

**Depresyonda DNA Hasarının ve Onarımının Belirtili Dönem Ve Düzelmeye İle İlişkisi**

**Program Kodu: 3001**

**Proje No: 215S801**

Proje Yürütücüsü:

**Dr. Öğr. Üyesi Deniz CEYLAN TUFAN ÖZALP**

Araştırmacılar:

Dr. Öğr. Üyesi Gamze TUNA

Prof. Dr. Hüray İŞLEKEL

Prof. Dr. Ayşegül ÖZERDEM

Bursiyer:

Burcu Verim

ŞUBAT 2018

İZMİR

## ÖNSÖZ

Depresyon, sık görülen, sağlık harcamalarının ve tedavi maliyetinin artmasına ve iş gücü kaybına neden olan, süreğen veya tekrarlayıcı olabilen bir bozukluktur. Hasta olan bireye, ailesine ve bütün topluma yüksek kişisel ve ekonomik maliyet yaratmaktadır. Bu nedenle bu bozukluğun altında yatan nörobiyolojik mekanizmaların ortaya çıkarılması ve hastalık tanısı ve seyrinin izlenmesi için biyobelirteçler geliştirilmesi son derece önemlidir.

Depresyonun, tıbbi hastalıklarla yüksek oranda eşanlılık göstermesi, erken mortalite ile ilişkisi, bilişsel yıkımla seyreden hastalıklarla benzer klinik özellikleri, oksidatif stresin ve DNA hasarlanma süreçlerinin depresyonun etiyopatogenezinde merkezi bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Projemiz kapsamında unipolar ve bipolar depresyon tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin idrar örnekleri kullanılarak oksidatif DNA hasarı belirteci olan 8-OHdG hasarlı lezyonunun düzeyi ve kan örnekleri kullanılarak 8-OHdG hasarlı lezyonunu kesip çıkarmaktan sorumlu olan enzime ait OGG-1 geninin ekspresyon düzeyi incelenmiştir.

Projemiz; TÜBİTAK 3001 Programı kapsamında desteklenmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Deniz Ceylan Tufan Özalp

## İÇİNDEKİLER TABLOSU

ÖNSÖZ .....	i
TABLO LİSTESİ .....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ .....	2
2.1 Oksidatif Dna Hasarı .....	2
2.2 DNA Onarımı.....	5
2.3 Depresyonda DNA Hasarı Ve Onarımı .....	7
3.1 Araştırmanın Deseni.....	8
3.2 Araştırmanın Değişkenleri .....	8
3.3 Katılımcılar .....	9
3.4 Klinik Ölçüm Araçları .....	11
3.5 LC-MS/MS Analizleri .....	12
3.6 OGG-1 mRNA Ekspresyon Analizleri .....	15
3.8 İstatistiksel Analizler .....	16
4. BULGULAR.....	17
4.1 Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri ve Klinik Ölçümler.....	17
4.2 Depresyon Hastalarının Klinik Özellikleri .....	19
4.3 İdrar 8-OHdG/ kreatinin Bulguları .....	21
4.3.1 İdrar 8-OHdG/ kreatinin Bulgularının Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Gönüllüler Arasında Karşılaştırılması .....	21
4.3.2 Depresyon Hastalarının idrar 8-OHdG/ kreatinin Bulgularının Belirtili Dönem ve Düzelme Sonrası Arasında Karşılaştırılması .....	21
4.3.3 İdrar 8-OHdG/ kreatinin Bulgularının Bipolar Depresyon, Unipolar Depresyon Hastaları Ve Sağlıklı Gönüllüler Arasında Karşılaştırılması .....	23
4.3 OGG-1 Gen Ekspresyonu Bulguları .....	24

4.3.1 OGG-1 Gen Ekspresyonu Bulgularının Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Gönüllüler Arasında Karşılaştırılması .....	24
4.3.2 Depresyon Hastalarının OGG-1 Gen Ekspresyonu Düzeylerinin Belirtili Dönem ve Düzeltme Sonrası Arasında Karşılaştırılması .....	25
4.3.3 OGG-1 Gen Ekspresyonu Düzeylerinin Bipolar Depresyon, Unipolar Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Gönüllüler Arasında Karşılaştırılması .....	26
4.4 Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin İlişkileri .....	27
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	28
KAYNAKLAR.....	33

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri .....	18
Tablo 2. Klinik özellikler ve ölçümler .....	17
Tablo 3. Unipolar ve bipolar depresyon hastalarının sosyodemografik özellikleri ve klinik ölçümleri .....	19
Tablo 4. Klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonları .....	27

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. DNA hasarı ve hastalıklar .....	3
Şekil 2. Hidroksil radikalının (.OH) DNA üzerindeki atak bölgeleri .....	4
Şekil 3. Guaninden modifiye nükleozit 8-OHdG'nin oluşumu .....	5
Şekil 4. DNA baz çıkarma onarımı (BER) .....	7
Şekil 5. Tandem kütle spektrometrisinin bileşenleri .....	13
Şekil 6. Triple quadropole iyon trap MS/MS .....	13
Şekil 7. İnternal standart ve analitin kütle spektrumu .....	14
Şekil 8. OGG-1 mRNA ekspresyon düzeylerinin GZ-PZR kullanılarak incelenmesi .....	16
Şekil 9. İdrar 8-OHdG/kreatinin bulgularının depresyon hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması .....	21
Şekil 10. Depresyon hastalarının idrar 8-OHdG/kreatinin bulgularının belirtili dönem ve düzelme sonrası arasında değişimi .....	22
Şekil 11. Depresyon hastalarının idrar 8-OHdG/kreatinin ortalamalarının belirtili dönem ve düzelme sonrası arasında karşılaştırılması.....	23
Şekil 12. İdrar 8-OHdG/kreatinin bulgularının bipolar depresyon, unipolar depresyon hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması .....	24
Şekil 13. OGG-1 geni ekspresyon düzeylerinin depresyon hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması .....	25
Şekil 14. Depresyon hastalarının OGG-1 geni ekspresyon düzeylerinin düzelme sonrası kat değişimi .....	26
Şekil 15. OGG-1 geni ekspresyon düzeylerinin bipolar depresyon, unipolar depresyon hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması .....	27

## ÖZET

**Giriş:** Depresyonda tıbbi eşanlılık, bilişsel bozukluklar ve mortalite riskinde artış görülmesi, DNA hasarı/onarımı mekanizmalarının depresyonun etyopatogenezinde merkezi bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (Luca vd., 2013). Bu çalışmada DNA hasarı/onarımı ile depresif belirtiler, depresif belirtilerin şiddeti ve belirtilerin düzelmesi arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Araştırmaya 33 unipolar depresyon, 24 bipolar depresyon tanılı hasta ve 61 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. İlk görüşmede tanısız görüşmeler ve klinik ölçümler yapılmış, katılımcıların kan ve idrar örnekleri alınmıştır. Hastaların klinik ve laboratuvar ölçümleri araştırmaya dahil edildikten 8 hafta sonra tekrar edilmiş, 8. haftadaki klinik ölçümlerde düzelme saptanmayan hastaların son ölçümleri 12. haftada tekrarlanmıştır. Düzelme 17 maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği toplam puanının  $\leq 7$  olması ile tanımlanmıştır. Katılımcılardan elde edilecek idrar örneklerinde hasarlı DNA nükleozidleri sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) kullanılarak ölçülmüştür. İdrar 8-OHdG düzeyleri, idrar kreatinin düzeylerine göre düzeltilmiştir. Kan örneklerinden elde edilen cDNA örneklerinden gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) ile OGG-1 mRNA ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir.

**Bulgular:** Depresyon hastalarının idrar 8-OHdG düzeyleri sağlıklı bireylerinkine göre yüksek ( $p=0,008$ ), OGG-1 ekspresyon düzeyleri sağlıklı bireylere göre düşük olarak saptanmıştır ( $p=0,024$ ). Depresif bireylerin belirtilerinin düzelmesiyle 8-OHdG düzeyleri azalmış ( $p=0,001$ ), OGG-1 ekspresyon düzeyleri 2,95 kat artmış ( $p= 0,046$ ) olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Araştırmanın sonuçları depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla oksidatif DNA hasarı olduğunu; DNA hasar lezyonlarının DNA onarım sistemindeki geri dönüşümlü bozulmaların sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Verilerimiz, DNA hasar/onarım süreçlerinin depresif dönemlerin nörobiyolojisi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. DNA hasarı ve onarımı ile ilgili yeni çalışmalar depresyonun nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

**Anahtar sözcükler:** Depresyon, oksidatif stres, DNA hasarı, DNA onarımı, 8-OHdG, OGG-1

## ABSTRACT

**Introduction:** Presence of higher risk for medical comorbidity, cognitive impairments and mortality in depression suggest a central role of DNA damage/repair mechanisms in the etiopathogenesis of depression (Luca et al., 2013). The aim of the study was to determine the relationship between DNA damage/repair and the depressive symptoms, symptom severity and symptomatic remission in depression.

**Methods:** Thirty three unipolar depression, 24 bipolar depression and 61 healthy volunteers were included in the study. In the first visit, diagnostic interviews and clinical assessments were applied and blood and urine samples of participants were obtained. Clinical and laboratory assessments were repeated at the 8th week. The last assessments were performed at the 12th week for patients determined as unremitted by clinical assessments. The remission is defined as 17-items Hamilton Depression Scale score of 7 or lower. Liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) was used in the measurements of damaged DNA nucleosides in urine samples. The levels of 8-OHdG were adjusted for urine creatinine levels. The levels of OGG-1 expressions were determined from cDNA samples, extracted from blood samples, using real time-polymerase chain reaction (RT-PCR).

**Results:** Patients with depression have higher levels of 8-OHdG ( $p=0.008$ ), lower levels of OGG-1 ( $p=0.024$ ) than healthy controls. Patients with depression presented decreased levels of 8-OHdG ( $p=0.001$ ), 2.95 fold increased levels of OGG-1 by remission of depressive episode.

**Conclusion:** Our results suggest that patients with depression, compared with healthy volunteers, had more oxidative DNA damage, and that those lesions may be accumulated by reversible impairments of the DNA repair systems. Our data indicates that DNA damage/repair processes are involved in the neurobiology of depressive episodes. Further studies on DNA damage/repair might contribute to a better understanding of the neurobiology of depression.

**Key words:** Depression, oksidative stress, DNA damage, DNA repair, 8-OHdG, OGG-

## 1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre duygudurum bozuklukları dünya genelinde halk sağlığını en çok tehdit eden sorunlar arasındadır. Dünya Çapında Hastalık Yüğü 2000 çalışması verilerine göre depresyonun 2020 yılında en fazla yetiyitimi yapan hastalıklar arasında iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sırayı alacağı tahmin edilmiştir (Murray ve Lopez, 1997; Ayuso-Mateos, 2006). Depresif bozuklukta kardiyovasküler bozukluklar, kanser, obezite, diyabet gibi genel tıbbi durumlara bağılı mortalite ve morbidite artmakta, önemli tıbbi hastalıkların %20-25'ine de depresyon eşlik etmektedir (Tunca Z., 2013). Depresyonun kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Goldstein, 2006). Depresyon hastalarının, tıbbi eştanılılık, bilişsel bozukluklar ve mortalite açısından yüksek risk taşımakta oluşu, oksidatif stresin, kronik inflamatuvar süreçlerin ve hücrenel yaşlanmanın depresyonun etiyopatogenezinde merkezi bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (Luca vd., 2013).

Oksidatif DNA hasarı belirteçleri, depresyon için biyolojik belirteç adayları arasında gösterilmektedir (Lopresti vd., 2014). DNA hasarı ve onarımı süreğen ve dinamik bir süreçtir (Halliwell, 2007). Sağlıklı bireylerde, oksidatif DNA hasarı ve çeşitli onarım sistemleri dengeli biçimde etkileşimdedir (Halliwell, 2007). DNA hasarı ve onarımı arasındaki dengede bozulma, DNA zincirinin kırılmasına, nükleotid kaybına ve nükleotidlerdeki bazlarda modifikasyonlara yol açar ve mutagenезin, karsinogenезin, çeşitli hastalıkların ve yaşlanmanın etiyopatogenezine katılır (Dizdaroğlu, 2012). Depresyon hastalarında, tıbbi eştanılılıkta artma, bilişsel işlevlerde bozulma, erken yaşlanma ve yüksek mortalite riski görülmesi, oksidatif DNA hasarınının depresyonun etiyopatogenezinde merkezi bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (Luca vd., 2013).

Güncel bir metaanaliz çalışmasında, oksidatif DNA hasarı belirteci olan 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) düzeylerinin depresyonda artmış olduğunu gösterilmiş, bu konuda yeni araştırmalara gereksinim olduğu belirtilmiştir (Black vd., 2015). Araştırma grubumuzun bipolar bozuklukta DNA hasarı üzerine yapmış olduğu çalışmalar, bipolar bozuklukta mani ve depresyon dönemlerinde DNA hasarında artış saptandığını göstermiştir (Ceylan vd., 2018). Bu bulgularımız, depresyonda DNA hasarı/onarımı üzerine daha ayrıntılı araştırmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

Oksidasyona uğrayan DNA onarıma girdiği için, DNA lezyonlarının onarım ürünleri (örneğin okside nükleozidler ve bazlar), metabolize olmadan idrarla atılır. İdrar girişimsel olmayan ve kolay elde edilen bir numune olduğu için, oksidatif DNA hasarı ölçümünde idrarda 8-OHdG sık kullanılan bir belirteçtir (Wu vd., 2004). Depresyonda DNA hasarını inceleyen güncel



araştırmalar DNA oksidasyon belirteci olarak idrar 8-OHdG düzeylerini kullanmaktadır (Yi vd., 2012; Jorgensen vd., 2011, 2013; Munkholm vd., 2014).

Psikiyatrik hastalıklarda DNA onarımı ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır. Kanser hastalarında, depresyon komorbiditesi olan hastalarda hasarlı guanin bazlarını kesip çıkarmak için özelleşmiş temel bir enzim olan, insan 8-oksoguanin DNA glikozilazın (8-oxoguanine DNA glycosylase-1; hOGG-1) ekspresyonunun depresyon komorbiditesi olmayanlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Zhou vd., 2007; Wei vd., 2009). Araştırma grubumuz bipolar bozukluğun timi döneminde OGG-1 ekspresyonunun sağlıklı bireylere göre azalmış olduğunu saptamıştır (Ceylan vd., 2018). Bu bulgumuzla uyumlu olarak güncel bir araştırmada hızlı döngülü bipolar bozuklukta hOGG-1 ekspresyonunda azalma bildirilmiştir (Munckholm vd., 2015).

Depresyonda belirtilerin varlığı ve düzelmesiyle DNA hasar/onarım profili arasındaki ilişkiyi inceleyen ileriye dönük desende bir izleme çalışması bulunmamaktadır. Literatürdeki alışmalar, yaşam stili, beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik koşullar gibi çeşitli faktörlerin karıştırıcı etkisini azaltabilecek bir desene de sahip değildir. DNA onarımı mekanizmalarının depresyon kliniği bileşenleri ile ilişkisini inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Araştırmaların büyük kısmında DNA hasarı ölçümünde kromatografik yöntemler kullanılmamıştır (Black vd., 2014; Dizdaroglu, 2012).

Bu alışmada DNA hasarı/onarımı ile depresif belirtiler, depresif belirtilerin şiddeti ve belirtilerin düzelmesi arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Depresif hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, idrar 8-OHdG düzeylerinde artış, OGG-1 düzeylerinde değişiklikler, depresif belirtilerin düzelmesiyle DNA hasarı/onarımı belirteçlerinde değişiklikler saptanacağı hipotezlenmiştir. Bu araştırma projesi, depresyonda oksidatif DNA hasar/onarım anlaşılması için önemli soruları cevaplamak üzere tasarlanmıştır. Araştırmamızın, depresyonun yıkıcı doğasının (metabolik komorbidite, erken yaşlanma, bilişsel bozulma vb.) nörobiyolojik altyapısı ile ilgili yeni bilgiler üretme potansiyeli vardır.

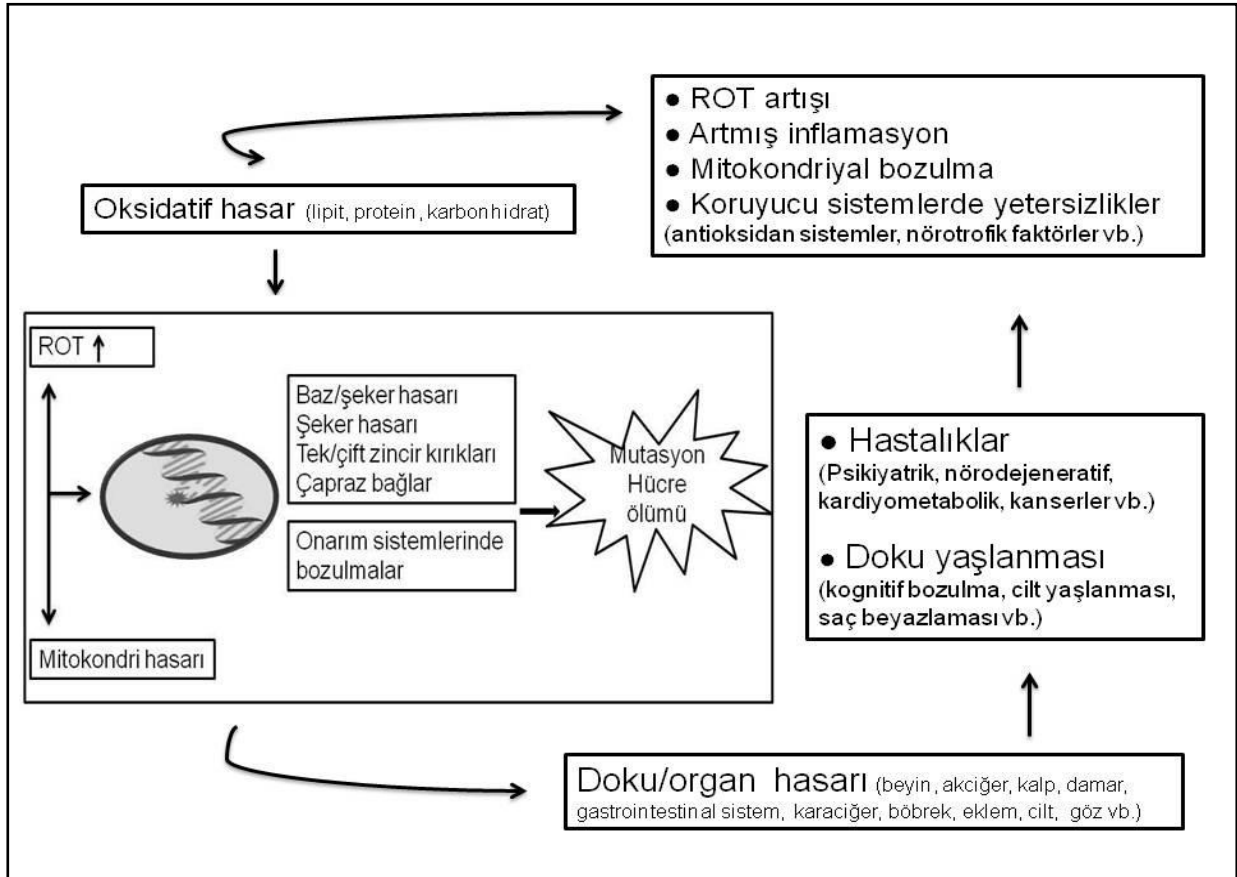
## 2. LİTERATÜR ÖZETİ

Son yıllarda depresif bozukluklarda oksidatif stresin rolü üzerine yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Depresyonda oksidatif stres belirteçlerinde artış ve antioksidan savunmada azalma olduğu meta-analitik yöntem kullanılarak gösterilmiştir (Palta vd., 2013). Depresyonda oksidatif DNA hasarının ve onarımının incelenmesi ise güncel bir konu başlıklarıdır.

### 2.1 Oksidatif DNA Hasarı

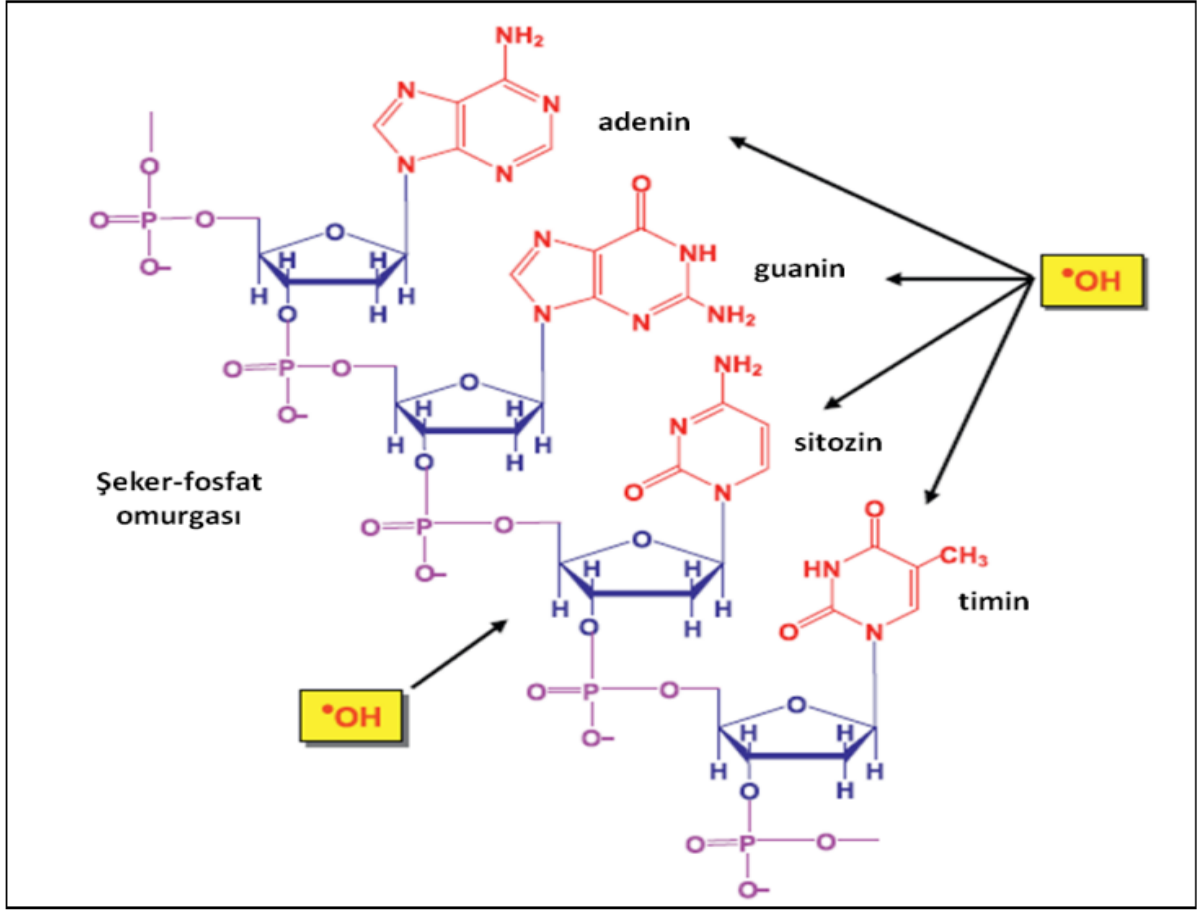
Reaktif oksijen türleri, enerji üretimi sırasında ortaya çıkan yan ürünlerdir (Halliwell, 2007).

Kararsız biyokimyasal yapıları nedeniyle hücelere saldırarak, hücre hasarına neden olurlar (Halliwell, 2007). Reaktif oksijen türlerinin artması ve antioksidan sistemlerin yetersiz kalması sonucu oksidatif dengenin oksidatif stres lehine bozulduğu durumda serbest radikaller, yağ asitleri, proteinler ve DNA ile reaksiyona girerek hasara neden olmaktadır (Dizdaroğlu, 2007) (Şekil 1).



Şekil 1. DNA hasarı ve hastalıklar

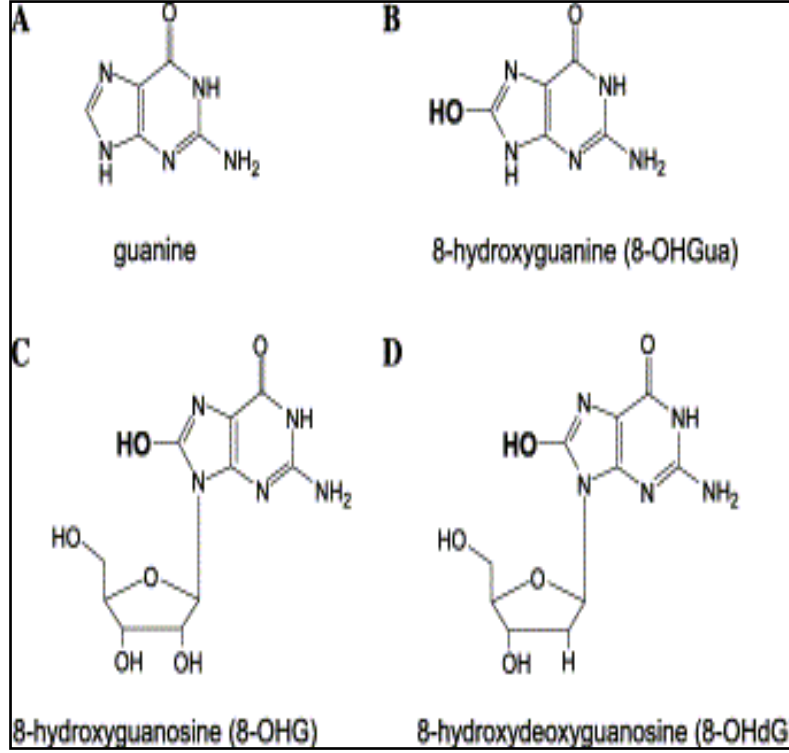
Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan ve oksidasyona en yatkın olan bazdır. Hasara uğrayan bazlar arasında 8-hidroksiguanin (8-OHGua) en sık karşılaşılan oksidatif DNA hasarı belirticidir ve oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesidir (Dizdaroğlu vd., 2002). 8-OHdG ölçümü, DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte ve oksidatif DNA hasarını belirlemede en sık kullanılan yöntem olarak uygulanmaktadır (Dizdaroğlu, 2012). Hidroksil radikalının DNA bazlarına eklenmesi sonucu guanin bazından C4-OH, C5-OH ve C8-OH-eklenti radikalleri, adeninden ise C4-OH ve C8-OH-eklenti radikalleri oluşur (Şekil 2).



Şekil 2. Hidroksil radikalının ( $\cdot\text{OH}$ ) DNA üzerindeki atak bölgeleri (Dizdaroğlu, 2012)

C8-OH eklenti pürin radikallerinden 8-hidroksiadenin ve 8-hidroksiguanin oluşur (Dizdaroğlu, 2012). Şeker radikalının aynı pürin nükleozitindeki C8 pozisyonuna eklenmesi ile oluşan lezyonlardır. Bu molekül içi halkalanmayı oksidasyon takip eder ve 8,5'-siklo-2'-deoksiguanozin ve 8,5'-siklo-2'-deoksiadenozin ardışık lezyonları oluşur (Şekil 3). Oksijenin varlığında üretilmezler çünkü oksijenin C5'-merkezli radikal ile yaptığı difüzyon kontrollü reaksiyon önceliklidir (Dizdaroğlu, 2012).

Oksidatif DNA hasarı DNA zincirinin kırılmasına, nükleotid kaybına ve nükleotidlerdeki bazlarda modifikasyonlara yol açar (Dizdaroğlu, 2012). Oksidatif hasar sonucunda genetik materyalin sürekli olarak modifikasyonu, mutajenez, karsinogenez ve yaşlanmanın ilk basamağını teşkil eder (Dizdaroğlu, 2012). Kardiyovasküler hastalıklarda, nörodejeneratif hastalıklarda, alkol bağımlılığında, şizofrenide ve duygudurum bozukluklarında oksidatif DNA hasarında artış gösterilmiştir (Chan vd., 2009; Nishioka ve Arnold., 2004; Dizdaroğlu, 2012).



Şekil 3. Guaninden modifiye nükleozit 8-OHdG'nin oluşumu (Wu vd., 2004)

Oksidasyona uğrayan DNA onarıma girdiği için, DNA lezyonlarının onarım ürünleri (örneğin okside nükleozidler ve bazlar), metabolize olmadan idrarla atılır. İdrar girişimsel olmayan ve kolay elde edilen bir numune olduğu için, oksidatif DNA hasarı ölçümünde idrarda 8-OHdG sık kullanılan bir belirteçtir (Wu vd., 2004). Depresyonda DNA hasarını inceleyen güncel araştırmalar DNA oksidasyon belirteci olarak idrar 8-OHdG düzeylerini kullanmaktadır (Yi vd., 2012; Jorgensen vd., 2011,2013, Munkholm vd., 2014)

## 2.2 DNA Onarımı

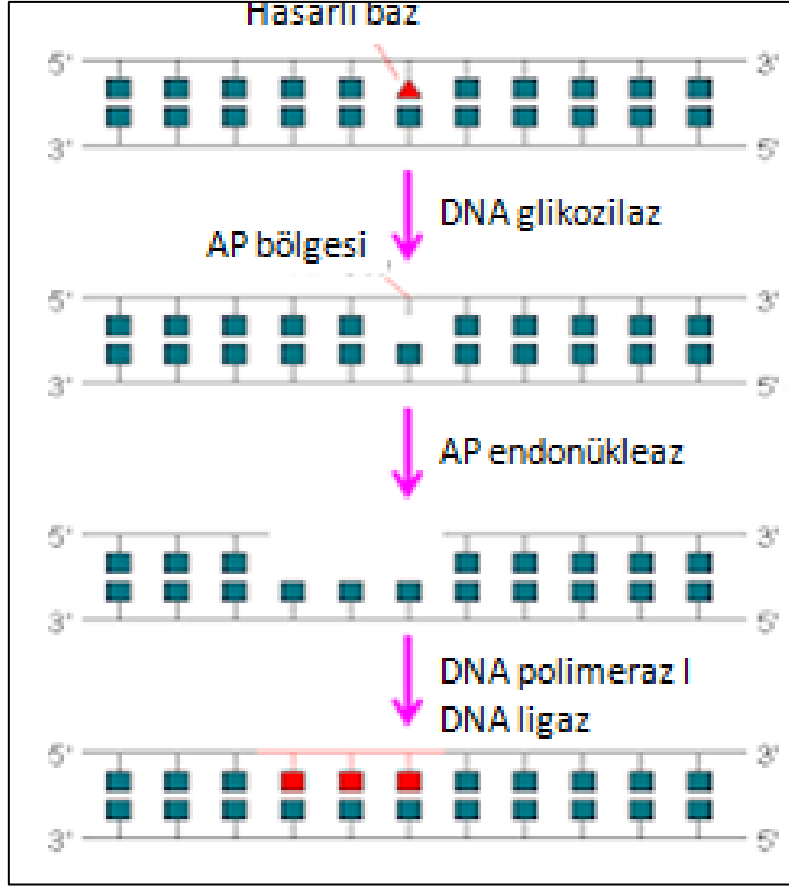
DNA hasarı ile ilgili yapılmış araştırmalarda önemli bir eksiklik DNA onarım süreçlerinin hasar parametreleri ile birlikte çalışılmamış olmasıdır. Oksidatif DNA hasarı sağlıklı bireylerde de saptanan, çeşitli onarım sistemlerinin sürekli olarak devrede bulunduğu dinamik bir süreçtir. İnsan vücudunun her hücresindeki DNA'ların günde  $10^3$  kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmektedir (Halliwell, 2007). DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, sağlıklı bireylerde hasar düşük düzeylerde saptanmaktadır.

Hücrelerde 6 tip DNA onarım mekanizması tanımlanmıştır. Bunlar doğrudan onarım, baz kesip çıkarma onarımı, nükleotit kesip çıkarma onarımı, yanlış eş (mismatch) onarımı, DNA çift zincir kırığı onarımı ve zincirler arası çapraz bağların onarımıdır (Dizdaroğlu, 2012). Baz kesme-çıkarma onarımı (Base Exision Repair, BER), DNA bazlarının doğal hidrolizi veya kimyasal ajanlar nedeniyle oluşan uygun olmayan bazların onarımı ile ilgilidir (Dizdaroğlu, 2012). BER

hasarlanmış DNA bazlarını kesip çıkararak mekanizmadır ve oksidatif hasar sonucu oluşan baz değişikliklerine özgüdür.

Her hücre bazı DNA kusurlarını tanıyan ve DNA glikozilazlar olarak adlandırılan enzimleri içerir. Baz kesme-çıkarma onarımı hasarlı bölgenin DNA glikozilaz enzimi tarafından tanınmasıyla başlar (Şekil 4). DNA glikozilaz enzimi hasarlı bölgeyi tanımak için DNA'ya yerleşir ve hasar gören baz ile nükleotitin şeker birimi arasında bulunan N-β glikozidik bağını kırarak bazı polinükleotitten ayırır. DNA glikozilazın hasarlı bazı ayırmasından sonra oluşan bazsız bölge apürinik/apirimidinik bölge (AP bölgesi) olarak adlandırılır. AP bölgesindeki fosfodiester bağlarının apürinik/apirimidinik endonükleaz (APE1) tarafından yıkılmasının ardından poli ADP-riboz polimeraz-1 (PARP-1) enzimi kırık DNA uçlarına bağlanarak bu uçları yıkımdan korumaktadır. PARP-1 aktive olduktan sonra BER mekanizmasında fonksiyon gören enzimlerin aktivasyonunu sağlamaktadır. Bu aşamadan sonra onarım, kısa ve uzun olmak üzere iki alternatif yoldan devam eder. Memelilerde, kısa yolda sadece bir hatalı nükleotit, uzun yolda ise 2-12 nükleotitten oluşan parçalar kesilip çıkarılır. AP bölgesinin bağlanması kısa yolda DNA polimeraz β tarafından gerçekleştirilir. BER'in en son basamağında ise oluşan boşluk DNA polimeraz β ile doldurulur ve DNA ligaz ile fosfodiester bağının oluşumu katalizlenir (Hoeijmakers, 2001).

OGG-1 geni kromozom 3p26.2'de yer almaktadır. 424 aminoasit uzunluğunda, 47 kDa ağırlığında olan β-OGG-1 ve 345 aminoasit uzunluğunda, 39 kDa ağırlığında olan α-OGG-1 DNA glikozilazlarını kodlamaktadır (Takao vd., 1998). Yapılan çalışmalar OGG-1 ekspresyonunun en fazla beyinde olduğunu ve OGG-1'in guanin baz hasarını kesip çıkarmaktan sorumlu olduğu belirtmektedir (Boiteux ve Radicella, 2000). Bugüne kadarki yazında OGG-1 geni ile ilişkili farklı polimorfizimler tanımlanmış olup bunlardan kodon 326'daki Ser326Cys polimorfizminin OGG-1 enziminin aktivitesinde değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir. Ser/Cys veya Cys/Cys OGG-1 genotiplerinin DNA onarım kapasiteleri Ser/Ser OGG-1 genotipininkine göre daha düşüktür (Andreassi vd., 2009).



Şekil 4. DNA baz çıkarma onarımı (BER) (Hoeijmakers, 2001)

### 2.3 Depresyonda DNA Hasarı ve Onarımı

Güncel bir metaanaliz çalışmasında, bir nükleozid hasar belirteci olan 8-OHdG'nin depresyonda artmış olduğunu gösterilmiştir (Black vd., 2014). Araştırmaya dahil edilen hasta grubunun klinik özelliklerine, kullanılan örnek tipine, ölçülen hasarın tipine ve ölçüm yöntemlerine bağlı olarak sonuçlarda farklılıklar ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (Black vd., 2014). Araştırma grubumuza ait bir çalışmada, bipolar bozukluk hastalarında 8-OHdG düzeylerinin hastalığın manik ve depresif dönemlerinde arttığı gösterilmiştir (Ceylan vd., 2018a).

Akut lösemi hastalarının depresif belirtisi olanlar ve olmayanlar olarak birbirleri ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada depresif hastalarda, hasarlı guanin bazlarını kesip çıkarmak için özelleşmiş OGG-1 ekspresyonunda artış, mononükleer hücrelerde PZR ölçümleriyle gösterilmiştir (Zhou vd., 2007). Depresif belirtileri olan gastrik adenokarsinom hastalarını depresif duygudurum belirtisi olmayan gastrik adenokarsinom hastaları ile karşılaştıran bir çalışmada ise depresif duygudurum belirtileri olan hastalarda hem DNA hasarında, hem de OGG-1 ekspresyonunda artış saptanmıştır (Wei vd., 2009).

Araştırma grubumuz tarafından yapılmış bir çalışmada, ötimik durumdaki bipolar bozukluk hastalarında OGG-1 ekspresyonları sağlıklı kontrollere göre azalmış olarak saptanmıştır (Ceylan vd., 2018b). Araştırma grubumuzun bu bulgusuyla uyumlu olarak, hızlı döngülü bipolar bozukluk hastalarını inceleyen bir başka çalışmada, hızlı döngülü bipolar bozukluk hastalarının hastalık dönemlerinden bağımsız olarak OGG-1 ekspresyonu sağlıklı kontrollerden düşük saptanmıştır (Munkholm vd., 2015).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Araştırmanın deseni

Bu araştırma iki aşamalı planlanmıştır. İlk bölümü olgu, kontrol deseninde bir çalışmadır. İleriye yönelik bölümünde yalnızca hasta grubu 12 hafta izlenerek, atak ve remisyon durumlarında inflamatuvar mekanizmaların değişimi incelenmiştir. İleriye dönük bölümünde çalışmaya alınan hastalar çalışmadan bağımsız olarak klinisyenin önerdiği ve durumlarının gerektirdiği tedavilerini alacaklardır. Araştırmacıların hastanın tedavi sürecine bir etkisi olmamıştır.

#### 3.2 Araştırmanın değişkenleri

##### İlk aşama için (olgu kontrol)

##### **Sonuç (bağımlı) değişken:**

1. İdrar 8-OHdG/kreatinin düzeyleri
2. GZ-PZR ile incelenmiş OGG-1 ekspresyon düzeyleri

##### **Temel bağımsız değişkenler:**

1. Depresif bozukluk tanısı
2. Depresyonun tanısal özellikleri (bipolar depresyon/ unipolar depresyon, ilk epizot/tekrarlayıcı)

##### **Diğer tanımlayıcı ve analitik bağımsız değişkenler**

1. Demografik veriler (cinsiyet, yaş vb.)
2. Klinik veriler (hastalık şiddeti, yaşam stili, algılanan stres, antidepresan ve duygudurum dengeleyici ilaç tedavileri vb.)
3. Klinik semptom şiddeti (HDÖ, YMÖ, KGIÖ, İGDÖ)

##### İkinci aşama için (ileriye yönelik izlem çalışması)

##### **Sonuç (bağımlı) değişken:**

1. İdrar 8-OHdG/kreatinin düzeyleri
2. GZ-PZR ile incelenmiş OGG-1 ekspresyon düzeyleri

### **Temel bağımsız değişkenler:**

1. Remisyon veya atakta kalma (remisyon 17-maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği toplam puanının  $\leq 7$  olması)
2. Depresyonun tanısal özellikleri (bipolar / unipolar depresyon)

### **3.3 Katılımcılar**

Araştırma İzmir Ekonomi Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulu, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Biyokimya AD işbirliği ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya psikiyatri kliniklerine başvuran hastalardan, psikiyatrik tanıları Amerikan Psikiyatri Birliği DSM-IV'ün (Diagnostic and Statistical Manuel) standardize edilmiş ve yapılandırılmış görüşmesi (SCID-I) ile koyulmuş, "Bipolar bozukluk, depresif epizod", "Major depresif bozukluk, tek epizod", "Major depresif bozukluk, yineleyici" tanılı her iki cinsiyetten hastalardan işleme ve dışlama kriterlerine göre araştırmaya uygun bulunanlar dahil edilmiştir.

#### **Çalışmaya alınma ölçütleri**

- 18-45 yaş aralığında olan
- En az ilkokul mezunu olan
- Çalışma için yazılı onam verebilen
- Hamilton Depresyon Ölçeği puanı 18 ve/veya üzerinde olan
- Hasta grubu için SCID-I ile "Bipolar bozukluk, depresif epizod", "Major depresif bozukluk, tek epizod", "Major depresif bozukluk, yineleyici" tanılarından birini almış
- Sağlıklı kontrol grubu için SCID-I ile herhangi bir psikiyatrik tanı almamış, hiç psikiyatrik tedavi görmemiş, muayene sonunda dışlanma ölçütlerinden herhangi bir ölçüte sahip olmadığı tespit edilmiş, hasta grubuyla aynı sayıda ve yaş diliminde yer alan kişilerden oluşmuştur.

#### **Çalışmadan dışlanma ölçütleri**

- Bilinen dekompanse sistemik bir tıbbi hastalık, diabetes mellitus, romatolojik bir hastalık, aktif enfeksiyon ya da ciddi bir nörolojik hastalığın bulunması,
- Oksidatif parametreleri etkileyebilecek antioksidan içerikli tedaviler, destekleyici ürünler kullanıyor olmak,
- Rutin laboratuvar bulgularında ciddi bozukluklar olması,
- Yaşam boyu mental retardasyon, herhangi bir Eksen I psikiyatrik hastalık, bilişsel işlevleri etkileyen durumlar (deliryum, demans, epilepsi vb.) olması
- Hala devam eden alkol ve madde kullanım bozuklukları



- Yaşam boyu alkol ve madde kullanım bozukluğu tanısı almış olan bireylerde altı aydan kısa süredir remisyonda olmak

#### Çalışmadan çıkarılma ölçütleri

- Gönüllünün kendi isteği
- Çalışma izlem şemasının gereklerini yerine getirmemek, çalışma programını aksatmak
- İzlem sırasında tedavi gerektirecek sistemik bir tıbbi hastalığın (diabetes mellitus, romatolojik bir hastalık, aktif enfeksiyon, nörolojik hastalık vb.) ya da mani atağının ortaya çıkması

“Open Epi” örneklem büyüklüğü hesaplama yöntemi kullanılarak, idrar 8-OHdG belirteci açısından, hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında, %95 güven aralığında ve %95 güç düzeyi elde edebilmek üzere hasta ve sağlıklı gönüllü gruplarına en az 53'er kişi alınması, izlem sırasında ve laboratuvar sürecinde ortaya çıkabilecek kayıplar göz önünde tutularak hasta ve sağlıklı gönüllü gruplarına 60'ar kişi alınması planlanmıştır. Araştırmanın etik kurul izni gerekli durumlarda kayıpların yerine yeni katılımcıların alınabilmesine uygun olarak düzenlenmiştir.

Çalışmamıza 145 (72 depresyon, 73 sağlıklı gönüllü) katılımcı dahil edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerden 1 kişi çalışmadan çıkma hakkını kullandığı için, 1 kişi yüksek alkol kullanımı, 10 kişi incelemeler sırasında kendisinde ya da ailesinde ek bir hastalık tespit edildiği için dışlanmıştır. Depresyon hastalarından 6 kişi incelemelerinde ek hastalık tespit edilmesi, 1 kişi depresif epizodun manik epizoda kayması, 1 kişi yüksek dozda alkol kullanımı, 1 kişi okuma yazma düzeyinin aydınlatılmış onam vermek için yetersiz oluşu, 6 kişi depresyon şiddeti yeterli olmadığı için (HAD < 18) nedeniyle dışlanmıştır.

Araştırma iki aşamadan oluşmuştur. Birinci aşamada kesitsel olarak, depresyon hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. İkinci aşamada, belirtilerin düzelmesi ile 8-OHdG ve OGG-1 düzeylerindeki değişikliklerin incelenebilmesi için hastalar 8-12 hafta izlenmiştir. 8. haftada klinik ölçümlerde düzelme saptanmayan hastaların son ölçümleri 12. haftada tekrarlanmıştır. Düzelme (remisyon) bir zaman dilimi içinde kişinin belirtilerinin ortadan kalkmış olduğuna karar verilebilecek ölçüde düzelmiş olmasıdır. Genellikle tedavi ile elde edilen bir durumu anlatır ama tedavi şart değildir, düzelme kendiliğinden de oluşabilir (spontan düzelme). (Karamustafalıoğlu vd., 2010). Araştırmamızda düzelme 17-maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği toplam puanının  $\leq 7$  olması ve SCID görüşmesinde depresyon tanısı kriterlerinin karşılanmıyor oluşu ile tanımlanmıştır. Hastaların %64,3'ünün (s=36) izlem görüşmeleri yapılmıştır, hastaların %35,7'si (s=20) izlemden kendi istekleri ile çıkmıştır, 1 hasta izlem döneminde manik epizod geçirmesi, 1 hasta ek tanı saptanması, 4 hasta 12. haftada düzelme saptanmaması nedeniyle izlemden dışlanmıştır. İzlemler sırasında hastaların sosyodemografik verileri, depresyonla ilişkili klinik değişkenler, önceden ya da halen almakta oldukları tedaviler, beden kitle indeksi, hastanın rutin tahlillerinin sonuçları aşağıdaki ölçek

puanları ile birlikte kaydedilmiştir.

Çalışmaya davet edilen hastalara idrar kabı verilerek ölçümlerin yapılacağı gün sabah ilk idrarlarını yanlarında getirmeleri istenmiştir. Ölçüm günü görüşmeleri ve ölçek değerlendirmeleri tamamlandıktan sonra katılımcılardan bir tüp kan (10 ml) alınmıştır. Örnek alımının standart koşullarda olmasının sağlanması için örnekler aç karna, sabah saat 08.00-09.00 arasında yapılmıştır. Alınan idrar örneğinin günün ilk idrarı olduğu teyit edilmiştir. Kan ve idrar alma işlemleri araştırmacımız tarafından Dokuz Eylül Üniversitesi Psikiyatri AD.'da gerçekleştirilmiştir.

### 3.4 Klinik Ölçüm Araçları

1. DSM-IV için Yapılandırılmış Klinik Görüşme: First ve arkadaşları tarafından DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmedir. SCID-I tanısız değerlendirme standart biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir (First vd., 2002).

2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, 17 maddelik versiyonu (HDÖ-17): Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiştir (Hamilton vd., 1960) Depresif belirtileri araştıran 17 maddeden oluşan, klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. En fazla 53 puan alınan ölçekte, maddeler 0-4 ve 0-2 arasında işaretlenir. Akdemir vd. (1996) tarafından Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır.

3. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMÖ): Manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak Young ve vd. (1978) tarafından geliştirilmiştir. YMÖ 11 maddeden oluşan ve her biri beş şiddet derecesi içeren bir ölçektir. 7 madde beşli Likert tipinde 4 madde ise 9'lu Likert tipindedir. Belirtiler son 1 hafta dikkate alınarak değerlendirilir. Her bir maddeden elde edilen puanların toplamı ölçek toplam puanını oluşturur. Türkçe'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ vd. (2001) tarafından yayınlanmıştır.

4. Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ): Toplam 14 maddeden oluşan ASÖ kişinin hayatındaki birtakım durumların ne derece stresli algılandığını ölçmek için tasarlanmıştır. On dört maddelik uzun formunun yanı sıra ASÖ'nün 10 ve 4 maddelik olmak üzere iki formu daha bulunmaktadır. ASÖ-14'ün puanları 0 ile 56 arasında değişirken ASÖ-10'nun puanları 0 ile 40, ASÖ-4'ün puanları ise 0 ile 16 arasında değişmektedir. Yüksek puan kişinin stres algısının fazlalığına işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Eskin vd. (2013) tarafından yapılmıştır.

5. Hipomani Soru Listesi-32-Yenilenmiş Sürümü: Hipomani Soru Listesi-32, 32 maddeli bir öz bildirim ölçeğidir. Öncelikle bir maddede genel duygudurumu soran 7-Likert tipi genel değerlendirme sonrası, bireyin duygudurum belirtilerini "taşkınlık/enerji artışı" ve "riskli davranışlar/dürtüsellik" adlı iki boyutta toplam 32 evet-hayır biçiminde soruyla araştıran form

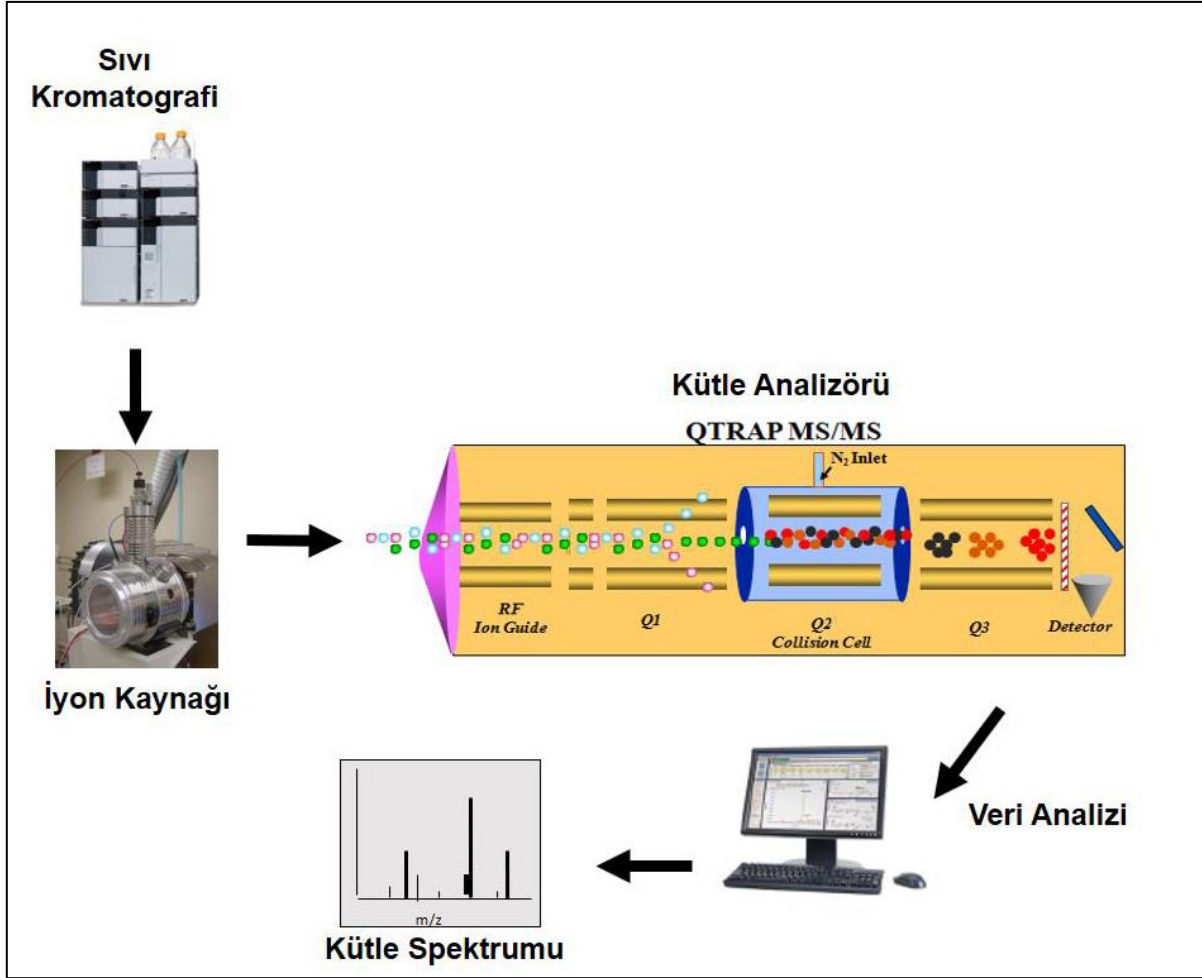
söz konusudur. Ölçeğin Türkçe geçerlik, güvenirlik çalışması Vahip vd. (2016) tarafından yapılmıştır.

6. Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II: Walker vd (1987) tarafından geliştirilen ölçek 1996 yılında yeniden revize edilerek Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II olarak adlandırılmıştır. Ölçek 52 maddedir ve altı faktörden (sağlık sorumluluğu, fiziksel aktivite, beslenme, manevi gelişim, kişilerarası ilişkiler ve stres yönetimi) oluşmaktadır. Ölçek derecelendirmesi 4'lü likert tipindedir. Ölçeğin tamamından alınabilecek en düşük puan 52, en yüksek puan 208'dir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması, Bahar vd. (2008) yılında yapılmıştır.

### **3.5 LC-MS/MS Analizleri**

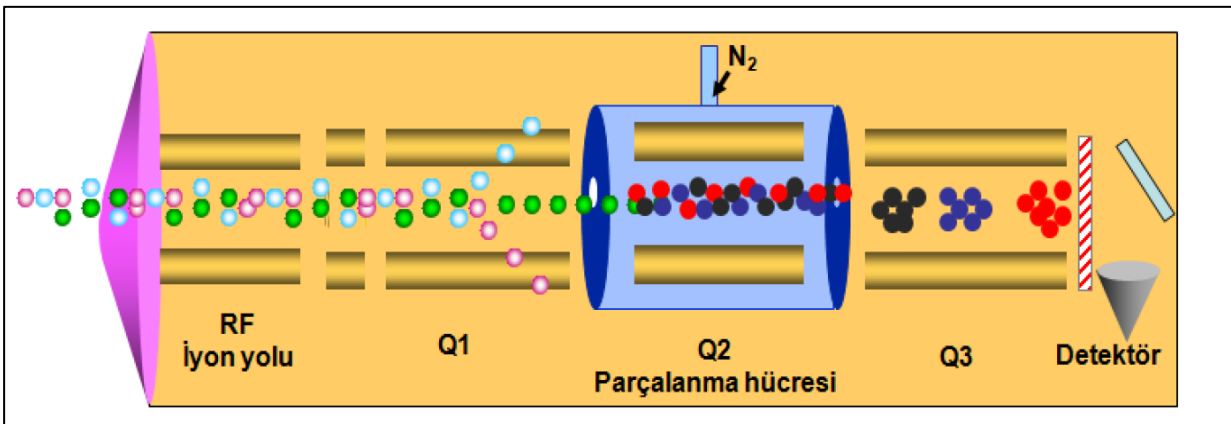
Bu çalışmada hasarlı DNA nükleozidi 8-OHdG ölçümlerini sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometre (LC-MS/MS) ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. İdrar ile atılan hasarlı DNA nükleozidlerinin ölçümünde sıklıkla kullanılan yöntemler, immunokimyasal teknikler, HPLC-ECD, GC-MS LC-MS ve LC-MS/MS'dir. Jaruga ve ark. düşük düzeylerde bulunan DNA hasar ürünlerinin saptanması ve kantitasyonları için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip yöntemlerin kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (Jaruga vd., 2009). Son yıllarda LC-MS/MS yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle 8-OH-dG'nin kantitatif ölçümünde bu yöntemin kullanımı giderek artmaktadır; yakın gelecekte de yüksek duyarlılık, özgüllük ve güvenilirlikle aynı anda birçok analitin kantitasyonunu gerçekleştirebilme kapasitesi nedeniyle tercih edilen bir yöntem olacaktır. Avrupa Oksidatif DNA Hasarı Standartlar Komitesi (ESCODD) 8-OHdG düzeylerinin farklı tekniklerle ölçümlerinin karşılaştırması sonucunda, en güvenilir yöntemin LC-MS/MS olduğu yönünde görüş bildirmiştir (Dizdaroğlu, 2012). LC-MS/MS'in temel bileşenleri Şekil 5'de gösterilmiştir (Şekil 5).

Kompleks biyolojik karışımlar HPLC kullanılarak kromatografik olarak bileşenlerine ayrılır ve ardından nitrojen gazı ve yüksek sıcaklık etkisiyle sıvı fazda bulunan bileşikler iyonlar haline gelir. Kütle analizöründeki elektriksel alan belirli iyonların geçişine izin verirken, istenmeyen diğer iyonları tutarak bir filtre görevini yapar. İki kütle analizörünün art arda geldiği sisteme sıralı kütle analizörü (Tandem MS) adı verilmektedir.



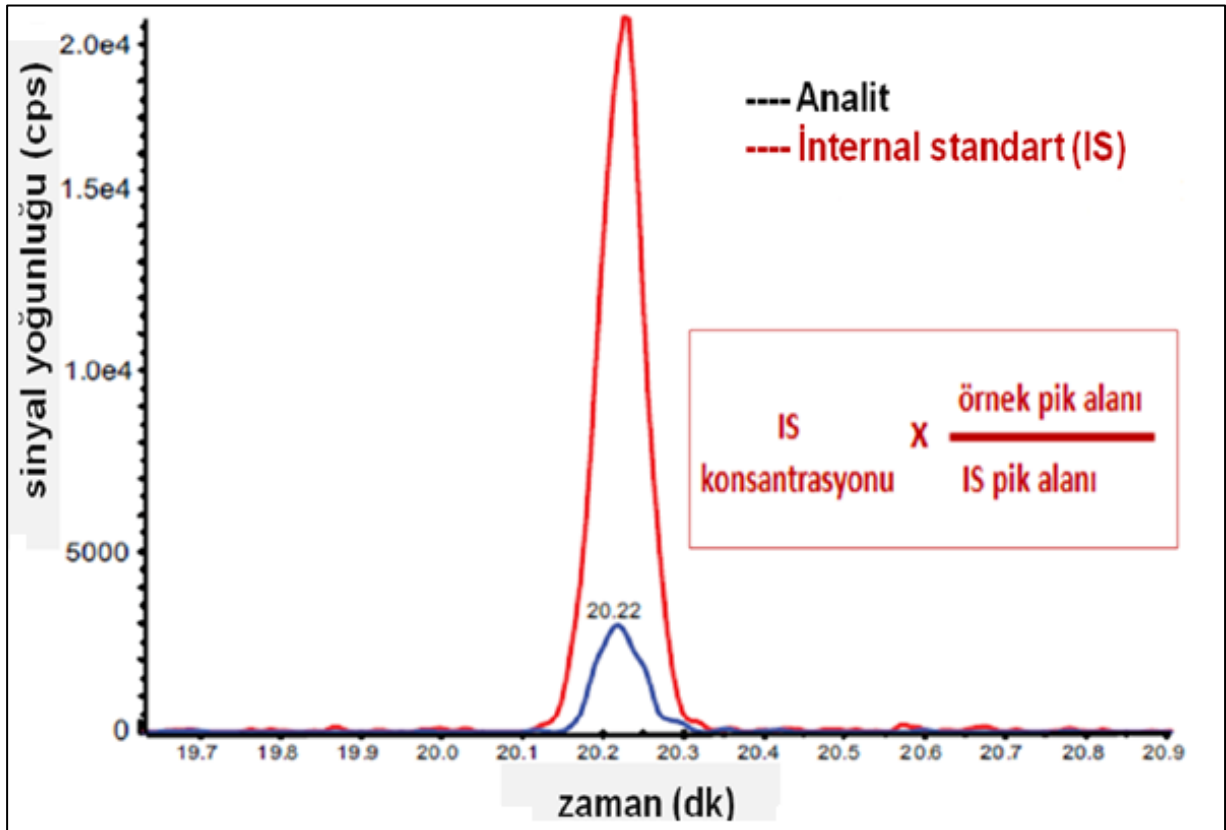
Şekil 5. Tandem kütle spektrometrisinin bileşenleri

Çalışmamızda kullanılan triple quadrupole-lineer iyon trap özelliğinde tandem kütle analizörü, analitlerin mutlak kantitasyonuna ve nitel karakterizasyonuna olanak sağlayan bir hibrid kütle analizörüdür (Şekil 6).



Şekil 6. Triple quadrupole iyon trap MS/MS

Triple quadrupole kütle analizöründe çoklu tarama modu kullanılmıştır. Çoklu tarama modunda, birinci quadrupole (Q1) sırasında önceden tanımlanmış m/z değerindeki moleküllere ait ana iyonlar seçilir, ikinci quadrupole (Q2) sırasında seçilmiş iyonlar çarpışarak parçalanır, üçüncü quadrupole (Q3) sırasında parçalanan ürün iyonlardan tanımlanmış olan ürün iyonu seçilir. Seçilen ana iyon/ürün ikilisi dedektöre ulaştığında m/z değerine karşı iyonların sinyal yoğunluğu kütle spektrumu olarak kaydedilir. Seçilen ana iyon/ürün ikilisi (transition) dedektöre ulaştığında m/z değerine karşı iyonların sinyal yoğunluğu (intensite) kütle spektrumu olarak kaydedilir. Kantitasyonun güvenilirliğini arttırmak amacıyla çalışmanın ilk aşamasında her bir örneğe belirli konsantrasyonda stabil izotoplarla işaretlenmiş internal standart eklenerek MS öncesi (ekstraksiyon, çöktürme, filtreleme gibi ön hazırlık işlemleri), MS koşullarındaki (iyonizasyon gibi) değişikliklerin standardizasyonu sağlanır ve aynı zamanda eklenen internal standardın konsantrasyonundan yararlanılarak analitin mutlak kantitasyonu gerçekleştirilir (Şekil 7).



Şekil 7. İnternal standart ve analitin kütle spektrumu

DNA nükleozidlerinin ekstraksiyonu için katılıcıların sabah ilk idrar örneklerinden elde edilen 1 mL idrar örneği içine stabil izotoplar ile işaretlenmiş internal standart 8-OH-dG<sup>15</sup>N<sub>5</sub> eklenmiştir. İdrar örnekleri 1000 g'de 15 dk santrifüjlenmiş ve süpernatantlar filtrelenerek katı faz

ekstraksiyon kartuşları ile ekstrakte edilmiştir. Ekstrakte edilen örnekler SpeedVac ile kurutulduktan sonra alkalin fosfataz ile 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında 14.000 g'de 10 dk santrifüjlenen örnekler LC-MS/MS analizi öncesinde ultrafiltrasyon membranları ile filtrelenmiştir.

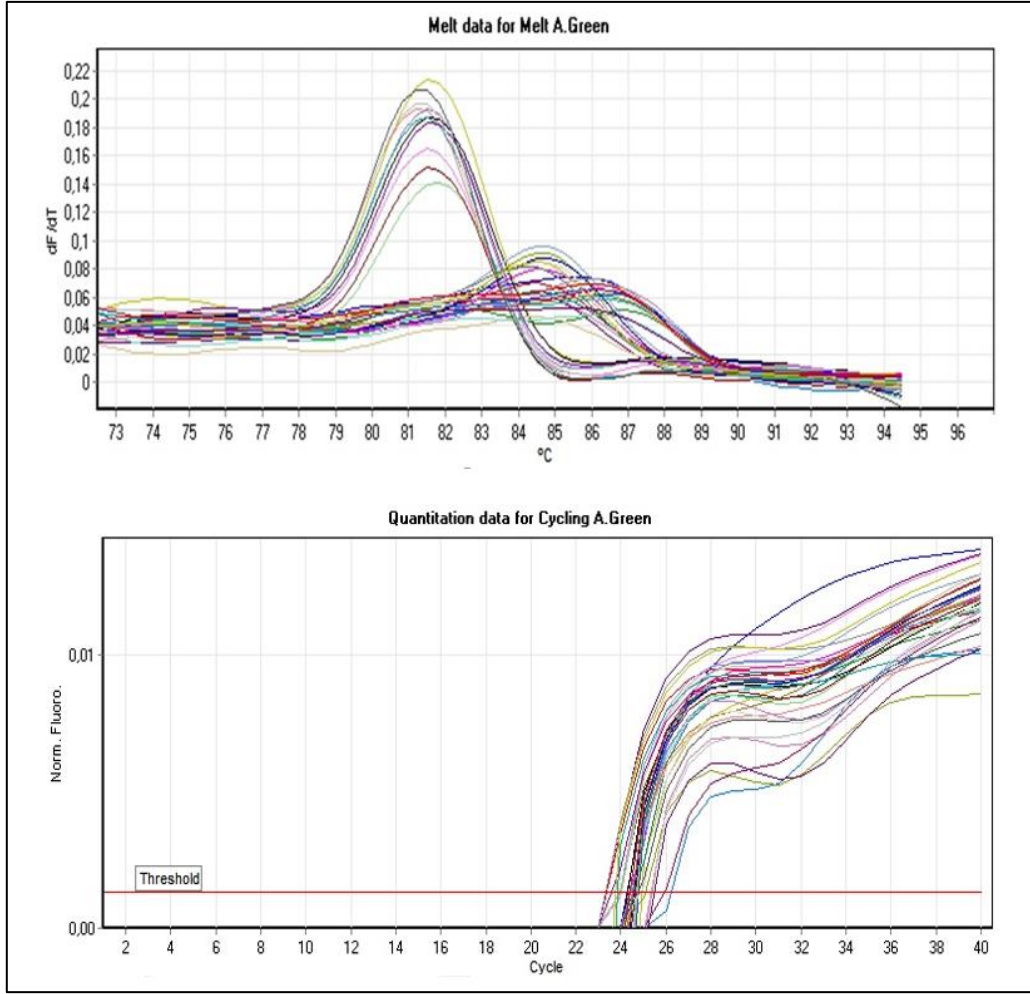
Hasarlı DNA nükleozidlerinin analizleri triple quadropole ion trap tandem kütle spektrometresinde çoklu reaksiyon izleme (MRM) modunda turbo V iyon sprej kaynağı ile gerçekleştirilmiştir. Veri analizi için Analyst Software Version 1.5 kullanılmıştır. Örnekler reversed faz C18 kolonu (Zorbax SB Aq 2.1x150mm, 3.5µm) ve guard kolonu (Agilent Eclipse XDB C8 2.1x12.5mm, 5 µm) ile 0.3 mL/dk akış hızında ayırılmıştır. Mobil faz olarak % 0.1 formik asit içeren dH2O (A) ve asetonytril (B) kullanılarak gradient analiz gerçekleştirilmiştir. İdrar örneklerinde 8-OHdG'nin kantasyonu için elde edilen veriler idrar kreatinin değerlerine göre normalize edilmiştir. İdrar kreatinin miktarları Dokuz Eylül Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda hesaplanmıştır. Laboratuvar analizleri örneklere kör araştırmacılar tarafından yapılmıştır.

### **3.6 OGG-1 mRNA Ekspresyon Analizleri**

Toplam kandan RNA izolasyonu QIAamp RNA Blood Mini Kit (Cat No./ID: 52304, Qiagen, Almanya) ile üretici firma protokolüne uygun olarak yapılmıştır. RNA konsantrasyonları Nanodrop ile belirlenmiş ve RNA için OD260/ OD280 oranı 1,8-2,1 aralığında olan örnekler cDNA sentezinde kullanılmıştır. cDNA sentezi, cDNA Synthesis Using the RT 2 First Strand Kit (Cat No./ID: 330404, Qiagen, Almanya) ile üretici protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. cDNA'lar -20°C'de depolanmıştır.

Human 8-Oxoguanine Glycosylase 1 (OGG-1) için primer sekansları P1: 5'-CAAGTGCTGGGATCAAAGGTG-3'; P2: 5'-GCTCCTTCTTGTAGCCGACG-3'; P3: 5'-TCCTCGTGCTTTACGGTATCG-3' olarak belirlenmiş ve üretici firma tarafından sentezlenmiştir (Qiagen, Almanya).

Housekeeping genler olarak GAPDH ve ACTB kullanılmıştır (Qiagen, Almanya). Gen ekspresyonu Rotor-Gene Q (Qiagen, Almanya) (DEÜ Tıp Fak. ARLAB) GZ-PZR cihazı kullanılarak yapılmıştır (Şekil 8). PZR işlemi SYBR Green Master Mix (Qiagen, Almanya) ve GZ-PZR cihazı üretici firmasının protokolüne uygun olarak çalışılmıştır (RT2 Profiler PCR Array Handbook, Qiagen).



Şekil 8. OGG-1 mRNA ekspresyon düzeylerinin GZ-PZR kullanılarak incelenmesi

GZ-PZR işleminde elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde göreceli kantifikasyon (karşılaştırmalı Ct) metodu ile; internal kontrol (Beta actin ve GAPDH) kullanılarak, PZR'nin üstel fazında amplifikasyonları karşılaştırılarak gen ekspresyon düzeyleri yorumlanmıştır (Kubista vd., 2006). Ct (treshhold cycle) değeri eşik değere ulaşmak için gerekli döngü sayısı olarak tanımlanmaktadır. Kontrol (referans) ile araştırılan gen bölgesi arasındaki Ct (cycle of treshhold) değer farklılığı 'housekeeping gen' ile normalize edilip  $\Delta\Delta Ct$  oranı hesaplanarak bulunmuştur ( $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct \text{ örnek} - \Delta Ct \text{ referans}$ ). Karşılaştırmalı Ct metoduna göre gen ekspresyon düzeyleri, elde edilen bu değerlerin  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  formülü ile hesaplanmıştır. Laboratuvar analizleri örneklere kör araştırmacılar tarafından yapılmıştır.

### 3.8 İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 23.0 paket programı (Chicago IL, USA) kullanılmıştır. Her iki aşama için verilerin tanımlanmasında kategorik veride sayı ve yüzde, sürekli veride parametrik koşullara göre ortalama ve sapma ile ifade edilmiştir. Sürekli veriler ikili ve üçlü

karşılaştırmalarda kullanılmadan önce normal dağılım açısından histogramın, eğikliğinin ve basıklığının gözlenmesi ve Shapiro Wilk Testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uygun olmayan sürekli veriler karekök dönüşümü (idrar 8-OHdG/ kreatinin değeri, eğitim süresi) ya da logaritmik dönüşüm (OGG-1 gen ekspresyonu düzeyleri, depresyonun süresi) kullanılarak normal dağılıma uygun hale getirilmiştir.

Olgu kontrol aşama bölümünde sosyodemografik veriler, klinik ölçümler olgu (depresyon hastaları) ve kontrollerin (sağlıklı gönüllüler) arasında, ardından depresyon alt tipleri (bipolar ve unipolar depresyon) arasında kategorik veriler için ki-kare testi, sürekli veriler için bağımsız gruplar arası t-testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İdrar 8-OHdG/kreatinin düzeyleri, her bir örnek için LC-MS/MS analizinde saptanan 8-OHdG (nmol/mL) değeri, aynı örnekte saptanan kreatinin değerine (mmol/mL) bölünerek hesaplanmıştır. OGG-1 ekspresyon düzeylerini belirlemek için kullanılan  $\Delta\Delta Ct$  hesaplamasında ( $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct \text{ örnek} - \Delta Ct \text{ referans}$ ),  $\Delta Ct$  örnek değeri için her bir örneğin  $\Delta Ct$  değeri,  $\Delta Ct$  referans değeri için sağlıklıların ortalama  $\Delta Ct$  değeri kullanılmıştır. İdrar 8-OHdG/kreatinin ve OGG-1 ekspresyon düzeyleri önce depresif hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında bağımsız gruplar arası t-testi kullanılarak, ardından unipolar depresyon, bipolar depresyon ve sağlıklı gönüllü grupları arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak karşılaştırılmıştır. İkili ve üçlü grup karşılaştırmalarında klinik parametrelere (yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara içme durumu) göre düzeltmelerin yapılabilmesi için üç yönlü kovaryans analizi (ANCOVA) modelleri kullanılmıştır.

İzlem çalışması bölümünde belirtili dönem ve düzelme sonrası idrar 8-OHdG/kreatinin düzeylerinin analizinde bağımlı gruplar t testi kullanılmıştır. OGG-1 ekspresyon düzeylerini belirlemek için kullanılan  $\Delta\Delta Ct$  hesaplamasında ( $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct \text{ örnek} - \Delta Ct \text{ referans}$ )  $\Delta Ct$  örnek değeri için düzelme sonrası  $\Delta Ct$  değeri, referans değeri için belirtili dönemdeki  $\Delta Ct$  değeri kullanılmıştır. OGG-1 ekspresyon düzeylerinin belirtili dönem ve düzelme sonrası karşılaştırmasında örneklerin  $\Delta Ct$  değerleri (parametrik koşulu karşılamadığı için) Wilcoxon testi ile karşılaştırılmıştır. DNA hasar ve onarım enzim düzeyleri arasındaki ilişki, klinik parametrelerle laboratuvar bulgularının ilişkileri korelasyon ve lineer regresyon analizleriyle incelenmiştir. Tüm istatistik karşılaştırmalarda  $p < 0.05$  istatistik anlamlılık sınır değeri alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri ve Klinik Ölçümler

Çalışmada toplam 118 (57 depresyon hastası, 61 sağlıklı gönüllü) katılımcının örnekleri analiz edildi. Depresyon tanılı hastaların ve sağlıklı gönüllülerin sosyodemografik verileri Tablo 1'de sunulmuştur (bkz. Tablo1). Gruplar arasında cinsiyet, medeni (evlilik) durumu, toplam eğitim



süresi, aktif çalışma durumu, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve aktif mesleki stresörlerin varlığı açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmazken, yaş ortalamaları ve aktif ailesel stresörlerin varlığı açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır (F=0,138, t=-3,376, p=0,001; F=1,730, t=-2,223, p=0,028;  $\chi^2=23,092$  df=1, p<0,001 ).

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

	<b>Depresyon hastaları (s=57)</b>	<b>Sağlıklı gönüllüler (s=61)</b>	<b>İstatistiksel anlamlılık düzeyi</b>
Yaş (ort ± ss)	33,09 ± 8,3	27,92 ± 8,21	<b>F=0,381, t=-3,398, p=0,001</b>
Cinsiyet (s,% kadın)	42, % 75,0	38, % 61,3	$\chi^2=2,533$ , df=1, p=0,081
Medeni durum (s, % evli)	24, % 42,9	17, % 27,9	$\chi^2=2,881$ , df=1, p=0,090
Çalışma durumu (s, % çalışıyor)	31, % 55,4	30, % 49,2	$\chi^2=0,446$ , df=1, p=0,504
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ; ort ± ss)	25,04 ± 4,57	23,48 ± 3,93	F=0,907, t=-1,979, p=0,050
Düzenli egzersiz (s, % yapıyor)	15, % 27,3	27, % 44,3	$\chi^2=3,614$ , df=1, p=0,057
Sigara kullanımı (s, % kullanmıyor)	27, % 48,2	33, % 54,1	$\chi^2=0,405$ , df=1, p=0,525
Alkol kullanımı (s, % kullanmıyor)	33, % 58,9	26, % 43,3	$\chi^2=2,819$ , df=1, p=0,093
Mesleki stresörler (s, % stresör yok)	41, %73,2	51, % 83,6	$\chi^2=1,877$ df=1, p=0,171
Ailesel stresörler (s, % stresör yok)	33, % 58,9	58, % 95,1	$\chi^2=22,079$ df=1, p<0,001

Depresyon hastalarının sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık düzeyinde yüksek Hamilton Depresyon Ölçeği, Young Mani Ölçeği, Algılanan Stres Ölçeği toplam puanlarına, ve istatistiksel anlamlılık düzeyinde düşük Yaşam Biçimi Ölçeği puanlarına sahip oldukları saptanmıştır (bkz. Tablo 2).

Tablo 2. Klinik özellikler ve ölçümler

	<b>Depresyon hastaları (s=57)</b>	<b>Sağlıklı gönüllüler (s=61)</b>	<b>İstatistiksel anlamlılık düzeyi</b>
Hamilton Depresyon Ölçeği (ort ± ss)	21,70 ± 5,29	0,44 ± 1,18	<b>F=49,830, t=-28,831, p&lt;0,001</b>
Young Mani Ölçeği (ort ± ss)	1,38 ± 1,54	0,22 ± 0,77	<b>F=41,125, t=-4,928, p&lt;0,001</b>
Algılanan Stres Ölçeği (ort ± ss)	31,86 ± 6,45	21,76 ± 7,01	<b>F=1,513, t=-7,234, p&lt;0,001</b>
Hipomani Soru Listesi-32 (ort ± ss)	17,87 ± 8,66	18,20 ± 5,31	F=16,065, t= 0,226, p=0,821
Yaşam Biçimi Ölçeği (ort ± ss)	99,90 ± 22,06	134,27 ± 21,05	<b>F=0,001, t=7,349, p&lt;0,001</b>

#### 4.2 Depresyon Hastalarının Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen depresyon hastalarının (s=57) 33'ü (% 57,9) unipolar, 24'ü (% 42,1) bipolar depresyon tanısı almıştır. Hastaların 14'ü (% 24,6) ilk kez depresif epizod geçirmektedir. Hastaların aktif depresif epizodunun ortalama süresi 11,29 ± 13,01 hafta olarak saptanmıştır. Bipolar ve unipolar depresyon hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Unipolar ve bipolar depresyon hastalarının sosyodemografik özellikleri ve klinik ölçümleri

	<b>Bipolar Depresyon (s=24)</b>	<b>Unipolar Depresyon (s=33)</b>	<b>İstatistiksel anlamlılık düzeyi</b>
Yaş (ort ± ss)	32,88 ± 7,80	33,25 ± 8,77	F=2,117, t=-0,166, p=0,869
Cinsiyet (s,% kadın)	17, % 70,8	25, % 78,1	$\chi^2=0,389$ , df=1, p=0,533
Medeni durum (s, % evli)	8, % 33,3	16, % 50,0	$\chi^2=1,556$ , df=1, p=0,212
Çalışma durumu (s, % çalışıyor)	15, % 62,5	16, % 50,0	$\chi^2=0,867$ , df=1, p=0,352

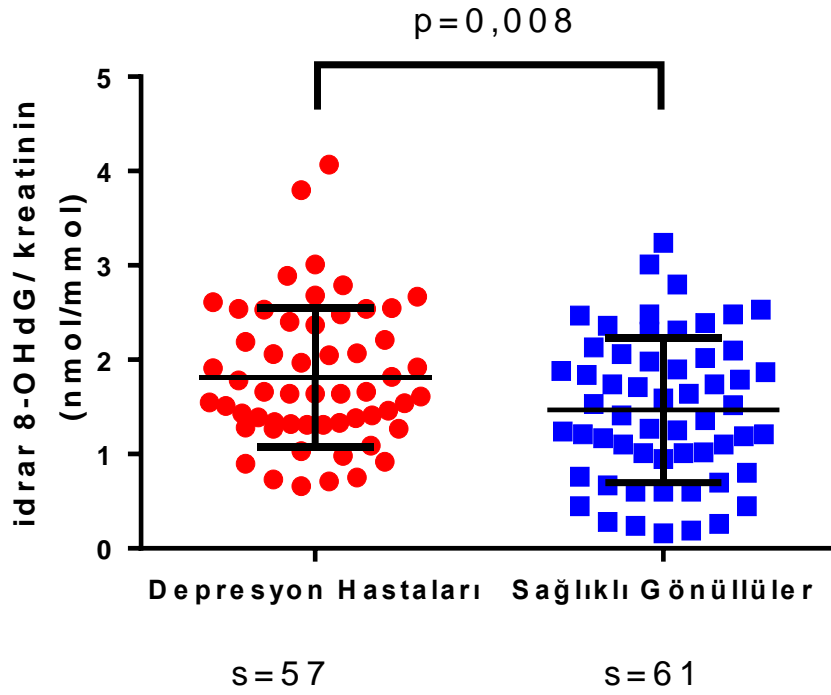
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ; ort ± ss)	25,22 ± 4,42	24,91 ± 4,74	F=0,022, t=-0,252, p=0,802
Düzenli egzersiz (s, % yapıyor)	8, % 34,8	7, % 21,9	χ <sup>2</sup> =1,124, df=1, p=0,289
Sigara kullanımı (s, % kullanmıyor)	14, % 58,3	13, % 40,6	χ <sup>2</sup> =1,722, df=1, p=0,189
Alkol kullanımı (s, % kullanmıyor)	13, % 54,2	20, % 62,5	χ <sup>2</sup> =0,394, df=1, p=0,530
Mesleki stresörler (s, % stresör yok)	18, % 75,0	24, % 72,7	χ <sup>2</sup> =0,037, df=1, p=0,847
Ailesel stresörler (s, % stresör yok)	13, % 54,2	20, % 62,5	χ <sup>2</sup> =23,092 df=1, p=0,627
Depresif epizodun süresi (hafta) (ort ± ss)	7,25 ± 4,56	14,39 ± 16,15	F=5,658, t=-1,281, p=0,180
Özkiyim girişimi sayısı (ort ± ss)	0,79 ± 1,69	0,44 ± 0,80	F=1,939, t=1,040, p=0,340
Hamilton Depresyon Ölçeği (ort ± ss)	21,92 ± 6,74	21,64 ± 3,98	F=4,816, t=0,182, p=0,857
Young Mani Ölçeği (ort ± ss)	1,38 ± 1,81	1,38 ± 1,34	F=1,721, t=-0,187, p=0,852
Hipomani Soru Listesi-32 (ort ± ss)	21,92 ± 6,73	13,72 ± 7,89	<b>F=1,400, t=4,228, p&lt;0,001</b>
Algılanan Stres Ölçeği (ort ± ss)	31,65 ± 5,92	32,05 ± 6,99	F=0,000, t=-0,139, p=0,890
Yaşam Biçimi Ölçeği (toplam puan) (ort ± ss)	104,53 ± 20,57	96,48 ± 22,90	F=0,187, t=1,147 p=0,259

Depresif bozukluğu olan hastaların %73,7'si (s=42) ilaç tedavisi almaktayken, %26,3'ü (s=15) ilaç kullanmamaktaydı. Unipolar depresyonu olan hastaların 11'i, bipolar depresyonu olan hastaların 4'ü ilaç tedavisi almamaktaydı. Hastaların %42,1'i (s=24) antidepresan, %29,8'i (s=17) duygudurum dengeleyici, %26,3'ü (s=15) antipsikotik ilaç tedavisi almaktaydı.

#### 4.3 İdrar 8-OHdG/ kreatinin Bulguları

##### 4.3.1 İdrar 8-OHdG/ kreatinin Bulgularının Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Gönüllüler Arasında Karşılaştırılması

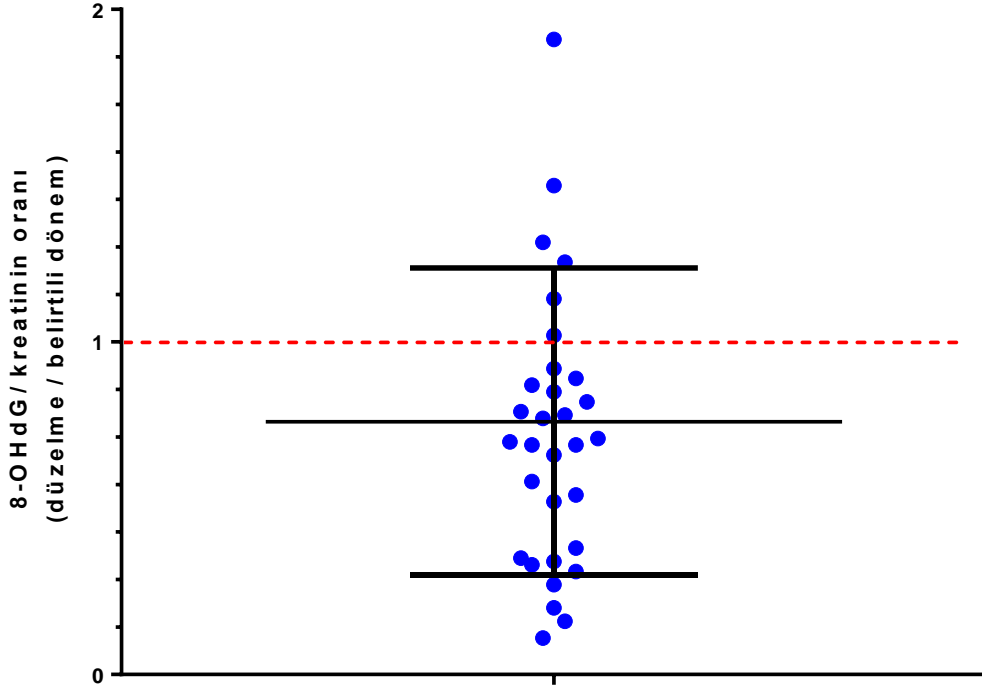
8-OHdG/kreatinin düzeyleri ortalaması sağlıklı gönüllü grubunda  $1,47 \pm 0,77$  nmol/mmol, depresyon grubunda  $1,83 \pm 0,74$  nmol/mmol olarak saptanmıştır (Şekil 9). Depresyon grubunun ortalama 8-OHdG/kreatinin düzeyleri, sağlıklı gönüllülerinkilerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık düzeyinde yüksek olarak saptanmıştır ( $F=3,652$ ,  $t=-2,747$ ,  $p=0,007$ ). ANCOVA analizinde yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara içme durumu ile düzeltilerek kontrol edildiğinde, 8-OHdG/kreatinin düzeyleri açısından depresyon hastaları ve sağlıklı kontrollerin arasındaki farklılığın anlamlı olduğu gösterilmiştir ( $F=7,278$ ,  $df=1$ ,  $p=0,008$ ).



Şekil 9. İdrar 8-OHdG/kreatinin bulgularının depresyon hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması

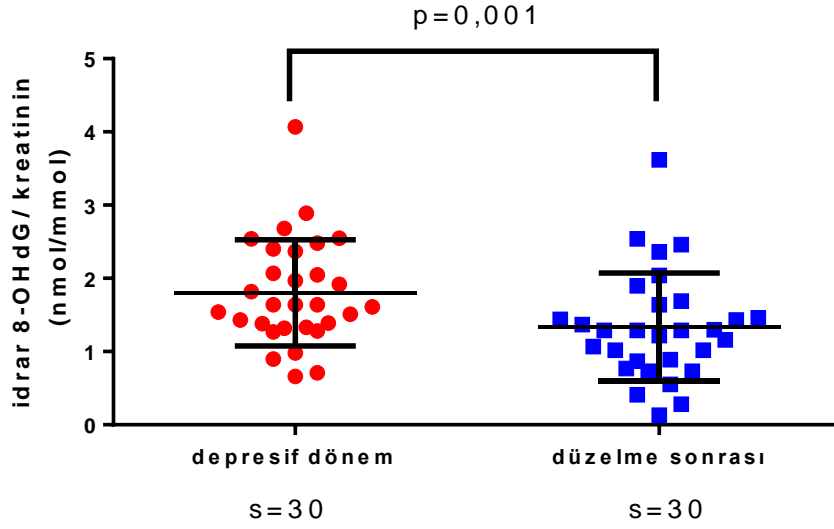
##### 4.3.2 Depresyon Hastalarının İdrar 8-OHdG/ kreatinin Bulgularının Belirtili Dönem Ve Düzelme Sonrası Arasında Karşılaştırılması

Belirtili dönem ve düzelme dönemi 8-OHdG/kreatinin ölçümleri sonuçlandırılmış olan depresyon hastalarının ( $s=30$ ) 8-OHdG/kreatinin düzeyleri analiz edilmiştir. Düzelme döneminde, belirtili döneme göre 8-OHdG/kreatinin düzeyleri ortalama 0,47 kat azalmıştır (Şekil 10).



Şekil 10. Depresyon hastalarının idrar 8-OHdG/kreatinin bulgularının belirtili dönem ve düzelme sonrası arasında değişimi

Depresyon hastalarının 8-OHdG/kreatinin düzeyleri ortalaması belirtili dönemde  $1,83 \pm 0,74$  nmol/mmol, düzelme döneminde  $1,28 \pm 0,75$  nmol/mmol olarak saptanmıştır (Şekil 10). Depresyon hastalarının ortalama 8-OHdG/kreatinin düzeylerinin, düzelme döneminde anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ( $t=3,585$ ,  $df=29$ ,  $p=0,001$ ) (Şekil 11). Düzelme dönemi 8-OHdG/kreatinin düzeyleri bipolar ve unipolar depresyon hastaları arasında farklılık göstermemektedir ( $t=-0,306$ ,  $df=28$ ,  $p=0,762$ ).

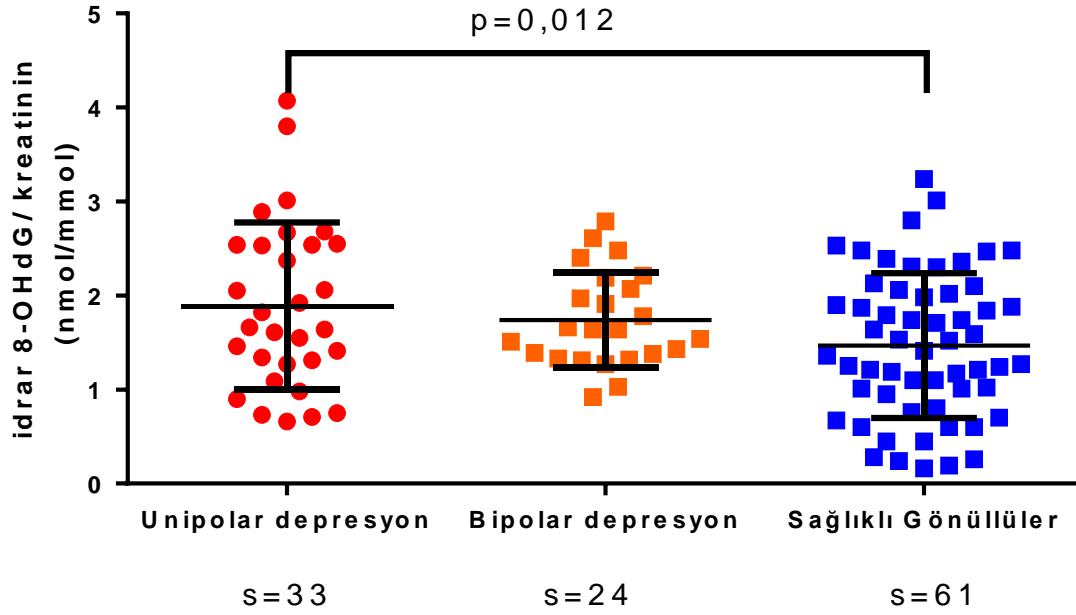


Şekil 11. Depresyon hastalarının idrar 8-OHdG/kreatinin ortalamalarının belirtili dönem ve düzeltme sonrası arasında karşılaştırılması

#### 4.3.3 İdrar 8-OHdG/ kreatinin Bulgularının Bipolar Depresyon, Unipolar Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Gönüllüler Arasında Karşılaştırılması

8-OHdG/kreatinin düzeyleri ortalaması sağlıklı gönüllü grubunda  $1,47 \pm 0,77$  nmol/mmol, unipolar depresyon grubunda  $1,89 \pm 0,89$  nmol/mmol, bipolar depresyon grubunda  $1,74 \pm 0,50$  olarak saptanmıştır (Şekil 12). Gruplar 8-OHdG/kreatinin düzeyleri açısından anlamlı farklılık göstermiştir ( $F=0,749$   $df=2$ ,  $p=0,025$ ). Bonferonni post-hoc karşılaştırmasında, unipolar depresyon hastalarının 8-OHdG/kreatinin düzeyleri sağlıklı kontrollerinkilere göre anlamlı olarak yüksek saptanırken ( $p=0,041$ ), bipolar depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller arasında ve bipolar depresyon hastaları ile unipolar depresyon hastaları arasında fark saptanmamıştır.

ANCOVA analizinde yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara içme durumu ile düzeltilerek kontrol edildiğinde, 8-OHdG/kreatinin düzeyleri açısından üç grup arasındaki farklılığın anlamlı olduğu gösterilmiştir ( $F=5,305$ ,  $df=2$ ,  $p=0,007$ ). Bonferonni post-hoc karşılaştırmasında, unipolar depresyon hastalarının 8-OHdG/kreatinin düzeyleri sağlıklı kontrollerinkilere göre anlamlı olarak yüksek saptanırken ( $p=0,012$ ), bipolar depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller arasında ve bipolar depresyon hastaları ile unipolar depresyon hastaları arasında fark saptanmamıştır.

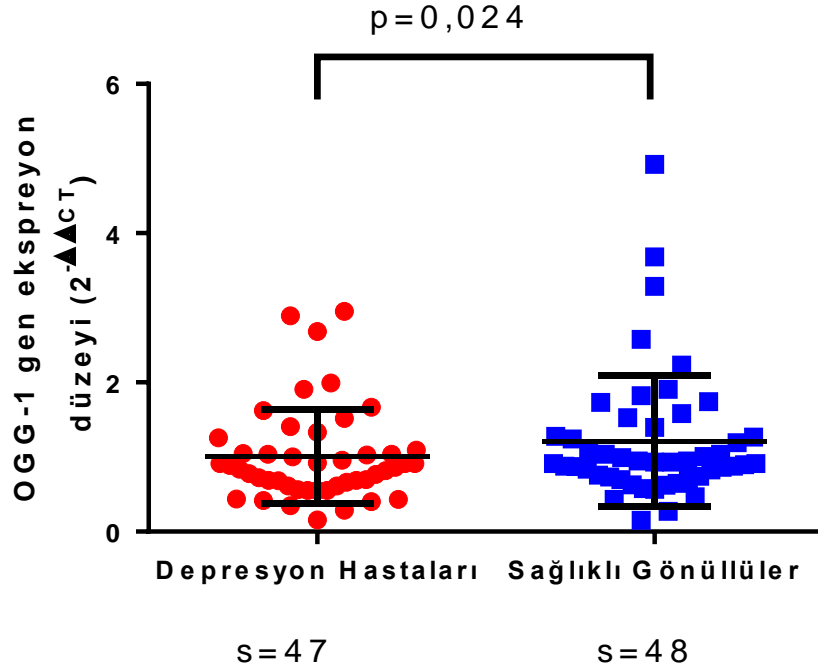


Şekil 12. İdrar 8-OHdG/kreatinin bulgularının bipolar depresyon, unipolar depresyon hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması

#### 4.4 OGG-1 Gen Ekspresyonu Bulguları

##### 4.4.1 OGG-1 Gen Ekspresyonu Bulgularının Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Gönüllüler Arasında Karşılaştırılması

OGG-1 geni ekspresyon düzeyleri ortalaması sağlıklı gönüllü grubunda  $1,21 \pm 0,88$ , depresyon grubunda  $0,98 \pm 0,63$  olarak saptanmıştır (Şekil 13). Depresyon grubunun ortalama OGG-1 geni ekspresyon düzeyleri sağlıklı gönüllülerinkilerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık düzeyinde düşük olarak saptanmamıştır ( $F=0,002$ ,  $t=1,549$ ,  $p=0,125$ ). ANCOVA analizinde yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara içme durumu ile düzeltilerek kontrol edildiğinde, 8-OHdG/kreatinin düzeyleri açısından depresyon hastaları ve sağlıklı kontrollerin arasındaki farklılığın anlamlı olduğu gösterilmiştir ( $F=5,299$ ,  $df=1$ ,  $p=0,024$ ).

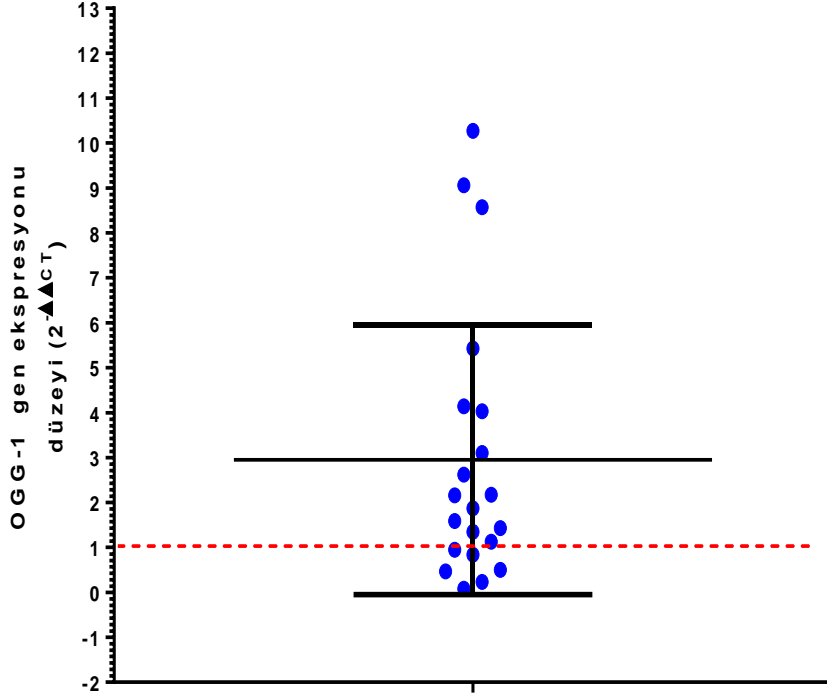


Şekil 13. OGG-1 geni ekspresyon düzeylerinin depresyon hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması

#### 4.4.2 Depresyon Hastalarının OGG-1 Gen Ekspresyonu Düzeylerinin Belirtili Dönem ve Düzelme Sonrası Arasında Karşılaştırılması

Belirtili dönem ve düzelme sonrası OGG-1 gen ekspresyonu ölçümleri sonuçlandırılmış olan depresyon hastalarının (s=21; 12 unipolar depresyon, 9 bipolar depresyon) 15'inin OGG-1 gen ekspresyonu düzeyleri düzelme sonrasında artmış, 6'sının azalmış olarak saptanmıştır (Şekil 14). Depresyon hastalarının OGG-1 gen ekspresyonu düzeyleri düzelme sonrasında 2,95 kat artmış olarak saptanmıştır (Z=1,999, p=0,046).

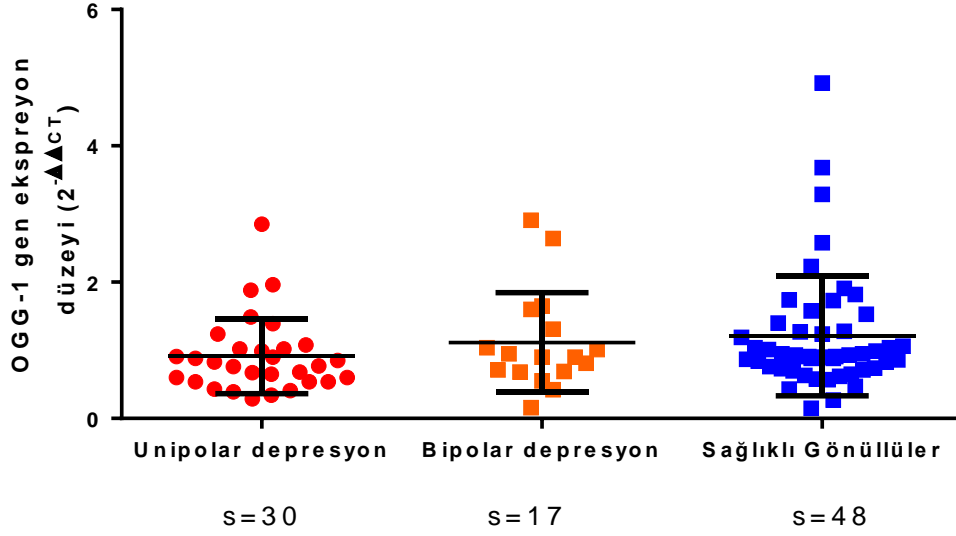




Şekil 14. Depresyon hastalarının OGG-1 geni ekspresyon düzeylerinin düzelme sonrası kat değişimi

#### 4.4.3 OGG-1 Gen Ekspresyonu Düzeylerinin Bipolar Depresyon, Unipolar Depresyon Hastaları ve Sağlıklı Gönüllüler Arasında Karşılaştırılması

OGG-1 geni ekspresyon düzeyleri ortalaması sağlıklı gönüllü grubunda  $1,21 \pm 0,88$ , unipolar depresyon grubunda  $0,90 \pm 0,55$ , bipolar depresyon grubunda  $1,11 \pm 0,73$  olarak saptanmıştır (Şekil 15). Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde düşük olarak saptanmamıştır ( $F=1,657$ ,  $df=2$ ,  $p=0,197$ ). ANCOVA analizinde yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara içme durumu ile düzeltilerek kontrol edildiğinde, OGG-1 düzeyleri açısından üç grup arasında fark saptanmamıştır ( $F=5,299$ ,  $df=1$ ,  $p=0,024$ ). Düzelme dönemi OGG-1 ekspresyonu düzeyleri bipolar ve unipolar depresyon hastaları arasında farklılık göstermemektedir ( $Z=-1,026$ ,  $p=0,305$ ).



Şekil 15. OGG-1 geni ekspresyon düzeylerinin bipolar depresyon, unipolar depresyon hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında karşılaştırılması

#### 4.5 Klinik ve Biyokimyasal Parametrelerin İlişkileri

Araştırmanın olgu kontrol aşamasında ilaç kullanımı olan hastalar (s=41) ve ilaç kullanımı olmayan hastalar arasında 8-OHdG/kreatinin (s=14) düzeyleri ( $p=0,230$ ), ve OGG-1 ekspresyonları ( $p=190$ ) açısından bir fark saptanmamıştır.

Klinik ve biyokimyasal parametrelerin birbirleriyle korelasyonları Tablo 4'te sunulmuştur. OGG-1 düzeyleri ile Algılanan Stres Ölçeği toplam skoru ( $r=-0,26$ ,  $p=0,03$ ) arasında zayıf düzeyde negatif korelasyonlar saptanmıştır. Sağlıklı bireylerde biyokimyasal parametreler ile sosyodemografik ve klinik özellikler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4. Klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonları

		8-OHdG	8-OHdG (düzeltme)	OGG-1	OGG-1 (düzeltme)
Yaş	r	0,06	-0,13	0,06	0,34
	p	0,53	0,49	0,55	0,15
Beden kitle indeksi	r	0,14	-0,03	0,10	-0,26
	p	0,14	0,87	0,36	0,28
Depresif epizodun süresi	r	0,19*	-0,01	-0,09	0,28
	p	0,05	0,95	0,42	0,23
Özkiyım girişimi sayısı	r	-0,03	0,07	-0,09	-0,33
	p	0,73	0,73	0,41	0,16

Young Mani Ölçeği	r	0,08	-0,22	-0,02	0,13
	p	0,42	0,24	0,87	0,59
Hamilton Depresyon Ölçeği	r	0,16	-0,09	-0,10	-0,44
	p	0,09	0,63	0,38	0,05
Hipomani Soru Listesi-32	r	-0,13	-0,30	0,04	-0,29
	p	0,22	0,13	0,73	0,21
Algılanan Stres Ölçeği	r	0,03	0,21	-0,26*	0,11
	p	0,76	0,30	0,03	0,64
Yaşam Biçimi Ölçeği (toplam puan)	r	-0,20	-0,06	0,11	-0,08
	p	0,08	0,78	0,34	0,75
r=korelasyon katsayısı, p=p değeri, (*) p<0.05					

Depresyon hastalarında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara kullanımı, ilaç kullanımı (antidepresan, antipsikotik, duygudurum dengeleyici) ve unipolar/bipolar depresyon tanısı değişkenleri ile 8-OHdG/kreatinin veya OGG-1 ekspresyon düzeyleri arasında lineer ilişki saptanmamıştır.

Düzelme sonrası 8-OHdG/kreatinin düzeylerinin ekspresyonu kat değişikliğini bağımlı, yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara kullanımı, ilaç kullanımı (antidepresan, antipsikotik, duygudurum dengeleyici), depresyonun süresi, özkıyım girişimi sayısı, belirtili dönemdeki 8-OHdG/kreatinin düzeyleri ve unipolar/bipolar depresyon tanısı değişkenlerinin bağımsız değişkenler olarak alındığı lineer regresyon modelinde sadece belirtili dönem 8-OHdG/kreatinin düzeylerinin (B=0,113, t=2,417, p=0,017; GA:0,20-0,205) düzelme sonrası 8-OHdG/kreatinin düzeyleri ile ilişkisini göstermiştir.

Düzelme sonrası OGG-1 ekspresyonu kat değişikliğini bağımlı, yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara kullanımı, ilaç kullanımı (antidepresan, antipsikotik, duygudurum dengeleyici), depresyonun süresi, özkıyım girişimi sayısı, belirtili dönemdeki OGG-1 ekspresyonu ve unipolar/bipolar depresyon tanısı değişkenlerinin bağımsız değişkenler olarak alındığı lineer regresyon modeli; depresif epizodun süresinin (B=0,040, t=3,771, p<0,001; GA:0,19-0,62) ve belirtili dönem OGG-1 ekspresyon düzeylerinin (B=-0,358, t=-2,539, p=0,012; GA:-0,79—0,638) düzelme sonrası OGG-1 ekspresyonu kat değişikliğı ile ilişkisini göstermiştir.

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada DNA hasarı/onarımı ile depresif belirtiler, depresif belirtilerin şiddeti ve belirtilerin düzelmesi arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Depresif hastalarda, sağlıklılarıdakilerle karşılaştırıldığında, yüksek idrar 8-OHdG/kreatinin düzeyleri, OGG-1 gen ekspresyonu düzeylerinde değişiklikler ve depresif hastaların belirtilerinin düzelmesiyle DNA

hasarı/onarımı belirteçlerinde değişiklikler saptanacağı varsayılmıştır. Depresyon hastalarının idrar 8-OHdG/kreatinin düzeylerinin sağlıklı bireylerinkine göre yüksek, OGG-1 ekspresyon düzeylerinin sağlıklı bireylere göre düşük olduğunu gösteren bulgularımız araştırmanın hipotezlerini ve depresyon hastalarında oksidatif hasarda ve DNA hasarında artış gösteren metaanalizlerin sonuçlarını destekler niteliktedir (Palta vd., 2014; Black vd., 2014).

Depresif belirtiler ile oksidatif DNA hasarına odaklanan çalışmaların büyük bir kısmında DNA hasarı, DNA oksidasyonun major ürünlerinden biri olan 8-OHdG nükleozidinin kantitatif ölçümüyle değerlendirilmiştir (Black vd., 2014). Depresyonda DNA hasarını inceleyen tek metaanaliz çalışmasında, 8-OHdG'nin depresyonda artmış olduğu, ancak araştırma için kullanılan örnek tipine ve ölçüm yöntemlerine bağlı olarak sonuçlarda farklılıklar ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür (Black vd., 2014). 8-OHdG onarım süreçlerinin etkisiyle DNA üzerinden kesilip ek bir yıkıma uğramaksızın idrarla atılmaktadır, kan ve diğer doku örneklerinde saptanan 8-OHdG düzeyleri süregelen onarım sürecinin etkisiyle anlık olarak değişim gösterebilirken, idrar örneklerinde tüm vücuttan atılan hasar ürünleri saptanabilmektedir (Poulsen vd., 2016). Öte yandan, doku örnekleri ve idrar örnekleri arasında 8-OHdG düzeyi ölçümlerinin pozitif korelasyon gösterdiğine dönük kanıtlar da sunulmuştur (Wang vd., 2016). Depresif hastalarda saptamış olduğumuz sağlıklı bireylerinkine göre yüksek idrar 8-OHdG düzeyleri, daha önce depresif bozukluk hastalarına ait lökosit (Irie vd., 2001,2002,2003,2005; Czarny vd., 2015), serum (Forlenza ve Miller, 2006; Wei vd., 2009; Liu vd., 2018), plazma (Linqvist vd., 2017), tam kan (Soeria-de Soaza vd., 2013; Ceylan vd., 2018a), idrar (Ishihara vd., 2008; Maes vd., 2009; Iida vd., 2011, Hirose vd., 2016, Yi vd., 2012; Jorgensen vd., 2013) örneklerinde saptanmış sağlıklılarınkine göre yüksek 8-OHdG düzeyleri bulgularıyla tutarlılık göstermektedir.

Bu araştırma kapsamında 8-OHdG lezyonunun kesilip çıkarılmasından sorumlu OGG-1 enziminin gen ekspresyon düzeyleri incelenmiştir. Bulgularımız, depresif bozukluğu olan bireylerde OGG-1 gen ekspresyonunun sağlıklı bireylere göre azalmış olduğunu göstermektedir. Bugüne kadarki yazında, depresyonda DNA baz kesip çıkarma onarım süreçleri ile ilgili bilgi sınırlıdır. Kanser hastaları ile yapılmış iki çalışma, depresyon eş tanısına sahip olan hastaların OGG-1 ekspresyonlarının depresyonu olmayanlara göre artmış olduğunu rapor etmiştir (Zhou vd., 2007, Wei vd., 2009). Bizim bulgularımız ile bu iki çalışmanın bulguları arasındaki çelişki, hasta gruplarının seçimi ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada depresyon dışındaki tüm hastalıklar dışlanmış olması, DNA hasar onarım dinamiklerinin hali hazırda kanser tanısı olan hastalardan farklı olmasının nedeni olabilir.

Depresif hastaların OGG-1 ekspresyon düzeylerini sağlıklılarınkiyle karşılaştıran bir başka çalışmada OGG-1 ekspresyon düzeylerinde %25'lik bir artış olduğu rapor edilmiştir (Teyssier vd., 2012). Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında daha küçük örnekleme sahip olan bu

çalışmada OGG-1 ekspresyonunu etkileyebilecek yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, beden kitle indeksi gibi faktörlere göre düzeltme yapılmamış olması sonuçlarımız arasındaki farklılığın bir nedeni olarak yorumlanabilir. Öte yandan daha güncel olarak, depresyondaki hastaların baz kesip çıkarma onarımı etkinliğinin sağlıklılarınkine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (Czarny vd., 2016). Biyokimyasal teknikleri farklı olsa da, benzer parametreleri ölçen bu çalışmayla bulgularımız uyumludur.

Depresyon belirtileri düzelen hastaların izleminde idrar 8-OHdG düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bugüne kadarki yazında, DNA hasarını depresyon hastalarının belirtili dönemleri ve düzelme sonrası arasında karşılaştıran tek çalışmada, depresyondaki bireylerin plazmalarında sağlıklılara göre daha yüksek 8-OHdG düzeylerinin olduğu, 8 haftalık antidepresan tedavisi sonrası tedaviye yanıt veren bireylerin 8-OHdG düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadığı rapor edilmiştir (Linqvist vd., 2017). Sözü geçen çalışmada hastalık ve düzelme dönemi karşılaştırılan hasta sayısının (s=12) düşüklüğü tip II hata olasılığını akla getirmektedir, bizim çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün (s=30) daha büyük oluşu sonuçtaki farklılığın nedeni olabilir. Stres altındaki farelerde venlafaksin ile düzelme serum ve hipokampal 8-OHdG/kreatinin düzeylerinde düşme gösteren bir hayvan çalışması da bulgumuzu destekler niteliktedir (Abdel-Wahab ve Salama, 2011).

Güncel bir başka araştırmada, yetişkin anksiyete ve/veya depresyon hastalarında 8-OHdG'nin depresyon ve antidepresan kullanımı ile ilişkisi incelenmiş, antidepresan kullananlarda bu belirteç düşük bulunurken, hastalık veya iyilik hali 8-OHdG/kreatinin düzeyleri ile ilişki göstermemiştir (Black vd., 2017). Ancak bu araştırmanın, sosyal anksiyete bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, agorafobi, distimi, major depresif bozukluk gibi bir birinden nörobiyolojik olarak farklı olan ve toplumda yaygın olarak görülen çok sayıda hastalık grubunu bir araya getirmiş ve sağlıklı bireylerle karşılaştırmış olması, sonuçlarının depresif bozukluklar açısından yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Depresyon belirtileri düzelen hastaların izleminde OGG-1 düzeylerinde ortalama 2,9 kat artış saptanmıştır. DNA onarımını hastalık ve düzelme dönemleri arasında karşılaştırmış tek çalışmada, hızlı döngülü bipolar bozukluk hastalarında OGG-1 düzeylerinin depresif dönem ve düzelme sonrası fark göstermediği rapor edilmiştir (Munkholm vd., 2015). Hızlı döngülü bipolar bozukluk, bipolar bozukluğun klinik açıdan kötü prognostik özelliklere sahip bir alt grubudur ve bizim çalışmamızda hızlı döngülülük gösteren bir hasta bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya bipolar ve unipolar depresyon hastaları dahil edilmiştir. Bulgularımız, sosyo-demografik veriler, yaşam biçimleri, algılanan stres düzeyleri, hastalık şiddeti ve özellikleri açısından bipolar ve unipolar depresyon hastalarının benzer özellikte olduğunu göstermektedir (Tablo 2). Hastalık grupları arasında tek farklılık Hipomani Soru Listesi toplam skorları arasında saptanmıştır. Hipomani Soru Listesi hipomanik/manik belirtileri sorgulayan bir ölçüm

aracı olduğu ve bipolar bozukluk tanısı için en az bir hipomanik/manik dönemin olması zorunlu olduğu için bu farklılık doğaldır. Klinik olarak değerlendirildiğinde, unipolar ve bipolar depresyon hastalarının homojen özellik göstermektedir. İki tanı arasında idrar 8-OHdG/kreatinin ve OGG-1 mRNA ekspresyonu düzeyleri arasında bir farklılık saptanmamıştır. 8-OHdG düzeyleri unipolar ve bipolar depresyon hastaları arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Üçlü karşılaştırmalarda, unipolar depresyon hastalarının ortalama 8-OHdG düzeyi sağlıklılarınkine göre yüksek saptanırken, bipolar depresyon hastalarında görünür bir yüksekliğe rağmen anlamlı farklılık saptanamaması, bipolar depresyon grubunun sayıca daha az kişiden oluşmasına bağlı olarak Tip II hata olarak yorumlanabilir. Depresif hastalarda saptamış olduğumuz idrar 8-OHdG/kreatinin yüksekliği, daha önce bipolar depresyon rapor etmiş olduğumuz plazma 8-OHdG/kreatinin yüksekliği ile tutarlılık göstermektedir (Ceylan vd., 2018a).

OGG-1 ekspresyon düzeyleri belirtili dönemde ve düzelme sonrasında unipolar ve bipolar depresyon hastaları arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir. Üç grup karşılaştırmasında, sağlıklı bireyler ve depresyon hastaları arasında iki grup karşılaştırmasında saptanmış farklılığın saptanamaması Tip II hata olarak yorumlanmıştır. Bipolar bozuklukta ötimik dönemde (Ceylan vd., 2018b; Munkholm vd., 2016) ve manik/depresif dönemlerde (Munkholm vd., 2016) OGG-1 ekspresyonu düzeylerinde azalma bildirilmiştir. Bulgularımız, bipolar ve unipolar depresyon hastalarında OGG-1 düzeylerinin azaldığını, belirtilerin iyileşmesiyle OGG-1 düzeylerinin arttığını göstermektedir. OGG-1 düzeylerindeki artış depresyon süresince yüksek seyreden 8-OHdG düzeylerine yanıt olarak ortaya çıkmış bir up-regülasyonu ifade ediyor olabilir.

DNA hasar ve onarım süreçlerini bir arada çalışılması, her iki süreç için en önde gelen belirteçlerin kullanılması, belirteçlerin ölçümünde güvenilir yöntemlerin kullanılmış olması, depresif bireylerin boylamasına izleminin bulunması, yaşam biçimine ilişkin faktörlerin göz önünde tutulması bu araştırmanın güçlü yanlarıdır. Literatürde ek tanısı olmaksızın klinik depresyon tanısı almış hastalarda DNA hasar ve onarım süreçlerini bir arada çalışan bir çalışma bulunmamaktadır. 8-OHdG en yaygın kullanılan DNA hasarı belirteci olup, sistemik DNA hasarının ölçümü için idrar örnekleri ve kromatografik yöntemler önerilmektedir (Black vd., 2015; Poulsen vd., 2014). Araştırmanın izlem aşamasının bulunması yaşam biçimine bağlı karıştırıcı faktörlerin kontrol edilerek belirtilerin ve düzelmenin etkisini değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. DNA hasar ve onarım süreçlerini inceleyen çalışmalarda, yaşam biçimine ilişkili faktörlerin göz önünde tutulması önerilmiştir (Ceylan vd., 2018a). Yaşam ve beslenme biçimlerinin DNA hasarına etkilerini inceleyen araştırmalar, sigara ve/veya alkol kullanımlarının, olumsuz beslenme alışkanlıklarının, ağır koşullarda çalışmanın ve kronik stresin DNA hasarında artışla, günlük hafif egzersizin, sağlıklı beslenmenin DNA hasarında

azalma ile ilişkisini destekler veriler sunmaktadır (Loft vd., 1993; Pilger vd., 2001; Prieme vd., 1998; Mizoue vd., 2007; Kasai vd., 2001, Irie vd., 2005; Tamae vd., 2009; Saito vd., 2013, Blakck vd., 2016). Araştırmanın olgu kontrol aşamasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, beden kitle indeksi düzeltmeleri yapılmıştır. Regresyon analizlerinde

Bulgularımız depresif hastaların beslenme, fiziksel aktivite, kişiler arası ilişkiler gibi yaşam biçimi ile ilgili parametreler açısından sağlıklı bireylerden daha kötü durumda olduğunu göstermektedir. Ancak oksidatif DNA hasarı ve onarımı belirteçleri ile yapılan korelasyon analizlerinde sadece bazal OGG-1 değerleri algılanan stres değerleri ile zayıf bir doğrusal ilişki göstermiştir. Doğrusal regresyon analizlerinde klinik parametrelerden sadece aktif epizodun süresi ile düzelme dönemindeki OGG-1 ekspresyonu kat değişikliği arasında bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu, hasarı kompanse etmek üzere gen ekspresyonunun zaman içinde up-regüle olduğunu düşündürebilir.

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Araştırmamızda bütçe sınırı nedeniyle baz çıkarma onarımında rol alan enzimler arasında 8-OHdG hasarına özgül enzim olan OGG-1 incelenmek üzere seçilmiştir, baz çıkarma yolağındaki diğer genlerin inceleneceği yeni çalışmalar bu konudaki bilgi birikimine katkı sunacaktır. İkinci kısıtlılık araştırmanın hastaların ilaç kullanımlarının etkisini değerlendirecek bir desene sahip olmayışıdır. Psikotrop ilaçların DNA hasar ve onarım süreçlerine etkilerde bulunduğu dönük kanıtlar mevcuttur. Araştırmamızda depresyon hastalarının bazal ölçümleri üzerinden yürüttüğümüz analizde ilaç kullanımları ile bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bizim hasta grubumuzda ilaç kullanmakta olan ve kullanmayan hastalar arasında DNA oksidasyon ve onarım parametreleri açısından bir fark saptanmamıştır. Düzelme dönemini izleyebildiğimiz hasta sayısı bazı alt grup analizlerinde Tip II hata riskini ortaya çıkarmıştır.

Sonuç olarak, depresyon hastalarında sağlıklılarla karşılaştırıldığında daha fazla oksidatif DNA hasarı ve daha düşük DNA onarım geni ekspresyonu saptanmıştır. Bulgularımız depresyonda akut hastalık döneminde sistemik oksidatif hasarın arttığı ve onarım mekanizmasının ise yetersiz olduğu yönünde yorumlanabilir. Depresif bireylerin belirtilerinin düzelmesiyle 8-OHdG düzeylerinin azalması ve OGG-1 ekspresyon düzeylerinin artması, DNA hasar lezyonlarının DNA onarım sistemindeki geri dönüşümlü bozulmaların sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Verilerimiz, DNA hasar/onarım süreçlerinin depresif dönemlerin nörobiyolojisi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. DNA hasarı ve onarımı ile ilgili yeni çalışmalar depresyonun nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

## KAYNAKLAR

- Abdel-Wahab, B.A., Salama, R.H. 2011. "Venlafaxine protects against stress-induced oxidative DNA damage in hippocampus during antidepressant testing in mice." *Pharmacol Biochem Behav*, 100(1), 59-65.
- Akdemir, A., Dönbak Örsel, S., Dağ, İ., Türkçapar, M.H., İşcan, N., Özbay, H.1996. "Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı", *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4(4), 251-259
- Anderson, G., Berk, M., Dean, O., Moylan, S., Maes, M. 2014. "Role of immune-inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways in the etiology of depression: therapeutic implications.", *CNS Drugs*, 28(1):1-10.
- Andreassi, M.G., Foffaa, I., Manfredi, S., Bottoa, N., Cioppac, A., Picano, E. 2009. "Genetic polymorphisms in XRCC1, OGG-1, APE1 and XRCC3 DNA repair genes, ionizing radiation exposure and chromosomal DNA damage in interventional cardiologists." *Mutation Research*, 666, 57–63
- Ayuso-Mateos, J.L. "Global burden of bipolar disorder in the year 2000. World Health Organization Global Program on Evidence for Health Policy (GPE)", Draft 21.06.06.
- Bahar, Z., Beşer, A., Gördes, N., Ersin, F., Kıssal, A. 2008. "Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği II'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi" 12(1):1-13.
- Black, C.N., Bot, M., Scheffer, P.G., Cuijpers, P., Penninx, B.W. 2015. "Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis", *Psychoneuroendocrinology*, 51,164-175.
- Black, C.N., Bot, M., Scheffer, P.G., Cuijpers, P., Penninx, B.W. 2016. "Sociodemographic and lifestyle determinants of plasma oxidative stress markers 8-OHdG and F2 isoprostanes and associations with metabolic syndrome.", *Psychoneuroendocrinology*, 51,164-175.
- Black, C.N., Bot, M., Scheffer, P.G., Cuijpers, P., Penninx, B.W. 2017. "Oxidative stress in major depressive and anxiety disorders, and the association with antidepressant use; results from a large adult cohort." *Psychol Med*, 47(5), 936-948.
- Boiteux, S., Radicella, J.P. 2000. "The human OGG-1 gene: structure, functions and its implication in the process of carcinogenesis" *Arch Biochem Biophys*, 177, 1-8
- Ceylan, D., Scola, G., Tunca, Z., Isaac-Trepainer, C., Can, G., Andreazza, A.C., Young, L.T., Özerdem, A. 2018a. "Redox modulations to DNA in Bipolar Disorder: The effects of sex and illness episodes." *Psychiatry Res*, 261, 589-596.
- Ceylan, D., Tuna, G., Kırkalı, G., Dizdaroglu, M., Tunca, Z., Can, G.S., Arat, H.E., Özerdem, A 2018b. "Base excision repair and oxidative DNA damage in patients with bipolar disorder." *DNA Repair*, 65, 64-72.



Chan, A., Rogers, E., Shea, T.B. 2009. "Dietary deficiency in folate and vitamin E under conditions of oxidative stress increases phospho-tau levels: Potentiation by ApoE4 and alleviation by S-adenosylmethionine", *Journal of Alzheimer Disorder*, 17(3): 483-487.

Czarny, P., Kwiatkowski, D., Kacperska, D., Kawczyńska, D., Talarowska, M., Orzechowska, A., Bielecka-Kowalska, A., Szemraj, J., Gałeczki, P., Śliwiński, T. 2015. "Elevated level of DNA damage and impaired repair of oxidative DNA damage in patients with recurrent depressive disorder." *Med Sci Monit*, 21, 412-418.

Dizdaroglu, M. 2012. "Oxidatively induced DNA damage: Mechanisms, repair and disease." *Cancer Letters*, 327: 26-47.

Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M., Rodriguez, H. 2002. "Free radical induced damage to DNA: Mechanisms and measurement." *Free Radic Biol Med*, 32(11), 1102-1115.

Eskin, M., Harlak, H., Demirkıran, F., Dereboy, Ç. 2013. "Algılanan stres ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: Güvenirlilik ve geçerlik analizi", *Yeni Sempozyum Dergisi*, 51(3), 132-140.

First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Gibbon, W, Janet B.W. 2002. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition*. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.

Goldstein, M.M. 2006. "Depression-An independent risk factor for cardiovascular disease.", 19(9), 44-46.

Halliwell, B. 2007. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Fourth ed: Oxford University Press, 79 (100), 440-613.

Hamilton, M. 1960. "A rating scale for depression", *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.

Hoeijmakers J. 2001 Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*, 441, 366-374.

Irie, M., Asami, S., Nagata, S., Ikeda, M., Miyata, M., Kasai, H. 2001. "Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes." *Jpn J Cancer Res*, 92(3), 367-376.

Irie M, Asami S, Nagata S, Miyata M, Kasai H.2002. "Psychological mediation of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in peripheral blood leukocytes of non-smoking and non-drinking workers.", *Psychother Psychosom*, 71(2), 90-96.

Irie, M., Asami, S., Ikeda, M., Kasai, H. 2003. "Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 311(4),1014-1018.

Irie, M., Tamae, K., Iwamoto-Tanaka, N., Kasai, H. 2005. "Occupational and lifestyle factors and urinary 8-hydroxydeoxyguanosine." *Cancer Science*. 96(9), 600–606.

Jaruga, P., Xiao, Y., Nelson, B.C., Dizdaroglu, M. 2009. "Measurement of (5'R)- and (5'S)-8,5'-cyclo-2'-deoxyadenosines in DNA in vivo by liquid chromatography/isotope-dilution tandem mass spectrometry", *Biochemistry Biophysics Research Community*, 386(4), 656-660.

Joergensen, A., Broedbaek, K., Weimann, A., Semba, R.D., Ferrucci, L., Joergensen, M.B., Poulsen, H.E. 2011. "Association between urinary excretion of cortisol and markers of oxidatively damaged DNA and RNA in humans." *PLoS One*. 6(6):e20795

Jorgensen, A., Krogh, J., Miskowiak, K., Bolwig, T.G., Kessing, L.V., Fink-Jensen, A., Nordentoft, M., Henriksen, T., Weimann, A., Poulsen, H.E., Jorgensen, M.B. 2013. "Systemic oxidatively generated DNA/RNA damage in clinical depression, associations to symptom severity and response to electroconvulsive therapy." *Journal of Affective Disorders*, 149, 355-362.

Karadağ, F., Oral, E.T., Yalçın Aran, F., Erten, E. 2001. "Young mani derecelendirme ölçeğinin Türkiye'de geçerlik ve güvenilirliği", *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13, 107-114.

Karamustafalıoğlu, K.O. 2010. "Depresyon Tedavisinde Tedaviye Yanıt, Remisyon Nedir? Nasıl Ölçülür?", *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 20 (1), 51-53.

Kasai, H., Iwamoto-Tanaka, N., Miyamoto, T., Kawanami, K., Kawanami, S., Kido, R., Ikeda, M. 2001. "Life style and urinary 8-hydroxydeoxyguanosine, a marker of oxidative DNA damage: effects of exercise, working conditions, meat intake, body mass index, and smoking", *Journal of Cancer Research*, 92(1), 9–15.

Kubista, M., Andrade, J.M., Bengtsson, M., Forootan, A., Jonák, J., Lind, K., Sindelka, R., Sjöback, R., Sjögreen, B., Strömbom, L., Ståhlberg, A., Zoric, N. 2006. "The real-time polymerase chain reaction", *Molecular Aspects Medicine*, 27, 95-125.

Loft, S., Fischer-Nielsen, A., Jeding, I.B., Vistisen, K., Poulsen, H.E. 1993. "8-Hydroxydeoxyguanosine as a urinary biomarker of oxidative DNA damage." *Journal of Toxicology Environmental Health*. 40(2–3), 391–404.

Lopresti, A.L., Maker, G.L., Hood, S.D., Drummond, P.D. 2014. "A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers". *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48,102-11.

Luca M, Luca A, Calandra C. 2013. "Accelerated aging in major depression: The role of nitro-oxidative stress", *Oxidative Medicine Cell Longevidece*, 2013, 230797.

Mizoue, T., Tokunaga, S., Kasai, H., Kawai, K., Sato, M., Kubo, T. 2007. "Body mass index and oxidative DNA damage: a longitudinal study" *Cancer Science*. 98(8), 1254–1258.

Munkholm, K., Peijs, L., Vinberg, M., Kessing, L.V. 2015. "A composite peripheral blood gene expression measure as a potential diagnostic biomarker in bipolar disorder." *Translational Psychiatry*, 5,e614.

- Munkholm, K., Poulsen, H.E., Kessing, L.V., Vinberg, M. 2015. "Elevated levels of urinary markers of oxidatively generated DNA and RNA damage in bipolar disorder. "Bipolar Disorders, 17(3):257-268.
- Murray, C.J., Lopez, A.D. 1997. "The utility of DALYs for public health policy and research: A reply", Bulletin World Health Organization, 75(4), 377-381.
- Nishioka, N., Arnold, S.E. 2004. "Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia", American Journal of Geriatric Psychiatry, 12(2), 167-175.
- Özerdem, A. 2013. İki Uçlu Bozukluklar. 141-173. Editör: Yemez, B. Tunca, Z. Yetişkin psikiyatri. (birinci basım). İzmir: Rotatıp.
- Palta, P., Samuel, L.J., Miller, E.R. , Szanton, S.L. 2014. "Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies", Psychosomatic Medicine, 76(1), 12-19.
- Pilger, A., Germadnik, D., Riedel, K., Meger-Kossien, I., Scherer, G., Rüdiger, H.W. 2001. "Longitudinal study of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine excretion in healthy adults" Free Radical Research, 35(3), 273–280.
- Priemé, H., Loft, S., Klarlund, M., Grønbaek, K., Tønnesen, P., Poulsen, H.E. 1998. "Effect of smoking cessation on oxidative DNA modification estimated by 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine excretion", Carcinogenesis, 19(2), 347–351.
- Sağlık Bakanlığı. Editörler: Ünüvar, N., Mollahaliloğlu, S., Yardım, N. (2006). Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi, Hastalık Yüğü Çalışması. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Merkezi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi (1. basım). Ankara: Sağlık Bakanlığı.
- [http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye\\_hastalik\\_yuku\\_calismasi.pdf](http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye_hastalik_yuku_calismasi.pdf) (02.03.2016)
- Saito, K., Aoki, H., Fujiwara, N., Goto, M., Tomiyama, C., Iwasa, Y. 2013. "Association of urinary 8-OHdG with lifestyle and body composition in elderly natural disaster victims living in emergency temporary housing", Environmental Health Preventive Medicine, 18(1), 72-77.
- Takao, M., Aburatami, H., Kobayashi, K., Yasui A. 1998. "Mitochondrial targeting of human DNA glycosylases for repair of oxidative DNA damage" Nucl. Acids Res, 26, 2917-2922
- Tamae, K., Kawai, K., Yamasaki, S., Kawanami, K., Ikeda, M., Takahashi, K., Miyamoto, T., Kato, N., Kasai, H. 2009. "Effect of age, smoking and other lifestyle factors on urinary 7-methylguanine and 8-hydroxydeoxyguanosine", Cancer Science, 100(4), 715–721.
- Teyssier, J.R., Chauvet-Gelinier, J.C., Ragot, S., Bonin, B., 2017. "Up-regulation of leucocytes genes implicated in telomere dysfunction and cellular senescence correlates with depression and anxiety severity scores", PLoS One. 2012; 7(11):e49677.
- Tunca, Z. 2013. Depresif bozukluklar. Yetişkin psikiyatri. (1. Basım). Ed. Yemez B, Tunca Z. İzmir: Rotatıp. 2013: 109-135.

- Vahip, S., Aydemir, Ö., Akkaya, C., Altınbaş, K., Kora, K., Dikici, D., Akdeniz, F., Kalaycı, F., Oral, T., Vahip, I., Alkan, M., Angst, J. 2016. "Hipomani soru listesi-32-yenilenmiş sürümün Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması", *Türk Psikiyatri Dergisi*, 27(baskıda).
- Walker, S.N., Sechrist, K.R., Pender, N.J. 1987. "The Health-Promoting Lifestyle Profile: development and psychometric characteristics", *Nursing Research*, 36(2), 76-81
- Wei, Y.C., Zhou, F.L., He, D.L., Bai, J.R., Ding, H., Wang, X.Y., Nan, K.J. 2009. "Oxidative stress in depressive patients with gastric adenocarcinoma", *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12, 1089-1096.
- Wu, L.L., Chiou, C.C., Chang, P.Y., Wu, J.T. 2004. "Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics." *Clinical Chimica Acta*, 339(1-2):1-9. Review.
- Yi, S., Nanri, A., Matsushita, Y., Kasai, H., Kawai, K., Mizoue, T. 2012. "Depressive symptoms and oxidative DNA damage in Japanese municipal employees." *Psychiatry Research*, 200(2-3):318-22.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A. 1978. "A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity", *British Journal of Psychiatry*, 133, 429-435.
- Zhou, F., Zhang, W., Wei, Y., Zhou, D., Su, Z., Meng, X., Hui, L., Tian, W. 2007. "The changes of oxidative stress and human 8-hydroxyguanine glycosylase 1 gene expression in depressive patients with acute leukemia", *Leukemia Research*, 31, 387-393.

**TÜBİTAK**  
**PROJE ÖZET BİLGİ FORMU**

Proje Yürütücüsü:	Dr. Öğr. Üyesi DENİZ CEYLAN TUFAN ÖZALP
Proje No:	216S778
Proje Başlığı:	Depresyonda Dna Hasarının Ve Onarımının Belirtili Dönem Ve Düzeltme İle İlişkisi
Proje Türü:	3001 - Başlangıç AR-GE
Proje Süresi:	12
Araştırmacılar:	GÜL HÜRAY İŞLEKEL, GAMZE TUNA, AYŞEGÜL ÖZERDEM
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	İZMİR EKONOMİ Ü.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	15/12/2017 - 15/12/2018
Onaylanan Bütçe:	93496.0
Harcanan Bütçe:	81078.22
Öz:	<p>Giriş: Depresyonda tıbbi eşanlılık, bilişsel bozukluklar ve mortalite riskinde artış görülmesi, DNA hasarı/onarımı mekanizmalarının depresyonun etyopatogenezinde merkezi bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (Luca vd., 2013). Bu çalışmada DNA hasarı/onarımı ile depresif belirtiler, depresif belirtilerin şiddeti ve belirtilerin düzelmesi arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Depresif hastalarda, sağlıklılardakilerle karşılaştırıldığında, yüksek idrar 8-OHdG düzeyleri, OGG-1 gen ekspresyonu düzeylerinde değişiklikler ve depresif hastaların belirtilerinin düzelmesiyle DNA hasarı/onarımı belirteçlerinde değişiklikler saptanacağı varsayılmıştır.</p> <p>Yöntemler: Araştırmaya 33 unipolar depresyon, 24 bipolar depresyon tanılı hasta ve 61 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. İlk görüşmede tanısız görüşmeler ve klinik ölçümler yapılmış, katılımcıların kan ve idrar örnekleri alınmıştır. Hastaların klinik ve laboratuvar ölçümleri araştırmaya dahil edildikten 8 hafta sonra tekrar edilmiş, 8. haftadaki klinik ölçümlerde düzeltme saptanmayan hastaların son ölçümleri 12. haftada tekrarlanmıştır. Düzeltme 17 maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği toplam puanının 7'den az olması ile tanımlanmıştır. Katılımcılardan elde edilecek idrar örneklerinde hasarlı DNA nükleozidleri sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) kullanılarak ölçülmüştür. İdrar 8-OHdG düzeyleri, idrar kreatinin düzeylerine göre düzeltilmiştir. Kan örneklerinden elde edilen cDNA örneklerinden gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (GZ-PZR) ile OGG1 mRNA ekspresyon düzeyleri belirlenmiştir.</p> <p>Bulgular: Depresyon hastalarının idrar 8-OHdG düzeyleri sağlıklı bireylerinkine göre yüksek (<math>p=0,008</math>), OGG-1 ekspresyon düzeylerinin sağlıklı bireylere göre düşük olarak saptanmıştır (<math>p=0,024</math>). Depresif bireylerin belirtilerinin düzelmesiyle 8-OHdG düzeyleri azalmış (<math>p=0,001</math>), OGG-1 ekspresyon düzeyleri 2,95 kat artmış (<math>p= 0,046</math>) olarak saptanmıştır.</p> <p>Sonuç: Araştırmanın sonuçları depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla oksidatif DNA hasarı olduğunu; DNA hasar lezyonlarının DNA onarım sistemindeki geri dönüşümlü bozulmaların sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Verilerimiz, DNA hasar/onarım süreçlerinin depresif dönemlerin nörobiyolojisi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. DNA hasarı ve onarımı ile ilgili yeni çalışmalar depresyonun nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.</p>
Anahtar Kelimeler:	Depresyon, oksidatif stres, DNA hasarı, DNA onarımı, 8-OHdG, OGG-1
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır