

Sizofrenik Hastaların Atak ve Remisyon Dönemlerinde Oksidatif Stress

Oxidative Stress in the Attack and Remission Periods of Schizophrenic Patients

Elif Kılıç¹, Aybala Erek Toprak², Sıddıka Kesgin Ayhan¹, Alper Baş³, Saadettin Duruyen²

¹Bezmialem Vakıf
Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Biyokimya
Anabilim Dalı

²Medeniyet
Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Biyokimya
Anabilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi, Psikiyatri
Anabilim Dalı

Yazışma Adresi:

**Yrd. Doç. Dr. Elif
Kılıç**

Bezmialem Vakıf
Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Biyokimya
Anabilim Dalı

34093 Fatih, İstanbul,
Turkey.

E-mail:

drelifkilig@gmail.com

Tel: +90 212 4531818

GSM: +90 532
5021602

Fax: +90 212 453 18 70

Giriş

Amaç: Bu çalışmada şizofreni hastalarında oksidatif stresi semptomatik remisyonunda olma ve olmama durumlarına göre incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Şizofreni tanısı konmuş, 57 hasta ve yaş, cins yönünden hasta grubuna uyumlu 54 kontrol olgusu çalışmaya dâhil edildi. Hastaların genel psikopatolojilerini değerlendirirken pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS), hastaların işlevselliklerinin ölçümü içinde Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI-S) kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubundan alınan serumlardan total antioksidan seviyeleri (TAS) ve total oksidan seviyeleri (TOS) analiz edildi. Oksidatif stres indeksi TOS/TAS oranı kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve sigara kullanım oranları arasında anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrol grubu arasında TAS ve TOS seviyeleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Oksidatif stres parametrelerinin, yaş, eğitim yılı ve sigara miktarı ile korelasyon göstermediği tespit edilmiştir. Aktif şizofreni ve remisyon şizofreni durumundaki hastaların TAS ve TOS sonuçları analiz edildiğinde bu iki grup arasında da anlamlı bir fark bulunamadı. Oksidatif stres parametreleri ile ne PANSS ne de CGI-S Skorları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen sonuçlarda TOS ve TAS değerlerinin şizofreni ve kontrol grubunda farklılık göstermediği ve şizofreni hastalarının atak ve remisyon evrelerinde olmalarının da TAS veya TOS değerlerinde herhangi bir farklılığa yol açmadığıdır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Oksidatif Stres, Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS)

Abstract

Background: We aimed to investigate the relationship of oxidative stress and disease activity in patients with schizophrenia.

Methods: Fifty seven patients diagnosed with schizophrenia and gender and age matched 54 controls were included in the study. Positive and negative syndrome scale (PANSS) was used for general psychopathology whereas clinical global impressions scale (CGI-S), was used for measurement of functionality of patients. Total anti-oxidant (TAS) and total oxidant (TOS) status were analysed from the serums of patient and control groups.

Results: There were no statistically significant difference between patient and control groups in age, gender, education level and smoking rates. TAS, TOS, oxidative stress index and demographic findings did not show significant difference in both groups regarding disease activity. There were no significant difference between positive and negative syndrome and clinical global impressions scales and oxidative stress parameters.

Conclusions: The results obtained in our study did not show any difference in the value of TOS and TAS between schizophrenia and control groups. Besides, disease activity did not affect the relationship of TAS and TOS levels between the study groups.

Key Words: Schizophrenia, Oxidative Stress, Total Antioxidative Status (TAS), Total Oxidative Status (TOS).

GİRİŞ

Şizofreni genel popülasyonda %0,5-1 arasında görülen, halüsinasyon veya hezeyanlarla giden, kognitif ve emosyonel davranış bozukluklarıyla seyreden, iyileşme ve ataklar gösteren kronik bir psikiyatrik bozukluk olup, kinik tablo açısından geniş spektrumlu bir hastalıktır (1). Etiyolojide genetik önemli bir yer tutsada immün aktivite bozukluğu, enfeksiyon, enflamasyon ve otoimmün hastalıklar gibi birçok etkenin şizofreni için risk faktörü olduğu iddia edilmektedir (2,3). Risk faktörleri içinde yer alan oksidatif stres hastalık patogenezi içerisinde de araştırmalarda yer almaktadır (4).

Oksidatif stres, özellikle vücut için patolojik olan durumlarda oksidan düzeyinin artması ve/veya antioksidan düzeyin azalması sonucu oksidatif metabolizmadaki dengenin oksidatif yöne kaymasıdır. Oksidanlar hücreler için sıklıkla mitokondri, çekirdek ve membranlar üzerinde hasarlayıcı etkiye sahiptir. Özellikle DNA'yı etkileyen serbest radikaller organizmada geri dönüşsüz hasara neden olmaktadır (5). Serbest radikallerin psikiyatrik hastalıklara etkileri ile ilgili çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Uzun süredir de şizofreni, bipolar bozukluk ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklarda oksidatif metabolizma dengesinin bozulduğunu gösteren çalışmalar yapılmaktadır (6,7).

Antioksidan sistem özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun etkisinin minimize edilmesini ve nötrlenmesi sağlar. Vücutta iki tür antioksidan savunma sistemi vardır. Birincisi enzimatik sistem; içerisinde süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX) ve katalaz gibi çeşitli antioksidan enzimler yer almaktadır. İkincisi ise non-enzimatik sistemdir; bunun

içerisinde ise çeşitli proteinler, vitaminler (özellikle C ve E), β -karoten, indirgenmiş glutatyon (GSH) gibi maddeler yer almaktadır (8). Beyinde antioksidan düzeylerinin diğer dokulara göre düşük oluşu, çoklu doymamış yağ asitlerinin, metal içeriğin ve oksijen kullanımının ise yüksek olmasından dolayı beyin oksidatif hasara karşı daha dirençsiz olabilmektedir (9).

Psikiyatrik hastalıklarda oksidatif stres hipotezi, son yıllarda üzerinde çalışmalar yapılan önemli bir konu haline gelmiştir. Şizofreni halüsinasyon ve gerçekten kopma ile seyreden, düşünce, duygu ve davranışlarda bozukluklarla karakterize bir psikiyatrik bozukluktur (10). Oksidatif stresin şizofreninin fizyopatolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Fakat bu durumla ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar birbirinden farklı bilgiler ortaya koymaktadır (5,11). Bununla birlikte şizofrenide oksidatif stresi, hastaların remisyonda olma ve olmama durumlarına göre karşılaştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmada şizofreni hastalarında oksidatif stresi semptomatik remisyonda olma ve olmama durumlarına göre incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı servisinde yatan; yapılan psikiyatrik muayenesinde Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konmuş hastalar (N=57) dahil edilmiştir. Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Bu çalışma Helsinki

Bildirgesi prensiplerine (2009) uygun olarak yapılmış; hastalar ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir.

Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni

tanısı almış olmak, 18-60 yaş arasında

olmak, öğrenim seviyesi (en az ilkokul

mezunu olmak). Gönüllü olmak.

Hasta grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri:

DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni haricinde 1. Eksen tanısının olması, kişinin kooperasyon ve bilişsel fonksiyonlarını bozan durumların bulunması, herhangi bir beyin cerrahi girişim öyküsünün olması

Kontrol Grubu

Hasta grubuyla yaş, cinsiyet ve öğrenim seviyesi bakımından benzer kişiler kontrol grubu olarak alınmıştır. DSM- IV-TR eksen I tanısı olmayan (SCID-NP' ye göre) ve genel tıbbi durumda bozulmaya yol açan herhangi bir hastalığı, beyin ve santral sinir sistemini ilgilendiren herhangi bir akut ve kronik hastalığı olmayan, devam eden alkol ve/veya madde bağımlılığı olmayan ve çalışma için gönüllü kişiler dahil edilmiştir. Kendisinde ve ailesinde ruhsal bir hastalık öyküsü olanlar kontrol grubuna alınmamıştır.

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilen şizofrenide genel belirtileri (pozitif ve negatif) psikopatolojiyi değerlendirmek ve bu belirtilerin düzeyini ölçmek için PANSS ölçeği kullanılmıştır (12). Bu ölçek 1 haftayı içeren tanımlanmış bir süre göz önüne alınarak, 30-40 dakika süren yarı yapılandırılmış bir görüşme ile uygulanır. Toplam 30 maddeden oluşmaktadır; maddelerden 7 tanesi pozitif belirtileri, 7 tanesi negatif belirtileri, 16 tanesi ise genel psikopatoloji belirtilerini içermektedir. Her madde 7 puanlı şiddet değerlendirmesi içermektedir ve puanlama her maddenin puanlarının toplanmasıyla yapılmaktadır.

Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI-S)

Klinik Global İzlenim Ölçeği, tedavi başlangıcında ve başlangıçtan sonra klinisyenin hastanın işlevselliği hakkındaki izlenimini sağlamak için yapılan ve üç boyutu olan bir ölçektir. Ölçeğin ilk boyutunda hastalığın şiddeti, ikinci boyutunda iyileşme, üçüncü boyutunda ise ilaç yan etkisinin şiddeti değerlendirilir; Bu çalışmada ölçeğin ilk iki boyutu değerlendirilmiştir (13).

Hastaların Değerlendirmesi

Çalışmayadakil edilen kişiler psikotik atak tanısı alan şizofreni hastalarından oluşmaktadır. Hastaların ilk değerlendirilmeleri, psikomotor belirtileri gerileyip testi uyumlu yapabilecekleri hale geldiklerinde yapıldı. Kontrol değerlendirmeleri ise ilk değerlendirmeden en az 12 hafta sonra (ortalama 14,2±5,0) sonra aynı ölçek ve testler uygulanarak

yapıldı. 12 haftalık dönemde hastaların takipleri başka hekimler tarafından yapıldı, ölçek ve testleri uygulayan hekimler hastaların tedavisine müdahale etmedi. Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I ve SCID-NP)(14), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) uygulandı.

Total Oksidan Seviye (TOS) ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (15).

Reaktif 1: 140 mM NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H₂SO₄çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra 250 µM ksilenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-dianisidine dihydrochloride çözdürülüp sonra 5 mM Amonyum ferröz sülfat çözülerek hazırlanır. 560 nm'de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda ksilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan renk şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Standart olarak H₂O₂ kullanılır. Sonuçlar µmol H₂O₂ equivalent/L olarak ifade edilir.

Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçümü

Serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen ve otomatize edilen yöntem Erel tarafından geliştirilmiştir (16).

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH:1,8) içerisinde 10 mM o-dianisidine dihydrochloride ve 45 uM Amonyum ferröz sülfat çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Clark tamponu (pH:1,8) içerisinde 7,5 mM Hidrojen peroksit (H₂O₂) çözündürülerek hazırlanır. 240 nm'de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır.

Fe²⁺ –o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz odianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde 240 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edilir.

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ):

Oksidatif yükün göstergesi olan OSİ indeksi TOS değerlerinin TAS değerlerine bölünmesiyle elde edilir.

OSI (Arbitrary Unit)= (TOS, µmol H₂O₂eq/L)/(TAS, µmol Trolox eq/L)

İstatistiksel Değerlendirme

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 15 (SPSS Inc; Chicago; IL, ABD) programı kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Gruplar arasında fark olup olmadığı, normal dağılım göstermeyen veri grupları için Mann-Whitney U testi ile, normal dağılım gösteren veri grupları için Student t testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin oranlarının karşılaştırılmasında ki kare testi uygulandı. Bağımlı değişkenlerdeki gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı normal dağılım göstermeyen veri grupları için Wilcoxon testi ile, normal dağılım gösteren veri grupları için Eşleştirilmiş örneklem T Testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve seviyesinin belirlenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri; kategorik değişkenler için yüzde değerleri hesaplandı. Bütün karşılaştırmalarda p<0.05 anlamlı değer olarak kabul edildi.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve sigara kullanım oranları arasında anlamlı fark yoktu. Hastalarda kadın erkek oranı: 23/34, kontrol grubunda kadın erkek oranı: 28/26'dır. Hasta grubunun yaş ortalaması 35,19±10,1, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 36,7±10,2 bulundu. Hasta ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Aktif dönemdeki şizofreni hastalarının TAS (1,01±1,19) seviyeleri ile remisyon şizofreni durumundaki hastaların TAS (0,87±1,23) seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,419) (Tablo 2). TOS değerleri analiz

edildiğinde akut (1,98±2,48) ve remisyon (1,83±2,59) grubu arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,301) (Tablo 2). OSI değerleri de her iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. Oksidatif stres parametreleri ile PANSS ve CGI

skorları arasındaki korelasyon durumunu ortaya çıkarmak için yapılan analizlerde oksidatif stres parametreleri ile ne PANSS ne de CGI Skorları arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve Kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri.

	Hasta (n:57)	Kontrol (n:54)
Yaş (Yıl)	35,19±10,17	36,71±10,2
Cinsiyet (K/E)	23 / 34	28 / 26
Eğitim yılı	9,6±4,2	8,78±3,18
Sigara (Paket/gün)	0,66±0,84	0,42±0,56
*** p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı		

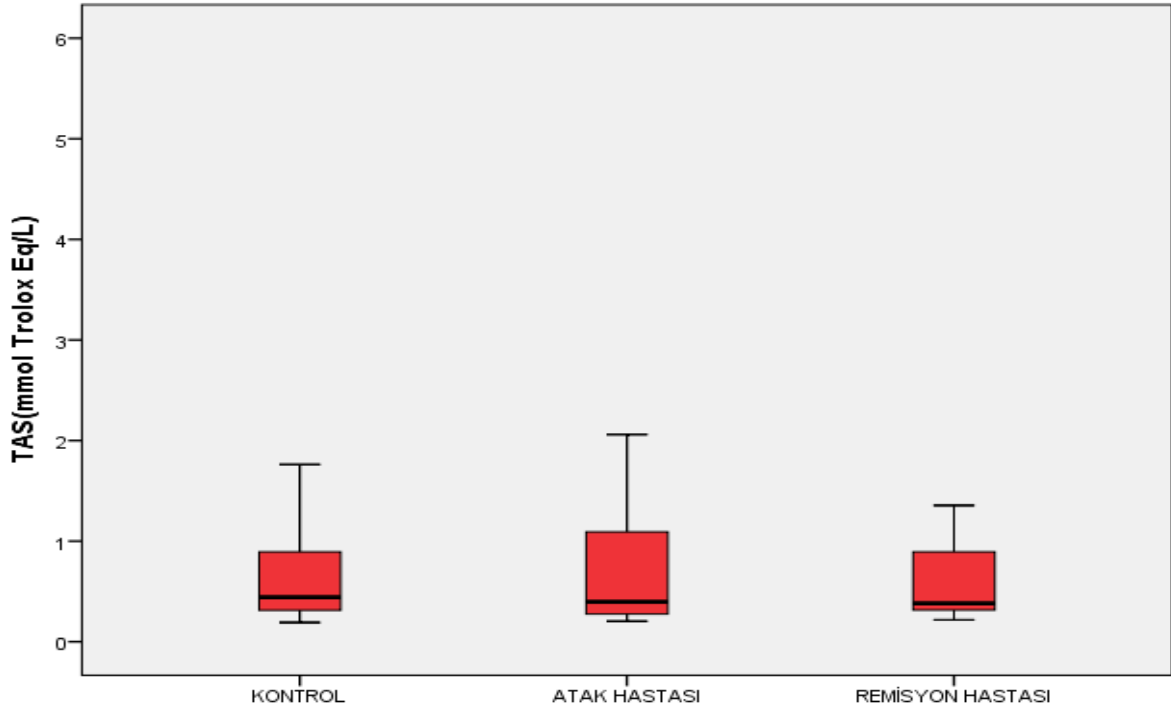
Tablo 2. Aktif şizofreni ve remisyon şizofreni durumunda TAS ve TOS değerleri ve PANSS ve CGI Skorunun karşılaştırılması.

	Hasta(Atak) N:57 Mean±SD	Hasta (Remisyon) N:25 Mean±SD	P değeri
TAS (mmolTroloxEq/L)	1,01±1,19	0,87±1,23	0,419
TOS (mmol H ₂ O ₂ Eq/L)	1,98±2,48	1,83±2,59	0,301
OSI	1,92 ± 0,80	2,08 ± 0,92	0,450
CGI-S	4,9±0,88	3,29±0,99	0,260
PANSS	78,88±18,74	56,69±15,51	0,120
OSI; Oksidatif Stres indeksi, PANSS; Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, CGI-S; Klinik Global İzlenim Ölçeği, TAS; Total Antioksidan Seviye, TOS; Total Oksidan Seviye			

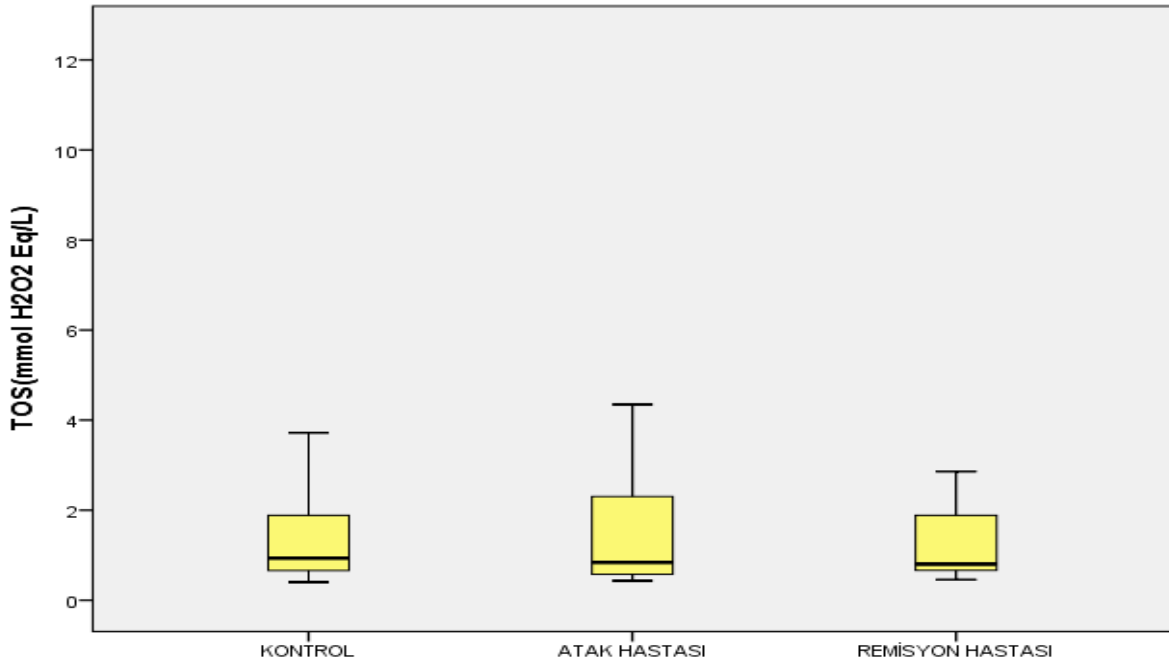
Hasta grubun TAS seviyeleri (1,01±1,19) ile kontrol grubunun TAS seviyeleri (0,84±0,91) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,950) (Şekil 1). Hasta grubun TOS seviyeleri (1,98±2,48) ile kontrol grubun TOS seviyeleri (1,76±1,92) kıyaslandığında anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,490) (Şekil 2). OSI değerleri iki grup arasında anlamlı farklılık

göstermedi. Yapılan korelasyon analizlerinde oksidatif stres parametrelerinin, yaş, eğitim yılı ve sigara miktarı ile korelasyon göstermediği tespit edilmiştir. Hastalar sigara içme durumlarına göre kategorize edildiğinde, sigara içen ve içmeyen hasta grupları arasında oksidatif stres parametreleri açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Şekil 1. Şizofreni akut evresinin, remisyon evresinin ve kontrol hastalarının TAS seviyelerinin karşılaştırılması.



Şekil 2. Şizofreni akut evresinin, remisyon evresinin ve kontrol hastalarının TOS seviyelerinin karşılaştırılması.



Tartışma

Oksidatif stres hücredeki yağ, protein ve DNA gibi hücresel yapılar üzerinde oksidasyona neden olarak hücrelerin sağ

kalımlarını ve fonksiyonlarını etkiler. Özellikle DNA çok fazla negatif yüklü fosfat gruplarına sahip olduğu için birçok katyonu kendisine çeker. Katyonların

bağlanmasıyla da DNA, H₂O₂ için bir hedef haline gelir. Oksidatif stresin bu etkilerinden yola çıkarak şizofrenin patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüş ve bu konuda bir çok çalışma yapılmıştır (17,18).

Serbest radikallerin ölçümü bu moleküllerin doğasındaki yüksek reaktivite ve buna bağlı olarak çok kısa yarı ömürleri nedeniyle neredeyse imkansızdır. Bu yüzden bu çalışmalarda daha çok malondialdehit, protein karbonil ve 4 hidroksi nonenal (4HN) gibi oksidasyon ürünleri düzeyleri ile antioksidan aktiviteleri bulunan katalaz, glutatyon peroksidaz (GPX) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimlerin aktiviteleri ölçülmüştür (4,10,19). Şizofreni hastalarında yapılan bazı çalışmalarda, antioksidan aktiviteye sahip SOD aktivitesinin azaldığı (20) bildirilirken başka çalışmalarda bu enzimin aktivitesinin arttığı (21) veya değişmediği (22) bildirilmiştir. Benzer durum GPX için de geçerlidir. Herken ve arkadaşları, yaptığı çalışmada şizofreni hastalarında GPX aktivitesinin arttığını bulurken (23), Yao ve arkadaşları GPX aktivitesinin değişmediğini bildirmişlerdir (24). Bazı çalışmalarda ise E vitamini, balık yağı, melatonin, pıraseta, N-asetilsistein, ginkgo biloba, zerdeçal ve yeşil çay gibi antioksidan özelliği bulunan maddelerin şizofreni tedavisinde yarar sağladığı bildirilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak oksidatif stresin şizofreni patogenezinde önemli rol oynadığı, şizofreni riskinin bir belirteci olabileceği ve antioksidan maddelerin destekleyici tedavi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (25-30). Fakat elde edilen bulguların farklılığı oksidatif stres ile şizofreni arasındaki ilişki hakkında bir fikir birliğinin oluşmasını engellemiştir.

Literatürde şizofreni hastaları ile kontrol grubunun oksidatif stres durumunun karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma

bulunurken, hastaların atak ve remisyon halindeki oksidatif stres durumlarını gösteren fazla bir çalışma bulunmamaktadır (31). Yaptığımız çalışma sonucunda atak, remisyon durumundaki şizofreni hastaların TAS ve TOS değerleri ile kontrol grubunun TAS/TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını tespit ettik. Yaptığımız korelasyon analizlerinde ise PANSS, CGI-S değerleri ile TAS/TOS değerleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Literatürde şizofreni hastalarında TAS/TOS değerlerinin incelendiği çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda ise birbiriyle uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Üstündağ ve arkadaşları yaptığı çalışmada şizofreni hastalarının total antioksidan düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada şizofreni alt gruplarının TAS değerleri de değerlendirilmiş ve paranoid alt grubunun diğer şizofreni alt gruplarından daha yüksek TAS değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir (32). Pazvantoglu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında TAS değerleri açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçları birbiriyle uyumluluk göstermektedir. Fakat aynı çalışmada semptomların şiddetinin değerlendirildiği PANSS değerleriyle TAS değerleri arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmuş ve şizofreni semptomlarının şiddetinin antioksidan düzeylerinin azalmasıyla artış gösterdiği sonucuna varılmıştır (33). Bizim çalışmamız şizofreni hastalarıyla kontrol grubunun TAS değerlerinin farklılık göstermemesi yönüyle bu çalışmayla uyumluluk gösterirken, PANSS değerleriyle TAS/TOS değerleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir.

Şizofreni alt gruplarının oksidan/antioksidan durumları birbirinden farklılık gösterebilmektedir. Paranoid ve rezidüel tipin SOD ve GPX aktivitelerinin disorganize tip ve kontrol grubundan daha düşük olduğu bildirilmiştir (33). Bizim çalışmamızda şizofreni alt grupları değerlendirmeye alınmamıştır. Bu yüzden şizofreni grubunda farklı alt tiplere sahip kişilerin olabileceği için kontrol grubu ile hasta grubu arasında var olan bir fark ortaya çıkmamış olabilir.

Kısıtlılıklar

Hastalığın başlangıç zamanı, ne kadar zamandır devam ettiği, yaş, cinsiyet, sigara, kişinin beslenme alışkanlıkları, hayat tarzı, egzersiz, obezite, vücut kitle indeksi de oksidatif stres düzeylerini etkileyebilmektedir (32,34,35). Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, eğitim durumu ve sigara kullanımı açısından anlamlı bir farklılık bulunmazken çalışma durumu ve medeni durum açısından iki grup farklılık göstermekteydi. Fakat çalışmamızın kısıtlılıklarından biride hastaların yaşam tarzları, egzersiz, beslenme ve vücut kitle indeksleri hakkında bir bilgi olmamasıdır. Bu değişkenler de iki grup arasındaki TAS/TOS düzeylerinin benzer çıkmasına neden olmuş olabilir. Bu etkenlerin yanında kullanılan tedavinin de oksidatif düzeyi etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Lityum ve valproatın SOD düzeylerindeki artışta azalmaya neden olduğu veya bu artışı engellediği (36,37) ve lityumun sağlıklı kişilerde SOD düzeylerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (38). Özellikle haloperidolün ROS düzeylerinde yaklaşık 6 kat artışa neden olduğu (39), uzun dönem klozapin tedavisinin de şizofreni hastalarında GPX

aktivitesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (40). Bütün bu etkenler değerlendirildiğinde hastaların birbirinden farklı ilaç kullanımının yapılan çalışmaların sonuçlarına etki etmiş olabilir .

Sonuç

Çalışmamızda elde edilen temel sonuçlar TAS/TOS değerlerinin şizofreni ve kontrol grubunda farklılık göstermediğini ve şizofreni hastalarının atak ve remisyon evrelerinde olmalarının da TAS/TOS değerlerinde bir farklılığa yol açmadığıdır. Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmasına rağmen şizofreni hastalarının ve kontrol hastalarının TAS/TOS değerlerinin birbiriyle karşılaştırıldığı az sayıdaki çalışmadan birisidir. Bu çalışmada, ayrıca atak evresindeki ve remisyon evresindeki şizofreni hastalarının TAS/TOS değerleri incelendiği için literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2002;47(9):833-43.
2. Torrey EF. Are we overestimating the genetic contribution to schizophrenia? *Schizophr Bull*. 1992;18(2):159-70.
3. Anderson G, Berk M, Dodd S, Bechter K, Altamura AC, Dell'osso B, et al. Immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and neuroprogressive pathways in the etiology, course and treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;42:1-4.
4. Koga M, Serritella AV, Sawa A, Sedlak TW. Implications for reactive

- oxygen species in schizophrenia pathogenesis. *Schizophr Res.* 2015. Epub 2015/11/22. doi: 10.1016/j.schres.2015.06.022.
5. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. *Indian J Psychiatry.* 2008;50(1):16-20.
 6. Bahceci B, Kokacya MH, Copoglu US, Bahceci I, Sahin K, Bagcioglu E. Elevated nucleosome level and oxidative stress in schizophrenia patients. *Bratisl Lek Listy.* 2015;116(10):587-90.
 7. Nagano T, Mizuno M, Morita K, Nawa H. Pathological Implications of Oxidative Stress in Patients and Animal Models with Schizophrenia: The Role of Epidermal Growth Factor Receptor Signaling. *Curr Top Behav Neurosci.* 2015. Epub 2015/10/18. doi: 10.1007/7854_2015_399.
 8. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annual review of biochemistry.* 1989;58:79-110.
 9. Sultana R, Piroddi M, Galli F, Butterfield DA. Protein levels and activity of some antioxidant enzymes in hippocampus of subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Neurochem Res.* 2008;33(12):2540-6.
 10. Ciobica A, Padurariu M, Dobrin I, Stefanescu C, Dobrin R. Oxidative stress in schizophrenia - focusing on the main markers. *Psychiatr Danub.* 2011;23(3):237-45.
 11. Wood SJ, Yucel M, Pantelis C, Berk M. Neurobiology of schizophrenia spectrum disorders: the role of oxidative stress. *Ann Acad Med Singapore.* 2009;38(5):396-6. .
 12. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76.
 13. Guy W, National Institute of Mental H, Psychopharmacology Research B, Early Clinical Drug Evaluation P. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.
 14. Pez O, Gilbert F, Bitfoi A, Carta MG, Jordanova V, Garcia-Mahia C, et al. Validity across translations of short survey psychiatric diagnostic instruments: CIDI-SF and CIS-R versus SCID-I/NP in four European countries. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010;45(12):1149-59.
 15. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-11.
 16. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37(2):112-9.
 17. Sharpe MA, Robb SJ, Clark JB. Nitric oxide and Fenton/Haber-Weiss chemistry: nitric oxide is a potent antioxidant at physiological concentrations. *J Neurochem.* 2003;87(2):386-94.
 18. Bitanirwe BK, Woo TU. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):878-93.
 19. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative

- processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(5):995-1005.
20. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res*. 2003;121(2):109-22.
 21. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY. Elevated blood superoxide dismutase in neuroleptic-free schizophrenia: association with positive symptoms. *Psychiatry Res*. 2003;117(1):85-8.
 22. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1998;32(6):385-91.
 23. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001;6(1):66-73.
 24. Yao JK, Reddy R, van Kammen DP. Reduced level of plasma antioxidant uric acid in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1998;80(1):29-39.
 25. Trebaticka J, Durackova Z. Psychiatric Disorders and Polyphenols: Can They Be Helpful in Therapy? *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:248529. Epub 2015/07/17. doi: 10.1155/2015/248529. PubMed PMID: 26180581.
 26. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Kirtas O. The effect of extract of ginkgo biloba addition to olanzapine on therapeutic effect and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59(6):652-6.
 27. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Xu CQ, Chen DC, Wu GY. The effect of vitamin E treatment on tardive dyskinesia and blood superoxide dismutase: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(1):83-6.
 28. Shamir E, Barak Y, Shalman I, Laudon M, Zisapel N, Tarrasch R, et al. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(11):1049-52
 29. Libov I, Miodownik C, Bersudsky Y, Dwolatzky T, Lerner V. Efficacy of piracetam in the treatment of tardive dyskinesia in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(7):1031-7.
 30. Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(2):146-54.
 31. Sertan Copoglu U, Virit O, Hanifi Kokacya M, Orkmez M, Bulbul F, Binnur Erbagci A, et al. Increased oxidative stress and oxidative DNA damage in non-remission schizophrenia patients. *Psychiatry research*. 2015;229(1-2):200-5.
 32. Ustundag B, Atmaca M, Kirtas O, Selek S, Metin K, Tezcan E. Total antioxidant response in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60(4):458-64.

33. Pazvantoglu O, Selek S, Okay IT, Sengul C, Karabekiroglu K, Dilbaz N, et al. Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(5):693-700.
34. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Current neuropharmacology*. 2011;9(2):301-12.
35. Tuncel OK, Sarisoy G, Bilgici B, Pazvantoglu O, Cetin E, Unverdi E, et al. Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry research*. 2015;228(3):688-94.
36. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V, Jr., da Silva Vargas R, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett*. 2007;421(1):33-6.

