

Şizofrenide Serbest Radikaller

Dr. Yalçın Güzelhan¹, Dr. Kemal Sayar¹, Dr. Mücahit Öztürk¹, Dr. İhsan Kara²

ÖZET:

ŞİZOFRENİDE SERBEST RADİKALLER

Amaç: Şizofrenide serbest radikallerin rolü son yıllarda üzerinde durulan araştırma konularından biridir. Bu çalışmamızda serbest radikallerin ve non-enzimatik antioksidan savunma sistemlerinin şizofrenik bozukluktaki önemlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konan 71 hastanın serum MDA (malondialdehit) ve Hemoglobin GSH (indirgenmiş glutatyon) düzeyleri, 54 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmıştır. Hastalar nöroleptik ilaç yan etkilerini değerlendirmek amacıyla Chouinard EPS ölçeğiyle değerlendirilmişlerdir. Ayrıca sigara içen ve içmeyen denekler, alkol kullanım öyküsü olan ve olmayan denekler, tipik ve atipik nöroleptik ilaç kullanan hastalar aynı değişkenler açısından karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Her iki grubun MDA düzeyleri açısından bir farklılık saptanmadı. Şizofren grubun hemoglobin GSH (Glutation) düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulundu. Sigara ve alkol kullanımı olan deneklerle olmayanlar arasında MDA ve GSH düzeyleri açısından bir fark bulunmadı. Tipik ve atipik nöroleptik kullanan hastalar arasında da her iki değişken açısından anlamlı bir fark görülmedi. **Tartışma:** Bu durum şizofren hastalarda glutatyon gibi nonenzimatik antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliğini işaret etmektedir. Bu da, şizofrenlerin nörotoksik serbest radikallere karşı nispeten daha savunmasız olduğunu ve bu maddelerin oluşturduğu hasara daha fazla maruz kaldığını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: şizofreni, serbest radikaller, malondialdehit, glutatyon

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000;10:90-96.

SUMMARY:

FREE RADICALS IN SCHIZOPHRENIA

Objective: The role of free radicals in schizophrenia has been an issue of concern in recent years. In this study we aimed to investigate the importance of the free radicals and the non-enzymatic antioxidant defense systems in schizophrenic patients compared to healthy controls. **Method:** In seventy-one patients diagnosed as schizophrenia by DSM-IV criteria, serum MDA and Hemoglobin GSH levels were measured and compared to fifty-four healthy control subjects. Chouinard EPS scale was given to patients in order to rule out neuroleptic side effects. Smokers and non-smokers, alcohol consumers and non-consumers and those patients using typical neuroleptics and atypical neuroleptics were compared to each other on the basis of MDA and Hb GSH levels. **Results:** There was no significant difference between the two groups when MDA levels were compared. In the schizophrenic group, hemoglobin GSH levels was found significantly lower than the healthy controls. No significant difference was observed in MDA and Hb GSH levels between smokers and non-smokers, alcohol consumers and non-consumers and those patients using typical neuroleptics and atypical neuroleptics.

Conclusions: These findings point towards an insufficiency in non-enzymatic antioxidant defense system such as GSH in schizophrenic patients compared to healthy controls. This suggests that the schizophrenic patients are relatively more vulnerable to neurotoxic free radicals and to the risk that emanates from the damaging effects of these compounds.

Key words: schizophrenia, free radicals, malondialdehyde, glutathione

Bull Clin Psychopharmacol 2000;10:90-96.

GİRİŞ

Serbest radikaller, bir atom ya da molekül yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron içeren yüksek oranda reaktif kimyasal türlerdir. Biyolojik sistemlerde, önemli serbest radikallerin çoğu oksijene dayanır. Bedenimizde doğal metabolik yollarla serbest radikaller oluşur, ancak radikal parçalayan (antioksidan) sistemlerle bu oluşan serbest radikaller bertaraf edildiğinden, herhangi bir sitotoksikite ortaya çıkmaz. Ancak bu işleyişin radikaller lehine bozulduğu durumlarda patolojik olaylar ortaya çıkar. Şizofrenide serbest radikallerin rolü son yıllarda üzerinde durulan araştırma konularından biridir. Fosfolipid metaboliz-

masının anahtar enzimi olan fosfolipaz A2'nin şizofrenlerde normal bireylere göre artmış olduğu ve bunun nöroleptik tedavisi ile düştüğü bildirildiyse de bir yıl sonra yapılan tekrar çalışmasında şizofren hastalar ile normal kontroller arasında fosfolipaz A2 düzeyi açısından bir fark bulunamamıştır (1). Şizofreni hastalarının kan ve fibroblastlarında serbest radikalleri detoksifiye eden enzimlerin bulunduğu dair pek çok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar alınmıştır. Pek çok çalışmada şizofrenlerde kan süperoksit dismutaz (SOD)'larının arttığı bildirilmiştir (1). Buckman ve ark. (1987) kronik şizofreni hastalarının kanında Glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi açısından kontrol grubuna göre fark bulamamışlardır. Ancak şizof-

¹Psikiyatri Uzmanı, Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği, ²Nöroloji Profesörü, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi DETAM Sinirbilim Bölümü Başkanı, Aksaray-İstanbul.

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Dr. Yalçın Güzelhan, Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Aksaray, İstanbul

reni grubunda, GPx aktivitesi ile negatif şizofreni semptomları arasında negatif bir korelasyon olduğunu ileri sürmüşlerdir (2). Deri biyopsi örneklerinden üretilen fibroblastlarla yapılan bir çalışmada, şizofren hastalarla kontrol grupları arasında toksik oksijen radikallerine karşı cevapta ve Süperoksit Dismutaz (SOD) aktivitesi açısından bir fark bulunamamıştır (1).

Şizofrenide lipid peroksidasyonu ile ilgili çalışmalarda şizofrenlerde normal bireylere göre malonildialdehitin (MDA) (lipid peroksidasyonu son ürünü) artmış olduğu bulunmuştur. 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. Bu çalışmada E vitamini, şizofren hastalarda düşük diğerlerinde normal bulunurken, C vitamininin şizofrenlerde daha yüksek olduğu belirtilmiştir (3). Reddy ve ark (1991) bir çalışmalarında sağlıklı bireylerle karşılaştırıldıklarında kronik şizofrenlerde eritrosit süperoksitdismutaz (SOD) aktivitesinin artmış, plazma katalaz (CAT) aktivitesinin azalmış olduğunu bildirmişlerdir (4). Şizofren hastaların bazı beyin bölgelerinde dopamin artışının hastalığın pozitif belirtilerinden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (5). Dopamin metabolizması sonucu açığa çıkan nörotoksik serbest radikallerin bu bölgelerde hücre ölümüne yol açtığı ve bazı hastalarda hastalığın ilerleyen süreçlerinde pozitif belirtilerin gerileyip yerini negatif belirtilere bırakmasının bu bölgelerde oluşan hücre hasarlarına bağlı olduğu iddia edilmektedir. Hastalıkları negatif belirtilerle başlayıp devam eden hastaların, katekolamin düzeylerinin hücre hasarına neden olabilecek kadar fazla olduğu fakat bazı sebeplerle pozitif belirtiler göstermedikleri düşünülmektedir. Bu hastaların serbest radikal temizleyici sistemlerinin yetersiz ve MSS'lerinin göreceli olarak savunmasız olduğu, bu yüzden de eksiklik belirtileri gösterdikleri iddia edilmektedir (1,6). McCreadie ve ark. (1995) geç diskinezi olan ve olmayan şizofrenleri karşılaştırmışlar ve şizofrenlerde lipid peroksit düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek, öte yanda E vitamin düzeyinin daha düşük olduğunu, geç diskinezi ile bu durumun ilişkisini arttığını göstermişlerdir (7). Altuntaş ve ark. (1998) çalışmalarında şizofren hastalarla, sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve şizofren grupta artmış lipid peroksidasyonu ve buna bağlı artmış MDA düzeyleri bulmuşlar, yine aynı grupta yaptıkları

bir başka çalışmalarında da nonenzimatik savunma sisteminde çok önemli bir yeri olan GSH düzeylerini şizofrenik hasta grubunda azalmış olarak bulmuşlardır (8). Tüm bu bilgiler ışığında serbest radikal metabolizması ve antioksidan savunma sistemindeki bu değişikliklerin önemli olduğunu ve bu konunun şizofreninin etyopatogenezinde araştırılmaya değer bir nokta olarak ortaya çıktığını düşünüyoruz. Bu çalışmanın amacı serbest radikallerin ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemlerinin şizofrenik bozuklukta olası yerlerinin araştırılması ve şizofrenik bozukluk alt tipleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesidir.

YÖNTEM

a) Hasta grubu için kabul ölçütleri

Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde 1997-1999 yılları arasında yatarak tedavi gören ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre, iki psikiyatri uzmanının şizofreni tanısı koyduğu 71 hasta çalışmaya alınmıştır.

b) Kontrol grubu için kabul ölçütleri

Geçmişte ve halen hiçbir psikiyatrik tanı almamış aşağıdaki dışlama ölçütlerini taşımayan 54 sağlıklı birey kontrol grubu için çalışmaya alınmıştır. Sigara kullanımı serbest radikal düzeyini artırdığından sigaranın sonuçlar üzerine etkilerini tespit edebilmek amacı ile kontrol grubu ve hastalar sigara içenler ve içmeyenler olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

c) Hasta ve kontrol grubu için dışlama ölçütleri

Hasta ve kontrol grubu aşağıdaki dışlama ölçütlerine göre değerlendirilmiştir.

- 1- Halen enfeksiyonu olanlar
- 2- Kemoterapi ve radyoterapi görenler
- 3- Nöroleptik tedaviye bağlı geç diskinezi gelişmiş olanlar (hasta grubu için)
- 4- Ağır beslenme bozukluğu olanlar
- 5- Ciddi bir dahili ve nörolojik hastalığı olanlar
- 6- Alkol ve madde bağımlılığı veya kötüye kullanımı olanlar
- 7- Antioksidan tedavi altında olanlar (C vitamini, E vitamini alanlar)

Değerlendirme

a) Psikiyatrik Görüşme

Çalışmaya alınan tüm hastaların psikiyatrik görüşmeleri yapılandırılmış görüşme formu SCID-IP (yatan hasta) ile yapılmış olup tanımlar DSM-IV'e göre yeniden gözden geçirilmiştir. Chouinard'ın Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği'nden hastaların seçiminde geç diskineziyi dışlayabilmek amacıyla yararlanılmıştır.

b) Fizik ve nörolojik muayene

Çalışmaya alınan her hasta için fizik ve nörolojik muayene yapıldı, bu doğrultuda hastaların ve kontrol grubunun karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve hemogramları değerlendirilmiş olup, patolojik bir durumu saptananlar çalışma dışı bırakılmışlardır.

c) Biyokimyasal değerlendirme

GSH (Redükte Glutasyon) tayini için DTNB reaktifini kullanarak Sauberlich yöntemi ile, MDA (Malondialdehit) tayini ise TBA (Tribarbitürik asit) kullanılarak Okhawa ve Yagi'nin modifiye yöntemi ile yapılmıştır (9). Tüm parametreler spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir. Malondialdehit (MDA) nmol/gr Hb olarak ve Glutasyon (GSH) ise mol/gr Hb olarak değerlendirilmiştir (6).

d) İstatistik değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar SPSS for Windows 6.1 paket programı ile yapılmıştır. Çalışmada ki-kare testi, çift yönlü t testi, Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmamıza alınan 71 şizofren hasta ve 54 sağlıklı kontrol grubuna ait bulgularımız aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir. Çalışmaya alınan kontrol grubundaki bireylerin 27 tanesi (%50) sigara içerken 27 tanesi (%50) sigara içmiyordu. Hasta grubunda ise 59 hasta (%83) sigara içerken 12 hasta (%16.9) sigara içmiyordu. Kontrol grubundaki 11 birey (%20.4) sosyal içici düzeyinde alkol alırken, 43'ü (%79.5) hiç alkol almıyordu. Hasta grubunda ise 12 hasta (%16.9) sosyal içici düzeyinde alkol alırken, 59 hasta (%83) hiç alkol almıyordu. Çalışmaya alınan kontrol grubundaki 28 birey (%51.9) erkek ve 26 birey (%48) kadındı. Hasta grubunda ise 34 hasta (%47.8) erkek ve 37 hasta (%52.1) kadındı. Kontrol grubundaki 41 birey (%75.9) evli, 11 birey (%20.3) bekar ve 2 birey (%3.7) duldu. Hasta grubunda ise 48 hasta (%67.6) evli, 16 hasta (%22.4) bekar ve 7 hasta (%9.9) duldu.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların meslek gruplarına göre dağılımı

Meslek	Hasta Sayısı	%
Ev hanımı	12	16.9
İşçi	13	18.3
Memur	12	16.9
Emekli	14	19.7
Serbest	12	16.9
Öğrenci	4	5.6
Diğer	4	5.6
Toplam	71	%100

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların eğitim durumlarına göre dağılımı

Meslek	Hasta Sayısı	%
Eğitimi yok	10	14.0
Okula gitmeden okur-yazar	7	9.8
İlkokul	32	45.7
Ortaöğrenim	14	19.7
Yüksekokul	8	11.2
Toplam	71	%100

Tablo 3. Şizofrenik bozukluğu olan hastaların ve kontrol grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılması (t testi)

Gruplar	n	Yaş ortalaması
Şizofren	71	39.63 ± 13.07
Kontrol grubu	54	36.59 ± 8.19

p > 0.05

(Tablodaki değerler ortalama değer ± standart sapma olarak verildi, n:örnek sayısı) Şizofren ve sağlıklı kontrol grupları arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 4. Şizofrenik Bozukluğu olan hasta grubu ile kontrol grubunun Hemoglobin MDA düzey ortalamalarının karşılaştırılması (t testi)

Gruplar	n	MDA (nmol/ gr Hb)
Şizofren grup	71	4.88 ± 1.15
Kontrol grubu	54	5.30 ± 1.68

p>0.05

Şizofrenik bozukluğu olan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında hemoglobin MDA düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 5. Şizofrenik bozukluğu olan hasta grubu ile kontrol grubunun hemoglobin GSH düzeyi açısından karşılaştırılması (t testi)

Gruplar	n	GSH (*mol/gr Hb)
Şizofren grup	71	6.78 ± 2.17
Kontrol grubu	54	7.88 ± 2.18

p<0.05

Şizofrenik bozukluğu olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında hemoglobin GSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Şizofren hastalarda GSH düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde düşüktür.

Tablo 6. Şizofrenlerin kullandıkları ilaç türüne göre MDA düzeylerinin karşılaştırılması (t testi)

	n	Ortalama	SD	t	p
Klasik nöroleptik	44	4.928	1.141	0.540	0.526
Atipik nöroleptik	27	4.800	1.185		

p>0.05

Atipik veya klasik nöroleptik kullanan şizofrenik hastalar arasında MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 7. Şizofreni alt tiplerine göre hemoglobin GSH düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması (Kruskal-Wallis testi)

	n	Ortalama	SD	Ki kare	p
Paranoid	19	6.017	1.976	0.434	0.226
Deorganize	15	7.499	1.190		
Rezidüel	26	6.999	1.955		
Farklılaşmamış	11	6.614	2.951		
Katatonik	-	-	-		

p>0.05

Şizofrenik bozukluk alt tipleri arasında hemoglobin GSH düzeyi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 8. Şizofreni alt tiplerine göre MDA düzey ortalamalarının karşılaştırılması (Kruskal-Wallis testi)

	n	Ortalama	SD	Ki Kare	p
Paranoid tip	19	4.910	1.405	0.114	0.990
Deorganize tip	15	4.716	0.777		
Rezidüel tip	26	4.974	1.018		
Farklılaşmamış tip	11	4.822	1.489		
Katotonik tip	-	-	-		

p>0.05

Şizofrenik bozukluk alt tipleri arasında MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 9. Şizofrenlerin kullandıkları ilaç türüne göre Hemogloblin GSH düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama	SD	t	p
Klasik nöroleptik	44	6.805	2.012	0.589	0.953
Atipik nöroleptik	27	6.746	2.438		

p>0.05

Atipik veya klasik nöroleptik kullanan şizofren hastalar arasında Hemogloblin GSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 10. Sigara içen ve içmeyen Şizofrenlerin MDA düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)

	n	Ortalama	SD	z	p
Sigara içmiyor	12	5.376	1.153	3.83	0.052
Sigara içiyor	59	4.56	1.089		

p>0.05

Sigara içen ve içmeyen şizofren hasta grupları arasında MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 11. Sigara içen ve içmeyen şizofrenlerin Hemogloblin GSH düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)

	n	Ortalama	SD	z	p
Sigara içmiyor	12	6.418	2.052	0.432	0.185
Sigara içiyor	59	6.946	2.218		

p>0.05

Sigara içen ve içmeyen şizofren hasta grupları arasında Hemogloblin GSH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 12. Sosyal içici düzeyinde alkol alan ve almayan Şizofrenlerin MDA düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)

	n	Ortalama	SD	z	p
Sosyal içici düzeyinde alkol alıyor	12	4.718	1.032	0.347	0.921
Hiç alkol almıyor	59	4.912	1.179		

p>0.05

Sosyal içici düzeyinde alkol alan ve hiç alkol almayan şizofren hastaların MDA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 13. Sosyal içici düzeyinde alkol alan ve alkol almayan Şizofrenlerin hemoglobin GSH düzeyi ortalamaları açısından karşılaştırılması (Mann-Whitney U testi)

	n	Ortalama	SD	z	p
Sosyal içici düzeyinde alkol alıyor	12	7.288	1.694	0.277	0.237
Hiç alkol almıyor	59	6.679	2.249		

$p > 0.05$

Sosyal içici düzeyinde alkol alan ve hiç alkol almayan şizofren hastaların Hemoglobin GSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Merkezi Sinir Sistemi pek çok sebepten dolayı serbest radikal hasarına duyarlı olabilir. Her şeyden önce membran lipidleri çoklu doymamış yağ asitlerinden zengindir. İkincisi beyindeki katalaz (CAT) aktivitesi zayıftır ve beyinde orta derecede superoksitdismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz vardır. Üçüncüsü insan beyininin bazı bölgeleri (örneğin globus pallidus ve substantia nigra) demir açısından zengindir. Buna rağmen beyin omurilik sıvısında belirgin bir demir bağlama kapasitesi yoktur. Belli nörotransmitterlerin reseptörlerine doğru bağlanabilmesi için demir iyonları gerektiğinden, demir öğrenme ve hafızada önemli roller oynuyor gibi görünmektedir. Dolayısıyla beyinde yüksek miktarda demir bulunması gerekli olabilir ama bu durum beyin hücrelerinin herhangi bir durumda zedelenmesi halinde serbest radikal üretiminin aşırı yapılmasına yol açabilir (10). Yine beyinde yüksek oksijen tüketimi vardır ve okside edilebilen substratlardan, esasen de katekolaminlerden ve doymamış lipidlerden zengindir. Tüm bu sebeplerden dolayı MSS'nin bütün hastalıklarının da olduğu gibi şizofreninin etyopatogenezinde de serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi birçok araştırmaya konu olmuştur (1).

Bizim çalışmamızda şizofren hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Oysa çoğu çalışmada şizofrenlerde serum MDA düzeylerinin sağlıklı bireylere göre oldukça arttığı ve bu artışın sıklıkla artmış olan lipid peroksidasyonuna bağlı olduğu bildirilmektedir (3,7,11). Bu bulgular bizim MDA değerine ilişkin bulgularımızla örtüşmemektedir. Ancak bahsedilen literatürlerdeki çalışmalar daha çok negatif belirtili şizofrenlerle ilgilidir ve serum MDA düzeylerinin negatif belirtilerin baskın olduğu şizofrenlerde, pozitif belirtili şizofrenlere oranla daha fazla olduğu belirtil-

mektedir. Biz çalışmamızda şizofren hastaları negatif ve pozitif şizofrenler olarak ayırmadığımız için MDA ile ilgili sonuçlarımız farklı çıkmış olabilir, yine de rezidüel şizofreni tanımı ile negatif belirtilerle seyreden şizofreni arasında önemli oranda benzerlikler bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda rezidüel şizofreni ile diğer klinik tipler arasındaki MDA düzeyleri açısından yine bir fark bulunamamıştır. Yine MDA ile ilgili bulgularımız bize benzer bir şekilde şizofren hastaları negatif ve pozitif belirtili gruplar olarak almayan ve sağlıklı bireylerle karşılaştıran Altuntaş ve arkadaşlarının şizofren gruptaki artmış olan MDA bulguları ile de örtüşmemektedir. Sigara kullanımının serbest radikal oluşumunu artırdığına dair bilgiler vardır. Hasta grubumuzun büyük çoğunluğu (%83) sigara içenlerden olmasına rağmen sigara içen ve içmeyen şizofren grupları arasında MDA düzeyi ortalamaları açısından bir fark saptanamadı.

Şizofrenlerde antioksidan savunma sisteminin nonenzimatik yönlerini araştıran çalışmalar nispeten daha azdır. Bizde çalışmamızda antioksidan savunma sisteminin nonenzimatik elemanlarından olan glutatyonu araştırdık ve çalışmamızda önemli serbest radikal temizleyicisi olan glutatyonun şizofren olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az olduğunu saptadık. Ve bu sonuç literatürdeki genel sonuçla oldukça uyumludur. Bu sonuç Altuntaş ve ark.nın çalışma sonuçlarıyla da uyumlu görünmektedir (8). Yalnız glutatyondaki düşüklüğün, antioksidan savunma sistemindeki bir zayıflıktan mı yoksa artmış olan serbest radikalleri temizlemek için aşırı miktarda harcanmaya mı bağlı olduğu tartışmaya açıktır. Yine sigara kullanan ve kullanmayan şizofren hastaları arasında glutatyon düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Serbest radikal aktivitesindeki artışın, nöroleptik kullanımına bağlı gelişen geç diskinezinin bir sebebi olduğu iddia edilmektedir ve buna dayanılarak geç diskinezi tedavisinde E vitamini denenmektedir (12).

Ancak bu vitamene bağlı sonuçlar çelişkilidir, ayrıca serbest radikallerdeki artışın birincil olarak hastalığa mı yoksa doğrudan nöroleptik etkiye mi bağlı olduğu konusu henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu nedenle çalışmaya alınan hastalar, nöroleptik yan etkilerini olabildiğince dışlayabilmek amacıyla Chouinard EPS ölçeğiyle değerlendirilmiş ve geç diskinezi saptanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca tipik (haloperidol, klorpromazin, flufenazin vs) ve atipik (klozapin) nöroleptik kullanan hastalar arasında GSH ve MDA düzeyleri karşılaştırılmış ve gerek MDA gerekse GSH düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak serbest radikallerin ve antioksidan

savunma sisteminin şizofreninin etiopatogenezinde araştırılması gereken önemli bir alan olduğunu, bu güne kadar yapılmış olan çalışmaların farklı sonuçlar bildirmelerine karşın önemli bir tartışmayı başlattıklarını düşünüyoruz. Çalışmamızın bir bulgusu olan şizofrenik bozuklukta antioksidan savunma sisteminin zayıflığı, artmış olan serbest radikalleri temizlemek için aşırı harcanmaya mı, yoksa primer olarak, yetersiz yapıma mı bağlı olduğu tartışmalıdır ve bu noktanın özellikle araştırılmasının uygun olacağını düşünüyoruz. Bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda örneklem gruplarının daha geniş tutulmasının ve kan yerine Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) çalışmalarının yapılmasının daha sağlıklı sonuçlar vereceğine inanıyoruz.

Kaynaklar:

1. Lohr BJ: Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. Some speculations. Arch. Gen Psychiatry 1991;48:1097-1104.
2. Buckman TD, Kling AS; Eiduson S: Glutathion peroxidase and CT Scan abnormalities in Schizophrenia. Biol. Psychiatry 1987;28:1349-1356.
3. Pavlova O: Comparative studies of lipid peroxidations and antioxidant status in patients with Schizophrenic, Affective and Schizoaffective psychosis. X. Dünya Psikiyatri Kongresi Tebliğ Özeti, Madrid, 1996.
4. Reddy R, Sahebarao M, Mukherjee S: Enzymes of the antioxidant defence system in Chronic Schizophrenic Patients. Biol Psychiatry 1991;30:409-412.
5. Andreasen N.C. Schizophrenia : From mind to molecule. American Psychiatric Press, Washington, 1994.
6. Delibaş N, Özçankaya R, Özgüner F ve ark. Bilişsel durum değişimleri, depresif ve psikotik belirtilerle serbest radikal aktivitesinin ilişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi 1996;7:46-51.
7. McCreadie R.G, Mc Donald E, Wiles D: The Nithsdale Schizophrenia survey XIV. Plasma lipid peroxide and serum vitamin E level in patients with and without tardive dyskinesia and in normal subjects. Br J Psychiatry 1995; 167:610-617.
8. Altuntaş İ, Çoşkun İ, Akçay F, Çayköylü A, Anaç S: Şizofrenik Hastalarda Lipid peroksidasyonu. II. Biyolojik Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, İstanbul, 1998:46-47.
9. Tateishi T, Yoshimize N, Kuzoya F: Serum lipid peroxide assayed by a new colorimetric method. Exp. Gerontology 1987;22:103-111.
10. Halliwell B: Oxidants and central nervous system: Some fundamental questions. Acta Neurol Scand 1989; 126:23-33.
11. Smith M, Sandy M, DiMonte D: Free radicals, Lipid peroxidations and Parkinson's disease (letter) . Lancet 1987; 3:38.
12. Lohr J.B, Cadet J.L, Lohr M.A: Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: the possible involvement of free radicals mechanisms. Schizophr Bull 1988;14(2):291-296.