

# Şizofrenik Bozukluğu Olan Hastalarda Serbest Radikal Metabolizması ve Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemi Elemanlarının İncelenmesi

Dr. Dilek Derin, Dr. Ayla Yazıcı<sup>1</sup>, Dr. Şahap Erkoç<sup>1</sup>

## ÖZET:

RADİKAL METABOLİZMASI VE NONENZİMATİK ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ ELEMANLARININ İNCELENMESİ

**Amaç:** Bu çalışmada şizofrenik bozukluğu olan hastalarda, sağlıklı kontrollere göre serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemi elemanlarında değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları hastanesinde yatarak tedavi görmekte olan, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konmuş ve en az iki yıllık hastalık öyküsü olan 48 hastanın, serum malondialdehit (MDA), serum C ve E vitamini ve eritrosit glutatyon (GSH) düzeyleri 26 sağlıklı kontrolün düzeyleriyle karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda, sağlıklı kontrollere göre serbest radikallerin neden olduğu nörotoksik hasarın bir göstergesi olarak lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA(malondialdehit) düzeyi daha yüksek, serum C vitamini, serum E vitamini ve eritrosit GSH düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. **Sonuç:** İncelenen her dört parametrede de şizofrenik bozukluğu olan hastalar grubu ve normal kontrol grubu arasında saptanan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç şizofreninin fizyopatolojisinde nörotoksik serbest radikal hasarının rolü olduğu savını desteklemektedir.

**Anahtar sözcükler:** serbest radikaller, antioksidanlar, şizofreni

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:174-182

## ABSTRACT:

THE INVESTIGATION OF FREE RADICAL METABOLISM AND ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEMS ELEMENTS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIC DISORDER

**Object:** We aimed to show changes in free radical metabolism and antioxidant defense systems elements in patients with schizophrenic disorder according to normal persons. **Method:** There were 48 patients who were diagnosed as schizophrenia according to DSM-IV for 2 years. We measured serum MDA(malondialdehyde), serum C and E vitamins and red blood cell GSH(glutathione) of patients and compared with 26 healthy persons. **Results:** Neurotoxic deformation caused by free radicals is shown by measuring lipid peroxidation's last product MDA level in the serum. These MDA levels were found higher where as serum vitamin C, serum vitamin E and red blood cell GSH level were found lower in patients with schizophrenic disorder. **Conclusions:** Differences between patients and normal persons according to these 4 parameters were found statistically significant. As a result, we can say that neurotoxic free radicals defects has an important role in schizophrenia physiopathology.

**Key words:** free radicals, antioxidants, schizophrenia

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:174-182

## GİRİŞ

Son yıllarda tıp literatüründe sıkça adı geçen ve yaptığı doku harabiyeti nedeniyle pek çok hastalığın patolojisinde rolü olduğu iddia edilen kavramlardan biri de serbest radikaller ve/veya antioksidan savunma sistemindeki bozukluktur. Serbest radikallerin organizma için fagositoz gibi yararlı işlevleri de olmakla birlikte, aşırı miktarda bulunmaları başta lipidler ve glikoproteinler olmak üzere hücresel yapılar üzerine toksik etki yapmaktadır(1,2,3,4,5,6).

Merkezi sinir sisteminin travmatik, vasküler ve dejeneratif hastalıklarında; antioksidan savunma sis-

temindeki değişiklikleri araştırarak çok sayıda çalışma yapılmıştır. Son yıllarda serbest radikal metabolizmasında bozukluğun veya antioksidan savunma sistemindeki yetersizliğin, şizofreninin patolojisi, kliniği ve seyrinde de önemli rolleri olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan değişik araştırmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalarda şizofren hastalarda normallere göre serbest radikal metabolizmasında artış, antioksidan savunma sisteminin çeşitli elemanlarında düşüş olduğu, bazı çalışmalarda ise herhangi bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Bu durumun hastalığın türdeş olmayışı ile ilişkili olduğu düşünülebilir (2,7,8,9,10,11).

<sup>1</sup>Bakırköy Ruh Dağılığı ve Hastalıkları Hastanesi

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Ayla Yazıcı, Karacaoğlu sok. No:22/1, Kartaltepe/Bakırköy/ İstanbul  
Tlf; GSM; +90 (532) 608 41 71, iř; +90 (212) 543 65 65/148 e-mail:ayyaz@superonline.com

Kabul tarihi: 01.08.2001

Serbest radikallerin taranması; Serbest radikallerin ileri derecede reaktif olmaları nedeniyle, normal koşullarda ömürlerinin kısa olması ve düşük yoğunlukta bulunmaları yüzünden tespit edilmeleri oldukça güçtür (12). Genellikle biyolojik serbest radikal reaksiyonları, lipid peroksidasyon ürünlerinin -özellikle malondialdehid- belirlenmesiyle incelenir. Ayrıca koruyucu antioksidan savunma sistemi elemanlarının incelenmesi serbest radikaller ve oluşturdukları doku harabiyeti hakkında fikir vericidir.

Antioksidan savunma sistemi; serbest radikaller normal metabolizma sürecinde de oluştuğundan tüm aerobik hücreler bunların yıpratıcı etkilerinden koruyacak mekanizmalara sahiptir. Hücreler serbest oksijen radikallerini ve bunların metabolitlerini ortadan kaldıracak enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan ve serbest radikal toplayıcı sistemlerle donatılmıştır. SOD (süperoksit dismutaz) süperoksit radikalının  $H_2O_2$ 'e dönüşümünü sağlar. SOD çeşitli biçimlerde bulunur. Mangan içeren şekli mitokondriyal matrikste, çinko ve bakır içeren şekli sitoplazmada bulunur. Peroksidazlar ve katalaz  $H_2O_2$ 'in su ve oksijene indirgenmesini sağlar(3,4,5,6).

Glutasyon, selenyum ve A, C, E vitaminleri de antioksidan etkilidirler. Serbest oksijen radikallerini nötralize eden en güçlü antioksidan olan E vitamini membran fosfolipidlerinin ve doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna engel olur. Lipid membranların stabilitesini artırır. E vitamininin hücre zarında özellikle serbest radikal oluşturan enzimlere yakın bölgelerde bulunduğu düşünülmektedir (13,14,9). A ve C vitamininin de antioksidan etkileri vardır. Ancak bu etkilerin E vitamininde olduğu kadar güçlü olmadığı belirtilmektedir.

Diyetle alınan diğer bir antioksidan da selenyumdur. Selenyum, glutasyon peroksidaz enziminin oluşumu için gereklidir.

## HASTALIKLARIN OLUŞUMUNDA SERBEST RADİKALLERİN ROLÜ

Serbest radikal reaksiyonları vücutta ilerleyici, istenmeyen bir takım değişiklikler yaratır. Bu değişiklikler normal yaşlanma süreci ile az veya çok tüm insanlarda benzerdir. Bu ortak süreç, genetik ve çevresel etmenlerin üzerine eklenmesiyle kişiden kişiye farklılıklar gösterebilir ve zamanla giderek daha farkedilebilir hale gelerek, bazı insanlarda hastalıkların oluşumuna yol açabilir.

## SERBEST RADİKALLER VE NÖROPSİKİYATRİK HASTALIKLAR

Beyin; oksijen tüketiminin fazla olması, kolaylıkla peroksitlenebilen fosfolipidlerin yüksek oranda bulunması ve nöronların yenilenememesi gibi sebeplerle serbest radikal hasarına özellikle duyarlıdır. Ayrıca beyinde çok miktarda demir bulunurken, antioksidanlar miktarda daha azdır. Beyinde en fazla bazal ganglionların serbest radikal hasarına maruz kaldığı bildirilmiştir. Çünkü bu bölgelerde katekolamin miktarı fazladır (2,7,8,9,11). Katekolamin metabolizması, vücutta serbest radikal üreten başlıca kaynaklardan biridir. Artmış katekolamin metabolizması ile birlikte olan durumlarda serbest radikal hasarının fazla olduğu belirtilmektedir(7-12).

1960'ların sonlarında hidrojen peroksidazın, katekolamin metabolizması ile ilişkili olan MAO'nun katalize ettiği tepkimelerde üretildiği gösterilmiştir. Bir dizi deneyde Cohen ve arkadaşları, serbest radikallerin 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ve 6-aminodopamin (6-ADA) toksisitesinde önemli bir faktör olduğunu göstermişlerdir. Bu bileşiklerin toksik etkilerinin serbest radikal temizleyicileri tarafından engellendiği bildirilmiştir. Bu bulgular, Graham ve arkadaşlarının, çeşitli katekolaminlerin sitotoksitelerinin kendi otooksidasyon oranları ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermeleriyle desteklenmiştir (6-OHDA>dopamin>norepinefrin>epinefrin )(9). İlk çalışma verileri, serbest radikallerle nörolojik ve nöropsikiyatrik bozukluklar arasında ilişkiler ortaya koymasına rağmen, bozuklukların çeşiti ve boyutları halen açıklık kazanmamıştır. Çalışmalarda serbest radikallerin yaşlanma, Parkinson Hastalığı, Alzheimer Hastalığı, epilepsi, şizofreni ve geç diskinezi rolleri üzerinde durulmaktadır. Geç diskinezi de uzun süreli nöroleptik kullanımının dopamin döngüsünü ve salınımını arttırdığı ve dopaminin katabolizmasının nörotoksik serbest radikal oluşumuna neden olduğu belirtilmektedir. Bu sebeple geç diskinezinin tedavisinde bir antioksidan olan E vitamininin etkinliğini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak çalışmalarda ortak bir sonuç elde edilememiştir (8,9). Serbest radikallerin şizofreni patofizyolojisinde de rolü olabileceği iddia edilmektedir. Bazı hastaların, hastalığın sonunda şizofrenik yıkım da denilen tortu döneme girmesinin, dopamin metabolizması sonucu oluşan nörotoksik serbest radikallerin yol açtığı hasara bağlı olduğu savı ileri sürülmektedir (9).

Fosfolipidler; şizofrenide membran fosfolipidleri ile ilgili çalışmaların çoğu eritrosit, trombosit ve len-

fosit gibi periferik hücrelerde yapılmıştır. Şizofrenide hem beyinin hem de kanın şekilli elemanlarında fosfolipid metabolizmasının bozuk olduğuna dair veriler artmaktadır. Bu araştırmalarda bazı şizofren hastalarda fosfotidilkolin'in azalmış olduğu gösterilmiştir. Fosfotidilserin'de artış, fosfotidiletanolamin'de hafif bir düşüş olduğu da bildirilmiştir; ancak bu sonuçlar yinelenememiştir. Gattaz ve arkadaşları fosfolipid metabolizmasının anahtar enzimi olan fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)'nin şizofrenlerde normal kontrollere göre artmış olduğunu ve nöroleptik tedavisi ile düşüş kaydettiğini saptamışlardır. Fakat bir yıl sonra yapılan tekrar çalışmasında şizofrenlerle normaller arasında PLA<sub>2</sub> düzeyinde bir farklılık bulunamamıştır.

Fosfor 31 manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi ile in vivo yapılan bir çalışmada, hiç tedavi görmemiş şizofrenlerde prefrontal bölgede, hücre membranı sentezi ve yıkımı ile sırasıyla ilgili olan fosfomonoesterlerde azalma, fosfodiesterlerde artma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu normal yaşlanma sürecinde gözlenen değişikliklerin aynısıdır. Bu açıdan şizofreninin, muhtemelen sadece belli nöral sistemleri içeren, beyin erken yaşlanmasının bir türü olduğunun kabul edilebileceği belirtilmiştir(9).

## SERBEST RADİKALLERİN ŞİZOFRENİ İLE İLİŞKİSİ

Serbest radikallerin şizofreni patofizyolojisinde rolü olduğu iddiası ilk defa 1954 yılında ortaya atılmıştır (10). Bu varsayım nörotoksik serbest radikallerin katekolamin metabolizması sırasında üretildiği ve nörodejeneratif değişikliklere yol açtığı temeline dayanmaktadır. Bilindiği gibi şizofreni etyopatogenezinde en fazla kabul gören kuram, şizofrenlerin beyinlerinde dopamin dengesinde değişiklikler olduğudur. Bu kuram sadece akut şizofrenik belirtileri açıklamakla kalmaz, dopamin metabolizmasının nörotoksik son ürünleri dikkate alındığında bu hastaların beyinlerinde nöropatolojik değişikliklerin varlığını da öngörür(9).

Cadet 1988 yılında, katekolamin metabolizması sırasında oluşan zararlı serbest radikallerin dopaminerjik sinir uçlarında normal olmayan sinir iletimine neden olduğu fikrini ileri sürdü(2). Önceleri çok fazla çıkarsamacı bulunan bu düşünce bazı şizofrenlerde plazma PLA<sub>2</sub>'nin yükseldiğinin ortaya konması ile destek buldu. PLA<sub>2</sub> hücre zarı fosfolipidlerinden araşidonik asitin salınımını başlatır. Araşidonik asitin siklooksijenaz ve lipooksijenaz ile metabolizması serbest radikal oluşumuna ve peroksidasyona yol açar.

Cadet ve arkadaşları deney hayvanları ile yaptıkları bir çalışmada, sıçanların substantia nigra bölgesine PLA<sub>2</sub> verdiklerinde; nörotoksik 6-hidroksidopamin verildiğinde oluşana benzer şekilde dönme davranışı olduğunu gözlediler. Kronik nöroleptik kullanımının şizofrenlerde görülen artmış plazma PLA<sub>2</sub> düzeylerini düşürdüğü de bildirilmiştir(13). Bu veriler artmış dopamin metabolizmasının serbest radikal oluşumunda önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Şizofrenide lipid peroksidasyonu ile ilgili çalışmalarda, şizofrenlerde normallere göre malondialdehit (MDA)'in (lipid peroksidasyonu son ürünü) artmış olduğu bulunmuştur. 1996'da Madrid'de yapılan 10. Dünya Psikiyatri Kongresi'nde sunulan, şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve mizaç bozukluğu hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, şizofreni ve şizofrenik belirtilerin baskın olduğu şizoaffektif olgularda MDA düzeyi diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. E vitamini şizofrenlerde düşük diğerlerinde normal bulunurken, C vitaminin şizofrenlerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunma sistemindeki değişikliklerin, hastaların tanılarından ziyade özgül belirtilerle ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır(5).

Geç diskinezisi olan ve olmayan şizofrenlerin karşılaştırıldıkları kontrollü çalışmalarda, normallere göre lipid peroksit düzeyinin yüksek ve E vitamini düzeyinin daha düşük olduğu, geç diskinezi ile ise bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir(10,14,15). Bu sonuçlar geç diskinezinin, serbest radikallerin yaptığı nöron hasarı ile oluştuğu varsayımını desteklemeyen, şizofrenide artmış serbest radikal aktivitesini göstermektedir.

Bu bilgiler ışığında şizofrenide serbest radikal metabolizması ve antioksidan savunma sistemindeki değişikliklerin önemli olabileceği düşüncesi ağırlık kazanmaktadır.

## YÖNTEM

Bu çalışmada araştırmaya alınan 48 erkek hasta Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi servislerinde yatan hastalar arasından seçilmiştir. Kontrol grubunu ise 26 sağlıklı erkekten oluşan gönüllüler oluşturmuştur.

## Seçim ölçütleri

a. Hasta grubu için kabul ölçütleri; İki psikiyatrist tarafından değerlendirilip, DSM-IV (16) tanı ölçütleri-

ne göre şizofreni tanısı konmuş ve en az iki yıllık hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

b. Kontrol grubu için kabul ölçütleri; Geçmişte ve halen hiçbir psikiyatrik tanısı bulunmayan ve aşağıda belirtilen dışlama ölçütlerini taşımayan sağlıklı bireyler kontrol grubuna alınmıştır. Sigara kullanımı serbest radikal düzeyini arttırdığından ve hastaların hepsinin sigara içtiği gözönüne alınarak, sigaranın sonuçlar üzerine etkilerini tespit edebilmek amacı ile kontrol grubu sigara içenler (14 kişi) ve içmeyenler (12 kişi) olarak iki gruba ayrılmıştır.

c. Dışlama ölçütleri; Alkol ve madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı olanlar, ciddi bir dahili ve nörolojik hastalığı bulunanlar, halen enfeksiyonu olanlar, kemoterapi ve radyoterapi görenler, antioksidan tedavi uygulananlar (E vitamini, C vitamini), ağır beslenme bozukluğu olanlar, nöroleptik tedaviye bağlı geç diskinezi gelişmiş olanlar (hasta grubu için)

#### Değerlendirme

a. Psikiyatrik görüşme; Araştırmaya alınan tüm hastalar DSM-III-R tanı ölçütleri temel alınarak yapılandırılmış klinik görüşme formu SCID-IP (yatan hasta) kullanılarak görüşülmüştür.

b. Uygulanan ölçekler; Chouinard'ın Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeğinden (EBDÖ), hastaların seçiminde geç diskineziyi dışlayabilmek amacıyla yararlanılmıştır.

Her ölçek iki hekim tarafından uygulanmış olup, uygulayıcılar arası güvenilirlik çalışması yapılmış ve güvenilirlik açısından yeterli bulunmuştur. (NBDÖ ve PBDÖ'nün alt gruplarının Spearman Rho katsayıları; Duygulanımsal küntleşme: 0.895, Aloji:0.854, Apati: 0.764, Anhedoni: 0.864, Dikkat eksikliği: 0.761, Varsanı: 0.972, Garip davranış: 0.864, Pozitif formal dü-

şünce bozukluğu: 0.791; Chouinard EPS ölçeğinin Spearman Rho katsayıları, soru formu: 0.970, Parkinsonizm: 0.961, Distoni: 0.883, Diskinezi: 0.960)

c. Fizik ve Nörolojik muayene; Araştırmaya alınan her hasta için uygulanmıştır.

d. Laboratuvar tetkikler; Hastaların ve kontrollerin karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve hemogramları değerlendirilip bir patoloji tespit edilenler çalışma dışı bırakılmıştır.

#### Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışma için hasta ve kontrol grubundan heparinle ıslatılmış tüplere 10 cc venöz kan örnekleri alınmıştır.

GSH (Redükte glutatyon) tayini, DTNB reaktif kullanılarak Beutler yöntemi ile; C vitamini tayini 2,4 dihidrofenil hidrazin kullanılarak Sauberlich yöntemi ile; E vitamini tayini 2,4,6 tripiridil trozin kullanılarak Hashim'in yöntemi; MDA (Malondialdehit) tayini TBA (tiobarbitirik asit) kullanılarak Okhawa ve Yagi'nin modifiye yöntemi ile yapılmıştır. Tüm parametreler spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Yöntemler: İstatistik hesaplar "SPSS for WINDOWS 6.1" istatistik paket programı ile yapılmıştır. Çalışmada "student t" testi ve "Mann-Whitney U" testi kullanılmıştır.

#### BULGULAR

Araştırmaya, seçim ölçütlerini karşılayan 48 şizofren hasta ve 26 sağlıklı kontrol alındı. Olguların hepsi erkekti.

Çalışmadan elde edilen bulgular aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

**Tablo 1. Şizofrenlerin ve kontrol grubunun yaş dağılımının karşılaştırılması.**

|          | n  | ortalama | SD     | t    | p          |
|----------|----|----------|--------|------|------------|
| şizofren | 48 | 41.2500  | 11.232 | 1.16 | 0.251(a.d) |
| kontrol  | 26 | 38.3070  | 8.785  |      |            |

a.d = anlamlı değil (p > 0.05)

**Tablo 2. Şizofren hasta grubu ve normal kontrol grubunun serum MDA düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

|          | n  | ortalama | SD    | t    | p         |
|----------|----|----------|-------|------|-----------|
| şizofren | 48 | 2.2963   | 0.483 | 3.18 | 0.002 *** |
| kontrol  | 26 | 2.0204   | 0.265 |      |           |

\*\*\* = p < 0.01

Hasta grubu ve kontrol grubunun yaş dağılımı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (student-t testi).

**Tablo 3. Şizofren hasta grubu ve normal kontrol grubunun eritrosit GSH düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

|          | n  | ortalama | SD     | t    | p       |
|----------|----|----------|--------|------|---------|
| şizofren | 48 | 67.4388  | 14.652 | 2.36 | 0.021** |
| kontrol  | 26 | 74.7742  | 7.990  |      |         |

\*\* = p< 0.05

**Tablo 4. Şizofren hasta grubu ve normal kontrol grubunun serum E vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

|          | n  | ortalama | SD    | t      | p       |
|----------|----|----------|-------|--------|---------|
| şizofren | 48 | 1.0896   | 0.365 | - 2.43 | 0.018** |
| kontrol  | 26 | 1.2777   | 0.204 |        |         |

\*\* = p< 0.05

**Tablo 5. Şizofren hasta grubu ile normal kontrol grubunun serum C vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

|          | n  | ortalama | SD    | t      | p        |
|----------|----|----------|-------|--------|----------|
| şizofren | 48 | 0.4702   | 0.114 | - 7.92 | 0.000*** |
| kontrol  | 26 | 0.6819   | 0.102 |        |          |

\*\*\* = p< 0.01

Hasta grubunda kontrollere göre serum MDA düzeyi ortalamasının daha yüksek; serum E vitamini, serum C vitamini ve eritrosit GSH düzeyi ortalamasının daha düşük olduğu görüldü. İki grup arasında saptanan bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (student-t testi).

**Tablo 6. Hastaların kullandıkları ilaç türüne (tipik nl/atipik nl) göre MDA düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

| ilaç türü | n  | ortalama | SD    | U     | p            |
|-----------|----|----------|-------|-------|--------------|
| tipik nl  | 37 | 2.3459   | 0.491 | 138.0 | 0.1079 (a.d) |
| atipik nl | 11 | 2.1291   | 0.430 |       |              |

a.d = anlamlı değil ( p> 0.05 )

**Tablo 7. Hastaların kullandıkları ilaç türüne (tipik nl/atipik nl) göre eritrosit GSH düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

| ilaç türü | n  | ortalama | SD     | U     | p            |
|-----------|----|----------|--------|-------|--------------|
| tipik nl  | 37 | 65.4037  | 13.969 | 137.0 | 0.1028 (a.d) |
| atipik nl | 11 | 74.2836  | 15.478 |       |              |

a.d. = anlamlı değil ( p> 0.05 )

**Tablo 8. Hastaların kullandıkları ilaç türüne (tipik nl/atipik nl) göre serum E vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

| ilaç türü | n  | ortalama | SD    | U     | p            |
|-----------|----|----------|-------|-------|--------------|
| tipik nl  | 37 | 1.0627   | 0.358 | 160.0 | 0.2858 (a.d) |
| atipik nl | 11 | 1.1800   | 0.389 |       |              |

a.d = anlamlı değil ( p> 0.05 )

**Tablo 9. Hastaların kullandıkları ilaç türüne (tipik nl/atipik nl) göre serum C vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

| İlaç türü | n  | ortalama | SD    | U     | p            |
|-----------|----|----------|-------|-------|--------------|
| tipik nl  | 37 | 0.4651   | 0.110 | 174.5 | 0.4763 (a.d) |
| atipik nl | 11 | 0.4873   | 0.129 |       |              |

a.d = anlamlı değil ( p&gt; 0.05)

Çalışmaya alınan hastaların hepsi antipsikotik tedavi altındaydı. Vakaların 37'si tipik nöroleptik (haloperidol, klorpromazin, flufenazin dekonat), 11'i atipik nöroleptik (klozapin) kullanmaktaydı. Tipik nöroleptik kullananların serum MDA düzeyi ortalaması atipik nöroleptik kullananlara göre daha yüksek, serum E vitamini, serum C vitamini ve eritrosit GSH düzeyi ortalamaları ise daha düşüktü. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(Mann-Whitney U testi).

Ölçülen parametreler, her iki grupta sigara kullanımı ile ilgili olarak da karşılaştırıldı.

**Tablo 10. Sigara içen hastalarla sigara içen sağlıklı kontrollerin serum MDA düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

|          | n  | ortalama | SD    | U     | p            |
|----------|----|----------|-------|-------|--------------|
| şizofren | 48 | 2.2963   | 0.483 | 264.0 | 0.2251 (a.d) |
| sağlıklı | 14 | 2.1193   | 0.287 |       |              |

a.d = anlamlı değil (p&gt; 0.05)

**Tablo 11. Sigara içen hastalarla sigara içen sağlıklı kontrollerin eritrosit GSH düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

|          | n  | ortalama | SD     | U     | p            |
|----------|----|----------|--------|-------|--------------|
| şizofren | 48 | 67.4388  | 14.652 | 239.5 | 0.1042 (a.d) |
| sağlıklı | 14 | 73.1550  | 5.683  |       |              |

a.d = anlamlı değil (p&gt; 0.05)

**Tablo 12. Sigara içen hastalarla sigara içen sağlıklı kontrollerin serum E vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

|          | n  | ortalama | SD    | U     | p         |
|----------|----|----------|-------|-------|-----------|
| şizofren | 48 | 1.0896   | 0.365 | 194.5 | 0.0172 ** |
| sağlıklı | 14 | 1.2393   | 0.160 |       |           |

\*\* = p&lt; 0.05

**Tablo 13. Sigara içen hastalarla sigara içen sağlıklı kontrollerin serum C vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

|          | n  | ortalama | SD    | U    | p          |
|----------|----|----------|-------|------|------------|
| şizofren | 48 | 0.4702   | 0.114 | 67.0 | 0.0000 *** |
| sağlıklı | 14 | 0.6736   | 0.110 |      |            |

\*\*\* = p&lt; 0.01

Hastaların tamamı (n:48), kontrollerin 14'ü sigara içmekteydi.

Sigara içen şizofrenlerin serum MDA düzeyi ortalaması, sigara içen kontrollere göre daha yüksek, eritrosit GSH düzeyi ortalaması ise daha düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Serum E vitamini ve serum C vitamini düzeyi ortalamaları sigara içen şizofrenlerde, sigara içen kontrollere göre daha düşüktü ve bu sonuç istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi (Mann-Whitney U testi).

**Tablo 14. Sigara içen ve içmeyen sağlıklı bireylerin serum MDA düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

|            | n  | ortalama | SD    | U     | p            |
|------------|----|----------|-------|-------|--------------|
| sigara (+) | 14 | 2.1193   | 0.286 | 129.0 | 0.0889 (a.d) |
| sigara (-) | 12 | 1.9050   | 0.187 |       |              |

a.d = anlamlı değil (  $p > 0.05$  )

**Tablo 15. Sigara içen ve içmeyen sağlıklı bireylerin eritrosit GSH düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

|            | n  | ortalama | SD    | U    | p            |
|------------|----|----------|-------|------|--------------|
| sigara (+) | 14 | 73.1550  | 5.683 | 61.0 | 0.2367 (a.d) |
| sigara (-) | 12 | 76.6633  | 9.984 |      |              |

a.d = anlamlı değil (  $p > 0.05$  )

**Tablo 16. Sigara içen ve içmeyen sağlıklı bireylerin serum E vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

|            | n  | ortalama | SD    | U    | p            |
|------------|----|----------|-------|------|--------------|
| sigara (+) | 14 | 1.2393   | 0.159 | 72.5 | 0.5538 (a.d) |
| sigara (-) | 12 | 1.3225   | 0.245 |      |              |

a.d = anlamlı değil (  $p > 0.05$  )

**Tablo 17. Sigara içen ve içmeyen sağlıklı bireylerin serum C vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması.**

|            | n  | ortalama | SD    | U    | p            |
|------------|----|----------|-------|------|--------------|
| sigara (+) | 14 | 0.6736   | 0.110 | 74.0 | 0.6065 (a.d) |
| sigara (-) | 12 | 0.6917   | 0.094 |      |              |

a.d = anlamlı değil (  $p > 0.05$  )

Kontrol grubu 14 sigara içen, 12 sigara içmeyen bireyden oluşmaktaydı. Sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre; serum MDA düzeyi ortalamasının daha yüksek, serum E vitamini, serum C vitamini ve eritrosit GSH düzeyi ortalamasının daha düşük olduğu saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Mann-Whitney U testi)

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, şizofren hastalarda, sağlıklı kontrollere göre, serbest radikal hasarının bir göstergesi olan lipid peroksidasyonunun son ürünü MDA (malondialdehit) düzeyinin daha yüksek, E vitamini, C vitamini, GSH gibi antioksidan savunma sistemi elemanlarının düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. İncelenen her dört parametrede de, şizofren hasta grubu ve normal kontrol grubu arasında saptanan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (MDA:  $p < 0.05$ , E vitamini:  $p < 0.05$ , C vitamini:  $p < 0.05$ , GSH :  $p < 0.05$  ).

Serum MDA düzeyinin şizofren hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunması, lipid pe-

roksidasyonunun artmış olduğunu göstermektedir. Lipid peroksidasyonundaki artış sıklıkla serbest radikal aktivitesinin fazla olması ile açıklanmaktadır (17). Daha önce yapılan diğer çalışmalarda da serum MDA düzeyinin, şizofrenlerde kontrollere göre artmış olduğu bildirilmiştir (4,5). Bizim, çalışmamızda da elde edilen sonuçlar şizofrenlerde serbest radikal metabolizmasının artmış, antioksidan savunma sisteminin zayıflamış olduğu savını desteklemektedir. Beyindeki serbest radikal toksisitesinden, artmış katekolamin metabolizması sorumlu tutulmaktadır(9). Katekolamin metabolizması sonucu oluşan nörotoksik serbest radikaller lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır. Şizofreninin patofizyolojisinde de halen en geçerli kuram, beyinde dopamin aktivitesinde değişiklikler olduğudur. Dopamin döngüsünün artışının pozitif be-

lirtilerle, eksikliğin negatif belirtilerle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (3,8). Sonuç olarak bu iki görüş, pozitif belirtilerle başlayan bir şizofrenik tablonun, oluşan serbest radikallerle giderek dopamin eksikliğine yol açtığı ve hastaların, şizofrenik yıkım da denilen tortu döneme girmelerine zemin hazırladığı noktasında ilişkilendirilmektedir(9).

Şizofrenlerde antioksidan savunma sisteminin nonenzimatik elemanlarını araştıran çalışmalar nispeten azdır. McCreadie ve ark. şizofren hastalarda E vitamini düzeyinin geç diskinezi ile ilişkisi olmaksızın düşük olduğunu belirtmişlerdir(4). Pavlova ve arkadaşları şizofreni ve şizofrenik belirtileri baskın şizoafektif hastalarda, mizaç bozukluğu olan ve normal kontrollere göre serum E vitamini düzeyini daha düşük bulmuşlardır(5). Bu bulgular bizim araştırmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Antioksidan savunma sisteminin enzimatik bileşenlerini araştıran çalışmaların pek çoğunda şizofren hastalarda eritrosit SOD düzeyinin artmış olduğu bulunmuştur(1,18,19). SOD aktivitesinin yüksek olması, ortamda süperoksit anyonunun fazla olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda glutatyon peroksidaz (GSHPx) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan savunma sisteminin diğer enzimleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. Buckman ve ark. şizofren hastalarda kontrollere göre serum GSHPx aktivitesinde bir artış olmadığını bildirirken, Abdalla ve ark., Stoklosova ve ark., sırasıyla tedavisiz kadın hastalarda ve tedavi edilen hastalarda GSHPx düzeyini düşük bulmuşlardır(6). Raddy ve ark. ise şizofrenlerde CAT düzeyinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar serbest radikal oluşumu ile dolaylı ilişki kurulabilen diğer kan değişkenleri üzerine çalışmışlardır(6). Bunların başında esansiyel yağ asitleri gelir. Horrobin ve ark. şizofrenide esansiyel yağ asitlerinde bir düşüş olduğunu ve bunun serbest radikallerin artışı ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Gattaz ve arkadaşları fosfolipaz A2 (PLA<sub>2</sub>) düzeyinin şizofrenlerde belirgin olarak artmış olduğunu ve nöroleptik tedavi ile düşüş kaydettiğini belirtmişlerdir. Her ne kadar Gattaz ve arkadaşları PLA<sub>2</sub> aktivitesindeki artışın, doğrudan veya dolaylı membran veya reseptör işlevindeki değişikliklere bağlı olduğunu iddia etmişse de, diğer bir yorum da serbest radikal hasarına ikincil olarak artmış olabileceğidir(8).

Serbest radikallerin nöroleptik kullanımına bağlı gelişen geç diskineziden sorumlu olduğu da iddia edilmektedir ve geç diskinezinin tedavisinde E vitamini

ni denenmektedir. Bu nedenle, çalışmaya alınan hastaların hepsi nöroleptik tedavisi altında olduğundan geç diskinezi yönünden değerlendirilmişlerdir (Chouinard EPS ölçeğine göre). Geç diskinezi saptananlar çalışmadan çıkarılmıştır.

Tipik (haloperidol, klorpromazin, flufenazin dekonat) ve atipik (klozapin) nöroleptik kullanan hastalar kendi aralarında serum MDA, E ve C vitamini ve eritrosit GSH düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda tipik nöroleptik kullananların MDA düzeyi atipik nöroleptik kullananlara göre daha yüksek; E, C vitamini ve GSH düzeyleri daha düşük bulunmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildir. Bu da vaka sayısının yetersizliğine bağlı olabilir. Literatürde konuyla ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmadığından, bu saptama yoruma gidilmeksizin çalışmamıza ait ek bir veri olarak sunulmuştur.

Sigara kullanımının da serbest radikal oluşumunu arttırdığına dair bilgiler vardır(20). Hasta grubunun tamamı sigara içen bireylerden olduğundan, elde edilen sonuçların güvenilirliği ve sigaranın ölçülen parametreler üzerine etkilerini anlayabilmek için kontroller için ve içmeyen olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Sigara içen kontrollerle, hastalar karşılaştırıldığında hastaların MDA düzeyinin daha yüksek ve eritrosit GSH düzeyinin daha düşük olduğu, fakat istatistiksel olarak anlamsız olduğu, serum E ve C vitamininde saptanan düşüklüğün ise anlamlı olduğu bulunmuştur. Sigara içen ve içmeyen kontroller kendi aralarında karşılaştırıldığında ise sigara içenlerde MDA'nın yükseldiği, E, C vitamini ve GSH'ın düştüğü görülmekle birlikte istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir. Bu durum, şizofren hasta grubunda, sigara kullanımından ziyade hastalığın kendisinin serbest radikal oluşumunu arttırdığına dair bir fikir vermektedir.

Sonuç olarak, serbest radikallerin şizofrenide önemi kesinlik kazanmamış olmakla birlikte, çalışmamızın da desteklediği bulgular; bu hastalarda lipid peroksidasyonunun arttığı ve antioksidan savunma sisteminin zayıflamış olduğudur. Serbest radikallerin, şizofreni oluşumunda doğrudan rol oynamasa da hastalığın gidişini etkilemeleri, uzun sürede psikopatolojinin değişmesine yol açıyor olmaları olası gözükmemektedir. Bundan sonra bu konuda yapılacak çalışmalarda vaka grubunun geniş tutulması, nöroleptik etkisini tamamen dışlayabilmek için tedavisiz hastalarla çalışılması ve belki de kan yerine BOS analizlerinin yapılmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

## Kaynaklar:

1. Buckman T D, Kling A S, Eiduson S, Sutphin MS, Steinberg A. Glutathion peroxidase and CT scan abnormalities in schizophrenia, *Biol Psychiatry* 1987; 28:1349-56.
2. Cadet J L. Free radical mechanisms in the central nervous system: an overview, *Int J Neurosci* 1988; 40:13-18.
3. Halliwell B. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *The Lancet* 1984; 23: 1396-8.
4. McCreadie R G, MacDonald E, Wiles D, Campbell G, Paterson JR. The Nithsdale schizophrenia survey XIV. Plasma lipid peroxide and serum vitamin E level in patient with and without tardive dyskinesia and in normal subject, *Br J Psychiatry* 1995; 167:610-17.
5. Pavlova O, Comparative studies of lipid peroxidations and antioxidant status in patients with schizophrenic, affective and schizoaffective psychosis, X. Dünya Psikiyatri Kongresi 1996 (tebliğ özeti).
6. Reddy R, Sahebarao M, Mukherjee S, Enzymes of the antioxidants defence system in chronic schizophrenic patients, *Biol Psychiatry* 1991; 30:409-12.
7. Jesberger JA, Oxygen free radicals and brain function, *Int J Neurosci* 1991; 57:1-17.
8. Lohr BJ, Oxygen Radicals and Neuropsychiatric Illnesses, some speculations. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1097-104.
9. Nasrallah HA (editor). *Neurochemistry and neuropharmacology of schizophrenia*. Amsterdam: Elsevier Science Publ., 1987.
10. Reddy R. Free radical pathology in schizophrenia. X. Dünya Psikiyatri Kongresi 1996:126.
11. Weber GF, The pathophysiology of reactive oxygen intermediates in the central nervous system. *Med Hypothesis* 1994; 43:223-30.
12. Southorn P, Garth P. Free radicals in the medicine. II. involvement in human disease. *Mayo Clin Proc* 1998; 63:390-408.
13. Delibaş N, Özçankaya R, Özgüner MF, Boz F. Bilişsel durum değişimleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7:46-52.
14. Lohr J, Cadet J L, Lohr M, Alpha tocopherol in tardive dyskinesia (letter). *The Lancet* 198; 18:913-14.
15. Lohr J B, Cadet J L, Lohr M A. Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: the possible involvement of free radical mechanisms, *Schizophr Bull* 1988; 14:291-6.
16. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*, Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
17. Smith M, Sandy M, Di Monte D. Free radicals, lipid peroxidations and Parkinson's disease (letter). *The Lancet* 1987; 3:38.
18. Andreasen CN. *Schizophrenia; From Mind to Molecule*, Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
19. Vaiva G, Thomas P, Leroux J M. Erythrocyte SOD determination in positive moment of psychosis. *Therapie* 1994; 49:343-8 (özet).
20. Richards GA, Theron AJ, Van Rensburg CE, Van Rensburg AJ, Vander Merwe CA, Kuyl JM, Anderson R. Investigation of the effect of oral administration of vitamin E and beta-carotene on the chemiluminescence responses and the frequency of sister chromatid exchanges in circulating leukocytes from cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:648-54.