gerçekleşir (11). Bu patolojik süreçlerin mizacı, emosyonları, motor davranışları düzenleyen kritik beyin devrelerinde gerçekleştiği (12) ve mizacı düzenleyen mekanizmalarda bozulma gelişip, İUB'de görülen belirtilerin ortaya çıktığı düşünülmektedir (11).

Oksidatif stres, nöronal hasara yol açma potansiyeline sahip prooksidan-antioksidan kapasite dengesinde, prooksidan kapasite lehine bozulmayla ilişkili fizyopatolojik durum olarak tanımlanabilir (13). Aerobik organizmalar solunum sırasında mitokondride oluşan süperoksit ve hidrojen peroksid gibi reaktif oksijen bileşiklerine (ROB) duyarlıdır. Serbest oksijen radikalleri, özellikle oksidatif fosforilasyon sırasında mitokondri matriksi başta olmak üzere tüm vücut hücrelerinde üretilir (14). Beyin hücreleri ROB üretimine duyarlıdır. Çünkü beyin vücuttaki toplam oksijenin büyük kısmını kullanır ve beynin antioksidan kapasitesi sınırlıdır (11). Serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan kapasitenin yetersiz kaldığı durumlarda, oksidatif stres hücre proteinleri, deoksiribonükleik asit (DNA) ve lipidleri doğrudan hasara uğratar. Böylece hücrelerin işlevleri olumsuz etkilenir (13). Beynin oksidatif mekanizmalardaki değişikliklere duyarlılığı ve nöropsikiyatrik hastalıklarda nörodejeneratif değişikliklerin giderek artan yoğunlukta saptanması, oksidatif hasarın nöropsikiyatrik hastalıkların etiolojisinde yer alabileceği düşüncesine neden olmuştur (3,4). Oksidanlar, membranla ilişkili proteinler ile reaksiyona girerek enzimlerde hasara neden olabilir veya nörotransmitter alımını engelleyerek bazı psikiyatrik belirtilere yol açabilirler (15). Normal koşullarda serbest oksijen radikalleri enzimatik olan veya olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılırlar. Beyindeki major hücreesel antioksidan ve redoks düzenleyicisi glutatyondur (GSH).

Enzimatik mekanizmalar içerisinde yer alan süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikallerini hidrojen peroksite (H_2O_2); katalaz ve glutatyon peroksidaz ise H_2O_2 'yi su ve oksijene dönüştürür (5). Serbest oksijen radikalleri yeterince elimine edilemezse membran ve organellerde yer alan lipid yapılarında, reseptör ve enzimlerde bulunan proteinlerde ve DNA'da oksidatif hücre hasarı meydana gelir (13,16).

Malondialdehid başta olmak üzere lipid peroksidasyonunun son ürünleri tiobarbitürik asit reaktifleri (TBARS) yoluyla saptanırlar. TBARS ve protein karboniller, sırasıyla hücre lipid ve protein peroksidasyonunun doğrudan göstergesi olarak kabul edilirler (17).

Bir başka önemli serbest radikal ise nitrik oksit (NO)'dir. NO endotel kökenli gevşetici faktör olarak tanımlanır. Endojen olarak nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığıyla L-Arjininden üretilir. NOS mesajcı molekül olarak pek çok sistemde etki gösterir. Sinir sisteminin gelişiminde sinaps oluşumu, nörotransmitter salınımı ve gen ekspresyonu mekanizmaları aracılığıyla rol alır. Merkezi sinir sisteminde nörotransmisyon ve vazodilatasyonun düzenlenmesinde ana haberci molekül olarak işlev gösterir (23). Noradrenalin ve dopamin salınımının düzenlenmesine ek olarak bu maddelerle etkileşir ve sinaptik aktarımda bu maddelerin işlevlerini değiştirir (16).

İki Uçlu Bozukluk Dönemlerine Göre Oksidatif Stres Bulguları

Klinik çalışmalarda İUB hastalarında antioksidan enzim düzeylerinde (2-10,19-21), lipid peroksidasyonunda (2-4,6,9,10,20,22) ve nitrik oksit düzeylerinde (6,8,9,23-25) bazı değişiklikler saptanmıştır. Fakat bu çalışmalarda elde edilen bulgular birbirinden farklılık göstermektedir. Yapılan bir metaanalizde, İUB olgularında bazı oksidatif stres göstergelerinin serum ya da plazma düzeylerinde artışla birlikte (özellikle lipid peroksidasyonunda ve NO düzeylerinde) plazma antioksidan enzim düzeylerinde artma tespit edilmemiştir (16). İUB olgularında, hastalığın manik, hipomanik, depresif ya da karma ya da ötimi gibi farklı klinik özellikler gösteren dönemlerle seyretmesinin yanı sıra, bu dönemlere göre tedavi biçimlerinin de farklılık göstermesi sonuçlardaki değişkenliğin sebebi olabilir.

İUB hastalarında döneme göre oksidatif parametrelerin incelendiği bir çalışmada, TBARS seviyesindeki artışın

hastalık döneminden bağımsız olduğu, Glutasyon peroksit (GSH-Px) aktivitesinin ötimik dönemde artıp, depresif ve manik dönemde değişmediği, SOD seviyesindeki artışın manik ve depresif dönemlerle ilişkili olduğu fakat ötimik dönem ile ilişkisiz olduğu ve katalazdaki düşüklüğün manik ve ötimik dönem ile ilişkili olduğu fakat depresif dönemde değişmediği bildirilmiştir (2). Selek ve ark. iki uçlu depresyon hastalarında azalmış SOD ve artmış NO seviyesi bildirmiştir (8). İki uçlu hastaların manik dönemlerinde yapılan çalışmada, NO seviyesinin kontrol olgularından yüksek olduğu görülmüştür (6,25,26). Ayrıca artan NO seviyesi ötimik ve depresif dönemde de gözlenmiştir (8,9). Depresif dönemde artan NO düzeylerinin tedavi sonrası normale döndüğü saptanmıştır (8).

İUB tip I, II ve antidepresanın indüklediği mani (tip III) olgularının sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada tüm alt tiplerde toplam antioksidan seviyesi (TAS) kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit edilmiş; alt tipler arasında ise fark bulunamamıştır (27). Tip I olgularında ise toplam oksidan seviyesi (TOS) tip II olgularından daha fazladır. Tip I olgularında gözlenen klinik belirtilerin ciddiyeti bu sonucun ortaya çıkmasında etkili olabilir. Bu çalışmada tüm alt tiplerdeki olguların ötimik dönemde iken çalışmaya alınması sonuçları yorumlamayı zorlaştırmaktadır.

Depresif, manik ve ötimik iki uçlu hastalarda antioksidan olan serum SOD ve peroksidasyon ürünü olan TBARS'ın ölçüldüğü bir çalışmada, serum SOD aktivitesi manik ve depresif dönemdeki İUB hastalarında, ötimik dönemdeki İUB hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. TBARS seviyesinin ise manik dönemdeki olgularda en yüksek olmak üzere tüm gruplarda sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (28). Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan TBARS'ın İUB hastaları arasında en fazla manik dönemdeki hastalarda artması, manik dönemdeki klinik şiddetin oksidatif stres üzerinde daha etkili olduğunu gösterebilir. SOD'un aktivitesindeki artış oksidatif strese kompanse bir cevap olarak değerlendirilebilir. Ötimik dönemde bile TBARS seviyesindeki artış, kompanse edici mekanizmaların yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir (28). Diğer bir çalışmada, manik dönemdeki TBARS, SOD ve katalaz seviyeleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve daha sonra hastalardan tedavi alan ve almayanların sonuçları incelenmiştir. Sonuçta, TBARS ve antioksidan enzim aktiviteleri (SOD ve katalaz)

tedavi almayan manik dönemdeki hastalarda artmış olarak bulunmuş, tedavi sonunda SOD/Katalaz oranında ve TBARS seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (7). Bu sonuçlar, manik dönemin başında oksidatif stres ve antioksidan mekanizmalarda aktivasyon olduğunu göstermekte ve bu durumun enerji ve nöroplastisite metabolizmasında işlev bozukluğu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (7). İUB tanılı olgularda oksidatif parametrelerdeki değişimler ile elde edilen bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Her ne kadar oksidatif stres parametreleri ile ilgili sonuçlar farklılık gösterse de bu parametrelerin ilaç alımı, ekhastalık varlığı, sigara içimi, metabolik anormallikler, diyet ve yaşam tarzından etkilenebileceği göz önüne alınmalıdır (3,4,7,28). Ayrıca sonuçları değerlendirirken seçilen olguların hangi dönemde olduklarını dikkate almak gerekir. Çünkü bazı çalışmalarda seçilen İUB hastalarının hangi dönemde olduğu belirtilmemiştir (3,4,21). Bazı çalışmalarda olgular İUB tip I, II veya III tanılarına göre ayrılırlar da çalışmaya ötimik dönemdeyken alınmışlardır (9,20,27). Bir çalışmada ise İUB tip I olgular çalışmaya alınmış fakat olgular manik, depresif ve ötimik dönem olarak ayrıştırılmamışlardır (19). İki uçlu olguların dönemlerine göre oksidatif stres parametrelerinin incelendiği çalışmalarda, manik, depresif ve ötimik dönemdeki olguların çalışmaya alındığı anlaşılmaktadır. Hipomanik dönem veya karma dönemdeki olguların oksidatif stres parametrelerini inceleyen, diğer dönemdeki olguların değerleri ile karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bazen hızlı döngülü veya karma dönemde olmak çalışma dışı kalma kriteri olabilmektedir (7). Bu durumun oluşmasında İUB'nin bir spektrum olarak sınıflandırılmasının etkisi olabilir. Birbirinden farklı klinik bulgular sergileyen bozukluklar aynı tanı içinde yer aldığı için tüm dönemlerde oksidatif stres parametrelerini incelemek ve sonuçları yorumlamak zorlaşmaktadır.

İki uçlu olguların klinik özellikleri ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki bazı çalışmalarda incelenmiş de tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Genel olarak yaş, cinsiyet, hastalığın başlama yaşı, hastaneye yatma sayısı, aile öyküsü, önceki psikotik belirti öyküsü, dönemlerin ortalama süresi ile biyokimyasal bulgular arasında ilişki saptanmamıştır (6,7,19,20,22,27). Manik belirtilerin şiddetini ölçmede kullanılan testlerden Young mani değerlendirme ölçeği (YMDÖ) veya Bech-Rafaelson Mani Ölçeği (BRMÖ) toplam skoru ile para-

Tablo 1: İki uçlu bozuklukta oksidatif stres parametrelerinin düzeyi ile ilgili çalışmalar ve gerçekleştirildikleri mizaç dönemleri.

	Artış	Azalış	Farklılık yok
SOD	Kunz ve ark.2008 (Manik ve depresif olgularda) Andreazza ve ark.2007 (Manik ve depresif olgularda) Machado- Viera ve ark.2007 (ilaçsız manik olgularda) Savaş ve ark.2006 (Ötimik olgularda) Kuloğlu ve ark.2002 Abdalla ve ark.1986	Can ve ark.2011 (Ötimik olgularda) Gergerlioğlu ve ark. 2007 (Manik olgularda) Selek ve ark.2008 (Depresif olgularda)	Raffa ve ark.2012 Andreazza ve ark.2007 (Ötimik olgularda) Özcan ve ark.2004 Ranjekar ve ark.2003
NO	Gergerlioğlu ve ark.2007 (Manik dönemdeki olgularda) Selek ve ark.2008 (Deprese dönemdeki olgularda) Savaş ve ark.2006 (ötümik dönemdeki olgularda) Yanık ve ark.2004 Manik dönemdeki olgularda) Savaş ve ark.2002 (Manik dönemdeki olgularda)	Özcan ve ark. 2004 (Tedavi öncesi grupta)	Selek ve ark.2008 (Depresif olguların tedavisi sonrası)
TBARS- Malondialdehit	Can ve ark.2011 (Ötimik olgularda) Kunz ve ark.2008 (Manik, depresif ve ötimik olgularda) Andreazza ve ark.2007 (Manik, depresif ve ötimik olgularda) Machado- Viera ve ark.2007 (ilaçsız manik olgularda) Özcan ve ark.2004 (Tedavi öncesi ve sonrası grupta) Kuloğlu ve ark.2002		Ranjekar ve ark.2003
Katalaz	Machado-Viera ve ark.2007 (Manik olgularda)	Raffa ve ark.2012 Andreazza ve ark.2007 (Manik ve ötimik olgularda) Özcan ve ark.2004 (Tedavi öncesi ve sonrası grupta) Ranjekar ve ark.2003	Andreazza ve ark.2007 (Depresif olgularda)
Glutatyon Peroksidaz	Andreazza ve ark.2007 (Ötimik olgularda)	Can ve ark.2011 (Ötimik olgularda) Özcan ve ark.2004 (Tedavi öncesi grupta)	Raffa ve ark.2012 Andreazza ve ark.2007 (Manik ve depresif olgularda) Ranjekar ve ark.2003 Kuloğlu ve ark.2002 Abdalla ve ark.1986
Total Oksidatif Seviye	Bolu ve ark.2013 (Manik olgularda) Bulut ve ark.2013 (EKT öncesi manik olgularda) Yumru ve ark.2009 (Ötimik iki uçlu tip I olgularında)		Bulut ve ark.2013 (Manik olgularda EKT sonrası)
Total Antioksidan Seviye	Bolu ve ark.2013 (Manik olgularda) Yumru ve ark.2009 (Ötimik iki uçlu tip I, II, III olgularında)	Bulut ve ark.2013 (EKT öncesi depresif olgularda)	Bulut ve ark.2013 (EKT sonrası depresif olgularda)

metreler arasında ilişki tespit edilmemiştir (6,7). Fakat NO düzeyi ile BRMÖ uyku alt ölçęęi skoru arasında negatif ilişki saptanmıştır (6). NO düzeyi ile delüzyonel belirtiler arasında pozitif ilişki bulunmuştur (6). Manik dönemdeki iki uçlu olgularda tedavi sonrası SOD düzeyi önceki manik dönem sayısı ile negatif ilişki göstermişken (6); diğer bir çalışmada manik dönem sayısı ile SOD düzeyi arasında ilişki bulunamamış, NO düzeyi ile ise pozitif ilişki tespit edilmiştir (9). İUB tip I hastalarında toplam dönem sayısı ile antioksidan kapasite arasında negatif ilişki saptanmıştır (27). Hastalık süresi uzadıkça ve hastalık ciddiyeti arttıkça oksidan seviyesinin arttığı düşünölmektedir (16,27). Fakat bu sonuçları doğrulayacak bir takip çalışması yoktur. Klinięimizde yapılan bir çalışmada ilk atak manik dönemdeki iki uçlu hastalardaki oksidatif kapasite, daha önce birden fazla manik atak öyküsü olan ve çalışmaya alındığında manik dönemde olan iki uçlu hastalardan yüksek bulunmuştur (29). Bu sonuç hastalık süresi uzadıkça oksidan seviyesinin arttığı düşöncesini ile örtüşmemektedir. Fakat çalışmaya alınan ilk atak olguların YMDÖ skorları, birden çok atak geçirenlerden daha fazladır. Ek olarak oksidatif kapasite ile YMDÖ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, iki grup arasında oksidatif stres yönünden fark olmasının klinik belirtilerin şiddeti nedeniyle olabileceğini gösterebilir.

Tedavi ile Oksidatif Stres Bulgularındaki değişim

Klinik çalışmalarda, İUB hastalarında değişmiş olan oksidatif parametrelerde tedavi süreci ile normale yakın sonuçlar elde edilmiştir (6,10,27). Bu bulgular özellikle manik dönemdeki ikiz hastaların değerlendirildiği olgu sunumunda belirtilmiştir. Bu hastalarda tedavi öncesi manik dönemde TBARS, SOD düzeyleri ve DNA hasarında artış ve azalmış katalaz seviyesi saptanmış, tedavi alan olguda TBARS ve SOD seviyesinde normalleşme olmuş, tedavi almayan ve manik dönemde hastalığı devam eden olguda oksidatif parametrelerde değişme olmamıştır (30). Sağlıklı gönüllülerde lityum tedavisi öncesi ve sonrasında oksidatif stres parametrelerinin değerlendirildiği çalışmada, terapötik doz aralığında 2–4 hafta lityum tedavisi sonrası serum SOD seviyelerinin değiştiiği; lityum tedavisi sonrası SOD/Katalaz oranında belirgin düşme olduğu ve bu düşmenin H₂O₂ seviyesindeki düşme ile korele olduğu tespit edilmiştir. Lityumun sağlıklı birey-

lerde antioksidan etkilerinin gösterildiği bu çalışmadaki bulgular, lityumun nöroprotektif etkisi olduğunu desteklemektedir (17).

Mizaç düzenleyicilerin antioksidan özellikleri, hayvan deneylerinde ve hücre örneklerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Amfetamin ile mani oluşturulan hayvanlarda, lityum ve valproat, amfetaminin neden olduğu hiperaktiviteyi azaltmış; hipokampus ve prefrontal kortekste lipid peroksidasyonunu önlemiştir (31). Valproat, oksidana maruz kalmış ratların serebrokortikal hücrelerinde lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunu inhibe etmiştir (32). Benzer olarak hücre kültürlerinde lityum veya valproat ile glutamatın indüklediği hücresel kalsiyum salınımında, lipid peroksidasyonunda, protein oksidasyonunda, DNA fragmentasyonunda ve hücre ölümünde azalma gelişmiştir (33). Diğer hücre kültürü çalışmalarında, lityum ve valproatın endoplazmik retikulum stres proteinleri olan GRP78, GRP94 ve kalretikulin ekspresyonunu artırdığı (34,35), antiapoptotik faktör olan bcl-2 seviyesinde (36) ve glutatyon, glutamat-sistein ligazda artışa neden olduğu (37), sitokrom c salınımında, kaspaz-2 aktivasyonunda inhibisyon yaptığı (38) bildirilmiştir. Fakat bazı çalışmalarda mizaç düzenleyiciler oksidatif stresin etkisini önlemede yetersiz kalmıştır (20,39).

Lityum, valproat, lamotrijin ve karbamazepinin beyin ile ilişkili nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerini artırıcı etkileri vardır (40-42). Mizaç düzenleyicileri apoptoza karşı koruyucudur. Özellikle lityum nöronal canlılığını belirteci kabul edilen N-asetil aspartat seviyesini artırmaktadır (43). İUB'nin seyrinde N-asetil sistein (NAC) ve omega-3 yağ asitlerinin iyileştirici etkileri olduğu gözlenmiştir (11,44). Manik-hipomanik (44) veya depresif dönemdeki (45) iki uçlu olguların tedavisine NAC eklenmesi ile olgulardaki klinik düzelme plasebo grubuna göre daha iyi olmuştur. NAC, primer serbest radikal toplayıcı olan glutatyonun prekürsörüdür ve glutamat-sistein değişimini düzenleyerek, glutamat nörotransmisyonunda ve oksidatif stres varlığında yararlı etkiler göstermektedir (46).

Omega-3'ün depresif belirtileri iyileştirdiiği bilinmektedir (47,48). Düşük omega-3 tüketimi ile İUB sıklığında artış arasında ilişki olabilir (11). Eikopentaenoikasit ve dokosaheksenenoik asitin; pro-inflamatuar sitokinleri azaltarak, BDNF seviyesini ve glutatyon seviyesini artırarak iki uçlu hastalardaki bazı belirtiler üzerinde etkili

olduğu bildirilmiştir (11,48).

İki uçlu bozukluk olgularının tedavisinde elektrokonvulzif terapi (EKT) sıklıkla kullanılmaktadır. Ratların hipokampusunda EKT'nin SOD aktivitesini artırarak antioksidan etki gösterdiği saptanmıştır (49). Ülkemizde ilaç tedavisi ile birlikte EKT uygulanan iki uçlu hastalarda yapılan çalışmada ise İUB depresif dönemdeki olgularda EKT ile TAS düzeylerinin arttığı, manik dönemdeki iki uçlu olgularda ise EKT ile TOS düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (50).

İki Uçlu Bozuklukta Mitokondrial Disfonksiyon ve Oksidatif Stres

Mitokondrinin ATP üretiminde, kalsiyum metabolizmasında ve apoptozisde önemli görevleri vardır (51). Normal koşullarda mitokondri elektron transport zincir (ETZ) kompleksinde üretilen ROB'un ana kaynağıdır. Antioksidan/prooksidan dengesinde bozulma oksidatif strese neden olarak ETZ'yi inhibe eder, ATP üretiminde azalma gerçekleşir ve hücrel disfonksiyon gelişir. Mitokondrial ETZ'de elektron akışı sırasında bazı elektronlar zincirden kaçarak özellikle kompleks I'te (NADH:ubikinon oksidoredüktaz) oksijene indirgenirler ve böylece süperoksit anyonu (O₂⁻) oluşur. İUB patogenezi ile mitokondrial disfonksiyon ilişkili bulunmuştur (52,53). Beyin enerji metabolizması manik hastalarda artmakta, deprese hastalarda azalmaktadır (54). İki uçlu hastalardaki mitokondrial disfonksiyon, intraselüler kalsiyum metabolizmasını etkileyerek intraselüler sinyal sistemi değişiklikleri ile hastalık semptomlarını oluşturabilir (55). İki uçlu hastalarda kompleks I geni olan NDUFS7 seviyelerinde kontrol grubuna göre düşme; oksidatif maddeler olan karbonil içerik ve 3 nitrotirozin seviyelerinde artış tespit edilmiş ve kompleks I aktivitesinin karbonil seviyeleri ve 3 nitrotirozin seviyeleri ile negatif ilişkisi olduğu görülmüştür (56). Bu bulgular İUB'deki mitokondrial disfonksiyonun serbest radikal oluşumunu artırdığını ve böylece proteinlerde oksidatif ve nitrozatif hasarlar geliştiğini düşündürmektedir (56). Mitokondrial disfonksiyonun, nöronları mitokondri ile ilişkili apoptoza yatkın hale getirebildiği, programlı hücre ölümünde rol oynayan kaspaz aktivasyonu sağladığı belirtilmiştir (57). Ayrıca iki uçlu hastalarda bir çok apoptotik genin (FAS, BAK, APAF-1, NFkB65, TRAF1, BID, c-Myc, c-jun, MDM2 gibi) ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir (58).

İki uçlu Bozuklukta Moleküler ve Genetik Bulgular ile Oksidatif Stres Arasındaki İlişki

Oksidatif stresin DNA hasarına yol açtığı bildirilmiştir (59). Bu hasar pürin ve pirimidin bazlarında kimyasal ve yapısal modifikasyonlar ile tek ve çift sarmal yapıları içermektedir (60). Manik dönemde incelenen monozigot ikiz hastalarda DNA hasarı tespit edilmiş ve DNA hasarında 6 haftalık tedavi sonucunda herhangi bir düzelme olmamıştır (30). Hayvanlarda amfetamin ile mani modeli oluşturulduğunda, rat periferel ve hipokampal DNA hasarında artış görülmüştür. DNA hasarının indeksi lipid peroksidasyonu ile pozitif korele tespit edilmiş, lityum ve valproatın oksidatif dengeyi iyileştirerek DNA hasarını önlediği bildirilmiştir (61). Bir postmortem çalışmada, iki uçlu hastaların anterior singulat kortekslerinde non-GABAerjik nöronlarda DNA fragmentasyonunun kontrol grubuna göre arttığı görülmüş ve bu bulgu, non-GABAerjik hücrelerin iki uçlu hastalarda oksidatif hasara daha yatkın olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (62). İki uçlu hastaların hipokampusunda DNA onarımını sağlayan ve antioksidan enzimleri kodlayan genin hipokampal ekspresyonunda azalma ve bazı diğer apoptotik genlerin düzeyinde artış tespit edilmiştir (58). Bu bulgular oksidatif süreçler ile apoptozisin ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

İki uçlu bozukluk patogenezinde oksidatif stres ile ilişkili olarak intraselüler kalsiyum (Ca²⁺) dengesinin bozulduğu bildirilmektedir (63). Kalsiyum geçirgen nonselektif iyon kanalları geçici reseptör potansiyel ailesinin iki sub-tipi olan standart tip 3 ve malastatin tip 2'nin İUB patogenezinde yer aldığı ve bu reseptörlerin özellikle redoks potansiyeline duyarlı olduğu bilinmektedir (64-67). Bu alttipler, nöronlarda dendritik büyüme ve dallanmada kritik role sahiptir (68,69). İUB tip I hastalarının B lenfoblast hücre serilerinde, intraselüler Ca²⁺ seviyelerinde artış ile korele bir şekilde malastatin tip 2'nin ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (70). İki uçlu hastaların hücrelerinde kronik lityum tedavisi ile sağlıklı kontrollere göre standart tip 3 protein seviyesinde belirgin azalma gözlenmiştir (67). Ayrıca son dönemde yapılan bir çalışmada, artan serbest radikallerin iki uçlu tip I hastalarda standart tip 3 ve malastatin tip 2 fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu, oksidatif radikallerin uzaklaştırılmasıyla bu reseptörlerin fonksiyonunda normalleşme olduğu bildirilmiştir (71). Bu sonuçlar kalsiyum metabolizması ile oksidatif stresin, İUB patogenezinde etkin rol oynadığı

şeklinde yorumlanabilir (71).

Aşırı dopamin nörotransmisyonunun manik belirtilerin gelişmesinde etkili olduğu belirtilmiştir (72). Amfetamin manik belirtiler oluşturabilirken, dopamin D2 antagonistlerinin antimanik etkileri vardır (73,74). Dopamin Fe²⁺ ve H₂O₂ mevcudiyetinde non enzimatik hidroksilasyon ile 6-hidroksidopamine (6-OHDA) dönüşebilir (75). 6-OHDA ile ilişkili toksisite, mitokondrial ETZ kompleks I inhibisyonuna (76), endoplasmik retikulum stresine (77) ve kas-paz-8 aktivasyonu ile apoptosize neden olabilir (78).

SONUÇ

Oksidatif stresin mi psikiyatrik bozukluğa yol açtığı, yoksa psikiyatrik bozukluğun mu oksidan seviyeyi artırdığı bilinmemektedir. Her ne kadar İUB tanılı hastalarda saptanan oksidatif dengedeki bozulmayı gösteren bulgular hastalığın tam olarak nedenini aydınlatmasa da, hastalık açısından biyolojik belirteç olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (5). Fakat incelenen oksidatif parametreler vücutta birden fazla sistem içinde yer alabilmekte ve bazı organlardan değişik formlar şeklinde vücuda salılabilmektedir. Ayrıca günlük pratikte İUB olguları, birçok

ekhastalıkla (tıbbi veya psikiyatrik rahatsızlık, alkol, madde, ilaç kullanımı vb) birlikte karşımıza çıkmaktadır. Bu gibi nedenlerden dolayı diğer psikiyatrik rahatsızlıklarda olduğu gibi, İUB tanılı olgularda da henüz biyolojik bir belirteç rutin pratikte kullanılmamaktadır. Çalışmalarda seçilmiş olan iki uçlu olgulardan elde edilen veriler her ne kadar tüm İUB yelpazesinde yer alan olguları yansıtmasa da, oksidatif stresin hastalığın fizyopatolojisinde etkili olduğunu göstermektedir. Oksidatif sistem ile ilgili disfonksiyonun hastalığın karakteristik özelliği olarak tanımlanabilmesi için, hastalık dönemlerinin düzenli takip edilip, oksidatif parametrelerde süreç içindeki değişikliklerin kaydedilmesi; tedavi alan ve almayan hastaların oksidatif parametrelerinin karşılaştırılması; değişik dönemlerdeki hastaların (aktif,remisyon gibi) oksidatif parametrelerinin incelenmesi, İUB'nin alttipleri arasındaki farklılıkların tespit edilmesi gerekmektedir. Hastaların yaşam tarzlarının, beslenme biçimlerinin, sigara içiminin vechastalık öncesi antioksidan aktivitelerinin sonuçları etkileyebileceği dikkate alınmalıdır. İUB hastalarında oksidatif stres ile ilgili bozuklukların saptanması durumunda, tedaviye ek olarak antioksidan kullanılmasının hastalık sürecine olumlu katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. MorganVA, Mitchell PB, Jablensky AV. The epidemiology of bipolar disorder: sociodemographic, disability and service utilization data from the Australian National Study of Low Prevalence (Psychotic) Disorders. *Bipolar Disord* 2005;7:326-37.
2. Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, Almeida LMV, Nardin P, Cunha AB, Ceresér KM, Santin A, Gottfried C, Salvador M, Kapczinski F, Gonçalves CA. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 2007;41:523-9.
3. Kuloğlu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan E, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct* 2002;20:171-5.
4. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghatge M, Kale A, Sitasawad S, Wagh UV, Debsikdar VB, Mahadik SP. Decreased antioxidantenzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenicand bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 2003;121:109-22.
5. Steckert AV, Valvassori SS, Moretti M, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Role of oxidative stres in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochem Res* 2010;35:1295-301.
6. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxidelevel and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:697-702.
7. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser Jr V, Vargas RS, Kapczinski F, Portela LV, Souza DO, Salvador M, Gentil V. Oxidativestress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initialmanic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett* 2007;421:33-6.
8. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxideand superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord* 2008;107:89-94.
9. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, Selek S, Tutkun H, Zoroglu SS, Akyol O. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impactof past episodes. *World J Biol Psychiatry* 2006;7:51-5.
10. Özcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidativestress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:89-95.
11. Berk M, Kapczinskie F, Andreazzae AC, Deana OM, Giorlando F, Maesg M, Yücel M, Gamae CS, Dodda S, Deand B, Magalhães PVS, Ammingerp P, McGorryb P, Malhi GS. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2011;35:804-17.
12. Zarate CA, Singh J Jr, Manji HK. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:1006-20.

13. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Oxford: Oxford University Press; 2007:440-613.
14. Adam-Vizi V, Chinopoulos C. Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:639-45.
15. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;21:1-26.
16. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2008;111:135-44.
17. Khairova R, Pawar R, Salvatore G, Juruena MF, De Sousa RT, Soeiro-De-Souza MG, Salvador M, Zarate CA, Gattaz WF, Machado-Vieira R. Effects of lithium on oxidative stress parameters in healthy subjects. *Mol Med Report* 2012;5:680-2.
18. Murad F. Nitric oxide signaling: would you believe that a simple free radical could be a second messenger, autacoid, paracrine substance, neurotransmitter, and hormone? *Recent Prog Horm Res* 1998;53:43-59.
19. Raffa M, Barhoumi S, Atig F, Fendri C, Kerkeni A, Mechri A. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39:371-5.
20. Can M, Güven B, Atik L, Konuk N. Lipid Peroxidation and Serum Antioxidant Enzymes Activity in Patients with Bipolar and Major Depressive Disorders. *Journal of Mood Disorders* 2011;1:14-8.
21. Abdalla DSP, Manteiro HP, Oliveira JAC, Bechara CH. Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic depressive patients. *Clin Chem* 1986;32:805-7.
22. Wang JF, Shao L, Sun X, Young LT. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2009;11:523-9.
23. Yanik M, Vural H, Tutkun H, Zoroglu SS, Savas HA, Herken H, Koçyigit A, Keles H, Akyol O. The role of the arginine nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:43-7.
24. Savas HA, Gergerlioglu HS, Gurel A, Selek S, Savas E, Kocoglu E. Increased xanthine oxidase and malondialdehyde levels in euthymic bipolar patients. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2005;8:180-5.
25. Savas HA, Herken H, Yurekli M. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology* 2002;45:57-61.
26. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica* 2004;16:200-3.
27. Yumru M, Savas H, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009;33:1070-4.
28. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, Belmonte-de-Abreu PS, Berk M, Kapczinski F. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008;32:1677-81.
29. Bolu A, Aydemir E, Akarsu S, Zincir SB, Kurt YG, Erdem M, Uzun Ö. The Relationship Between Antioxidant Capacity and Attack Properties in Bipolar Disorder Patients. 5th International Congress on Psychopharmacology Özet Kitabı, Ekim 30-Kasım 3 2013, Antalya: PP. 76.
30. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, Goncalves CA, Kapczinski F. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:283-5.
31. Frey BN, Valvassori SS, Reus GZ, Martins MR, Petronilho FC, Bardini K, Dal-Pizzol F, Kapczinski F, Quevedo J. Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:326-32.
32. Wang JF, Azzam JE, Young LT. Valproate inhibits oxidative damage to lipid and protein in primary cultured rat cerebrocortical cells. *Neuroscience* 2003;116:485-9.
33. Shao L, Young LT, Wang JF. Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells. *Biol Psychiatry* 2005;58:879-84.
34. Chen B, Wang JF, Young LT. Chronic valproate treatment increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in the rat cerebral cortex and hippocampus. *Biol Psychiatry* 2000;48:658-64.
35. Shao L, Sun X, Xu L, Young LT, Wang JF. Mood stabilizing drug lithium increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in primary cultured rat cerebral cortical cells. *Life Sci* 2006;78:1317-23.
36. Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Zhao ZH, Manji HK. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem* 1999;72:879-82.
37. Cui J, Shao L, Young LT, Wang JF. Role of glutathione in neuroprotective effects of mood stabilizing drugs lithium and valproate. *Neuroscience* 2007;144:1447-53.
38. Lai JS, Zhao C, Warsh JJ, Li PP. Cytoprotection by lithium and valproate varies between cell types and cellular stresses. *Eur J Pharmacol* 2006;539:18-26.
39. Ghribi O, Herman MM, Savory J. Lithium inhibits Abeta-induced stress in endoplasmic reticulum of rabbit hippocampus but does not prevent oxidative damage and tau phosphorylation. *J Neurosci Res* 2003;71:853-62.
40. Bai O, Chlan-Fourney J, Bowen R, Keegan D, Li XM. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. *J Neurosci Res* 2003;71:127-31.
41. Martinowich K, Manji HK, Lu B. New perspective of BDNF cell biology and its implications in depression. *Nat Neurosci* 2007;10:1089-93.
42. Chang YC, Rapoport SI, Rao JS. Chronic administration of mood stabilizers upregulates BDNF and bcl-2 expression levels in rat frontal cortex. *Neurochem Res* 2009;34:536-41.
43. Forester BP, Finn CT, Berlow YA, Wardrop M, Renshaw PF, Moore CM. Brain lithium, N-acetyl aspartate and myo-inositol levels in older adults with bipolar disorder treated with lithium: a lithium-7 and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Bipolar Disord* 2008;10:691-700.

44. Magalhães PV, Dean OM, Bush AI, Copolov DL, Malhi GS, Kohlmann K, Jeavons S, Schapkaitz I, Anderson-Hunt M, Berk M. A preliminary investigation on the efficacy of N-acetyl cysteine for mania or hypomania. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47:564-8.
45. Berk M, Dean OM, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes B, Kohlmann K, Jeavons S, Hewitt K, Moss K, Allwang C, Schapkaitz I, Cobb H, Bush AI, Dodd S, Malhi GS. Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: a double-blind randomized placebo controlled trial. *BMC Med* 2012;10:91.
46. Grant JE, Kim SW, Odlaug BL. N-acetyl cysteine, a glutamate-modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2007;62:652-7.
47. Turnbull T, Cullen-Drill M, Smaldone A. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on improvement of bipolar symptoms: a systematic review. *Arch Psychiatr Nurs* 2008;22:305-11.
48. Ross BM, Seguin J, Sieswerda LE. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis* 2007;6:21.
49. Barichello T, Bonatto F, Feier G, Martins MR, Moreira JC, Dal-Pizzol F, Izquierdo I, Quevedo J. No evidence for oxidative damage in the hippocampus after acute and chronic electroshock in rats. *Brain Res* 2004;1014:177-83.
50. Bulut M, Altındağ A, Deveci Z, Kaya MC, Bülbül F, Taşkın A, Kocamer Ş, Savaş HA. İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulzif tedavi ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler. *Journal of Mood Disorders* 2013;3:93-9.
51. Fattal O, Link J, Quinn K, Cohen BH, Franco K. Psychiatric comorbidity in 36 adults with mitochondrial cytopathies. *CNS Spectr* 2007;12:429-38.
52. Konradi C, Eaton M, Macdonald ML, Walsh J, Benes FM, Heckers S. Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:300-8.
53. Jou SH, Chiu NY, Liu CS. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Chang Gung Med J* 2009;32:370-9.
54. Baxter Jr LR, Phelps ME, Mazzotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, Sumida RM. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:441-7.
55. Stork C, Renshaw PF. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol Psychiatry* 2005;10:900-19.
56. Andreazza AC, Shao L, Wang JF, Young LT. Mitochondrial Complex I Activity and Oxidative Damage to Mitochondrial Proteins in the Prefrontal Cortex of Patients With Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:360-8.
57. Ricci C, Pastukh V, Leonard J, Turens J, Wilson G, Schaffer D, Schaffer SW. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial superoxide generation and apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;294:413-22.
58. Benes FM, Matzilevich D, Burke RE, Walsh J. The expression of proapoptosis genes is increased in bipolar disorder, but not in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2006;11:241-51.
59. Watt NT, Routledge MN, Wild CP, Hooper NM. Cellular prion protein protects against reactive-oxygen-species-induced DNA damage. *Free Radic Biol Med* 2007;43:959-67.
60. El-Khamisy SF, Caldecott KW. TDP1-dependent DNA single-strand break repair and neurodegeneration. *Mutagenesis* 2006;21:219-24.
61. Andreazza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Stertz L, Zanotto C, Ribeiro L, Giasson K, Valvassori SS, Réus GZ, Salvador M, Quevedo J, Gonçalves CA, Kapczinski F. Effects of mood stabilizers on DNA damage in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:516-24.
62. Buttner N, Bhattacharyya S, Walsh J, Benes FM. DNA fragmentation is increased in non-GABAergic neurons in bipolar disorder but not in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:33-41.
63. Kato T. Role of mitochondrial DNA in calcium signaling abnormality in bipolar disorder. *Cell Calcium* 2008;44:92-102.
64. Xu C, Macciardi F, Li PP, Yoon IS, Cooke RG, Hughes B, Parikh SV, McIntyre RS, Kennedy JL, Warsh JJ. Association of the putative susceptibility gene, transient receptor potential melastatin type 2, with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141:36-43.
65. Xu C, Li PP, Cooke RG, Parikh SV, Wang K, Kennedy JL, Warsh JJ. TRPM2 variants and bipolar disorder risk: confirmation in a family-based association study. *Bipolar Disord* 2009;11:1-10.
66. Perova T, Wasserman MJ, Li PP, Warsh JJ. Hyperactive intracellular calcium dynamics in B lymphoblasts from patients with bipolar I disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:185-96.
67. Andreopoulos S, Wasserman MJ, Woo KK, Li PP, Warsh JJ. Chronic lithium treatment of B lymphoblasts from bipolar disorder patients reduces transient receptor potential channel 3 levels. *Pharmacogenomics J* 2004;4:365-73.
68. Amaral MD, Pozzo-Miller L. TRPC3 channels are necessary for brain-derived neurotrophic factor to activate a nonselective cationic current and to induce dendritic spine formation. *J Neurosci* 2007;27:5179-89.
69. Tai Y, Feng S, Ge R, Du W, Zhang X, He Z, Wang Y. TRPC6 channels promote dendritic growth via the CaMKIV-CREB pathway. *J Cell Sci* 2008;121:2301-7.
70. Yoon IS, Li PP, Siu KP, Kennedy JL, Macciardi F, Cooke RG, Parikh SV, Warsh JJ. Altered TRPC7 gene expression in bipolar-I disorder. *Biol Psychiatry* 2001;50:620-6.
71. Roedding AS, Gao AF, Au-Yeunga W, Scarcellia T, Lia PP, Warsha JJ. Effect of oxidative stress on TRPM2 and TRPC3 channels in B lymphoblast cells in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2012;14:151-61.
72. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M, Malhi GS, Bourin M, Kapczinski F, Norman T. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2007;434:41-9.
73. Frey BN, Martins MR, Petronilho FC, Dal-Pizzol F, Quevedo J, Kapczinski F. Increased oxidative stress after repeated amphetamine exposure: possible relevance as a model of mania. *Bipolar Disord* 2006;8:275-80.
74. Frey BN, Valvassori SS, Reus GZ, Martins MR, Petronilho FC, Bardini K, Dal-Pizzol F, Kapczinski F, Quevedo J. Changes in antioxidant defense enzymes after D-amphetamine exposure: implications as an animal model of mania. *Neurochem Res* 2006;31:699-703.

75. Graham DG, Tiffany SM, Bell Jr WR, Gutknecht WF. Autoxidation versus covalent binding of quinones as the mechanism of toxicity of dopamine, 6-hydroxydopamine, and related compounds toward C1300 neuroblastoma cells in vitro. *Mol Pharmacol* 1978;14:644-53.
76. Rees JN, Florang VR, Anderson DG, Doorn JA. Lipid peroxidation products inhibit dopamine catabolism yielding aberrant levels of a reactive intermediate. *Chem Res Toxicol* 2007;20:1536-42.
77. Berman SB, Hastings TG. Dopamine oxidation alters mitochondrial respiration and induces permeability transition in brain mitochondria: implications for Parkinson's disease. *J Neurochem* 1999;73:1127-37.
78. Stokes AH, Hastings TG, Vrana KE. Cytotoxic and genotoxic potential of dopamine. *J Neurosci Res* 1999;55:659-65.