

Şizofreni Hastalarında Oksidatif Stres ve Artmış Malondialdehit Düzeyinin Tanısal Performansı

Diagnostic Performance of Increased Malondialdehyde Level and Oxidative Stress in Patients with Schizophrenia

Onur HURŞİTOĞLU¹, Fatma Özlem ORHAN², Ergül Belge KURUTAŞ³, Adem DOĞANER⁴, Hüseyin Toygun DURMUŞ², Hatice KOPAR³

¹Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

ÖZ

Amaç: Şizofreni tanısı genellikle hasta ve hasta yakınları ile yapılan görüşmeler neticesinde konulmaktadır. Bu yüzden, son dönemde hastalığın olası biyobelirteçleri ile ilgili çalışmalara ilgi artmıştır. Şizofreni hastalarında Katalaz (CAT), Süperoksit Dismutaz (SOD) ve Malondialdehit (MDA) gibi oksidatif parametreler araştırılmış olmakla birlikte bu parametrelerin tanısal değeri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada amacımız, şizofreni hastalarında serum SOD, CAT ve MDA düzeylerini ölçmekle birlikte MDA'nın tanısal değerini test etmektir.

Yöntem: Çalışmamıza 30 şizofreni tanılı hasta ve 30 cinsiyet, yaş bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol dahil edildi. Şizofreni hastalarının semptomlarının şiddetini ölçmek için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda, şizofreni hastalarında MDA, SOD ve CAT serum

seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ROC curve ile yapılan analizde, MDA için kesim noktası 2,72 nmol/ml olarak bulunmuştur. MDA, SOD, CAT aktivitesi ve PANSS skorları, klorpromazin eş değer dozları, klinik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Özetle, biz şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek serum SOD, CAT ve MDA seviyeleri olduğu sonucuna ulaştık. Ayrıca, MDA'nın çok iyi bir tanısal lipid peroksidasyon biyobelirteci olarak kabul edilebileceği, ancak bu sonucun geçerliliğini test etmek için daha homojen gruplarda ileri çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, malondialdehit, tanısal değer, oksidatif stres, süperoksit dismutaz, katalaz

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is typically diagnosed through interviews with patients and their relatives. Thus, molecular biomarkers for this mental illness have recently become a hot topic for research. Oxidative stress and antioxidant parameters, such as catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA), have been investigated in schizophrenia; however, no studies have been conducted on the diagnostic performance of oxidative parameters. The goal of the present study is to examine the serum levels of SOD, CAT and MDA and to test the diagnostic performance of MDA in patients with schizophrenia.

Methods: Thirty patients with schizophrenia and 30 healthy gender- and age-matched controls were included in our study. Symptom severity in the patient group was rated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Results: The serum levels of MDA, SOD and CAT were found to be significantly increased in patients with schizophrenia compared to the control group. A receiver operating characteristic curve showed a cut-off point of 2.72 nmol/ml for the MDA diagnostic measure. No significant correlation was found ($p>0.05$) between MDA, SOD and CAT activity and PANSS scores or the chlorpromazine equivalent and clinical characteristics.

Conclusion: In summary, we found higher serum levels of SOD, CAT and MDA in patients with schizophrenia compared to healthy controls. MDA is considered a very good diagnostic lipid peroxidation marker, and further studies should be done to test its validity in patients with schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, malondialdehyde, diagnostic, oxidative stress, superoxide dismutase, catalase

Cite this article as: Hurşitoğlu O, Orhan FÖ, Kurutaş EB, Doğaner A, Durmuş HT, Kopar H. Şizofreni Hastalarında Oksidatif Stres ve Artmış Malondialdehit Düzeyinin Tanısal Performansı. Arch Neuropsychiatry 2021;58:184-188.

GİRİŞ

Şizofreni, nüfusun yaklaşık %0,7'sini etkileyen ciddi bir zihinsel hastalıktır (1). Hastalığın etyopatogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir, ancak şizofreni patofizyolojisinde yer alan nörokimyasal mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

Oksidatif stres, antioksidan savunma mekanizması ile prooksidan süreçler arasındaki düzensizlik olarak ifade edilebilir. Yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar, toksisite ve oksidatif stresin neden olduğu serbest radikallerin şizofreni patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceğini

göstermektedir (2). Hafif düzeyde oksidatif stress, bağışıklık sistemi tarafından patojenleri öldürmek için kullanıldığı için faydalı olabilir. Bununla birlikte antioksidan seviyelerinde düşüşe ve serbest radikal üretiminde artışa neden olan yüksek düzeyde oksidatif stress, hücre hasarına ve dolayısıyla hücre ölümüne neden olabilir (3). Antioksidan savunma sistemindeki eksiklik ve oksidatif hasar, şizofreni hastalarında gözlenen yüksek düzeyde oksidatif stres ile ilişkilidir (4).

Antioksidan enzimler veya lipid peroksidasyonu, pozitif ve negatif semptomlar, geç diskinezi dahil olmak üzere şizofrenide gözlenen psikopatoloji ile de ilişkilidir (5). Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak bilinir. Bu nedenle, MDA'nın serum veya plazma seviyeleri, lipid peroksidasyonunun belirteci olarak kabul edilir. Serbest oksijen radikallerindeki artış, aşırı lipid peroksidasyonuna neden olarak dokularda oksijen hasarına yol açabilir (4). Beyin omurilik sıvısı ve plazmada artan MDA seviyeleri beyinde oksidatif hasara neden olur (6). Bu tür hasarlar, antioksidanlar ve sitoprotektif enzimlerle engellenebilir. Katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimatik antioksidanlar, beyni serbest radikallerin neden olduğu hasara karşı korur (7). En çok incelenen antioksidanlar, hidrojen peroksit'in (H₂O₂) O₂ ve H₂O'ya parçalanmasını katalize eden CAT ve süperoksit radikallerini (O₂⁻) H₂O₂'ye dönüştüren SOD'dur (8).

Daha önce yapılan çalışmalarda genellikle, şizofreni hastalarında MDA'nın serum ve plazma düzeylerinin arttığını gösterilmiştir (7, 9-12). Bununla birlikte antioksidan sistem ile ilgili çalışmalarda, grupların yeterince homojen olmaması ile de ilişkili olabilecek daha çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (3-5, 13-18). CAT, SOD ve MDA gibi oksidatif parametreler araştırılmış olmakla birlikte bu parametrelerin tanısal değeri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Şizofreni teşhisi konması ruhsal durum muayenesi, hasta ve hasta yakınlarından alınan anamneze dayanır. Bu durum vakaların objektif olarak değerlendirilmesinde karışıklığa yol açabilmektedir. Bu bağlamda, moleküler biyobelirteçlerin zihinsel hastalıklarda teşhisin netleşmesine yardımcı olup olamayacağı ile ilgili çalışmalar son dönemde artmaktadır. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalarda prolidaz ve CAT'in tanısal değeri incelenmiştir (19, 20). Buna ek olarak, CAT, SOD ve MDA'nın serum seviyeleri ve tanısal değerleri majör depresyon hastalarında çalışılmıştır (21). Bu çalışmada amacımız, şizofreni hastalarında serum SOD, CAT ve MDA düzeylerini ölçmekle birlikte MDA'nın tanısal değerini test etmektir. Bildiğimiz kadarıyla, şizofreni hastalarında MDA'nın tanısal değeri üzerine hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

YÖNTEM

Çalışmamıza 30 şizofreni tanılı hasta ve 30 cinsiyet, yaş bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol dâhil edildi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hastanesi personeli kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi. Hasta grubu Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine 2019 kasım-2020 şubat ayları arasında başvuran, klinik gidişatı remisyonunda olan şizofreni hastalarından oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen hastalar en az 6 aydır antipsikotik tedavi alıyordu. Şizofreni hastalarının yaşları 25 ile 45 arasında olup, hastalık süreleri 1 ila 25 yıl aralığındaydı. Tüm hastalar nitelikli bir psikiyatrist tarafından, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı'ya (DSM-5) göre yapılandırılmış klinik görüşme ile değerlendirildi. Hasta grubunda semptom şiddetini ölçmek için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) kullanıldı. Etik onayı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulundan alındı (onay tarihi: 17.07.2019, sayı: 10). Çalışmanın içeriği hasta ve kontrol grubuna anlatıldı, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu dolduruldu. Hastaların klinik özellikleri ve katılımcıların demografik verileri kaydedildi. Şizofreni hastaları alkol/madde kullanımı, diyabet öyküsü, şizofreni haricinde eş zamanlı DSM-5 tanıları, ağır kafa travması, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ve zeka geriliği gibi dışlama kriterleri açısından incelendi.

Gece boyunca açlık sonrası, sabah 8 ile 11 arasında kontrol ve hasta gruplarının kollarından kan örnekleri alındı. Bu numuneler santrifüj edildi ve elde edilen serum numuneleri değerlendirilene kadar -25°C'de saklandı.

CAT aktivitesi, 230 nm'de H₂O₂ konsantrasyonunda azalmayı değerlendiren Beutler yöntemi kullanılarak ölçüldü (22). Analiz ortamı, 10 mmol/L H₂O₂, 1 mol/L fosfat tampon solüsyonu (pH 7) ve 1.0 mol/L Tris HCl-5 mmol/L disodyum etilendiamintetraasetik asit (EDTA) tampon solüsyonu kullanılarak oluşturuldu.

SOD aktivitesi Fridovich tarafından tanımlanan yöntemle göre, p-iodonitrotetrazolium violet ile reaksiyona giren süperoksit radikalleri üretmek için ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak ölçüldü. Analiz ortamı, 3-sikloheksilamin-1-propansülfonik asit (CAPS) tampon çözeltisi (0,94 mmol/L EDTA, doymuş NaOH ve 50 mmol/L CAPS) (pH 10,2), 0,01 mol/L fosfat tamponu, 80 U/L ksantin oksidaz ve substrat çözeltisi (0,025 mmol/L INT, 0,05 mmol/L ksantin). SOD ve CAT aktiviteleri için sonuçlar U/ml olarak ifade edildi.

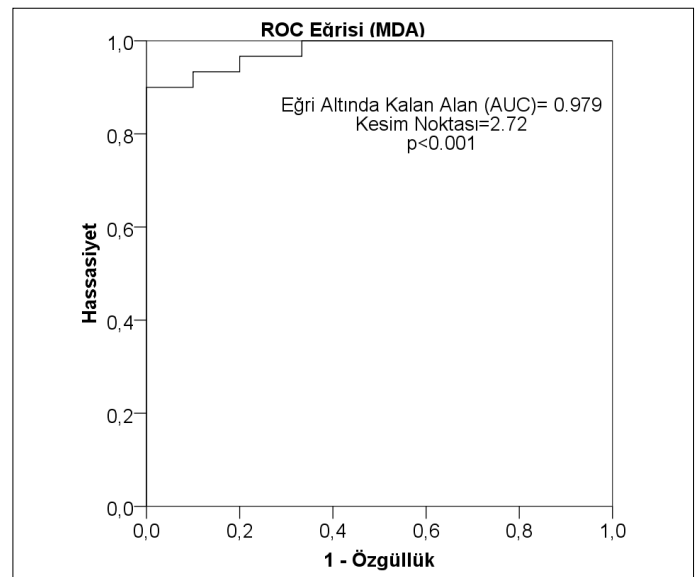
Lipid peroksidasyonu, lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeyi değerlendirilerek ölçüldü. Plazmadaki MDA konsantrasyonu, Ohkawa yöntemi kullanılarak tiyobarbitürik asitle reaksiyonu ile ölçüldü. (23). MDA'nın serum seviyeleri nmol/ml protein olarak ifade edildi.

İstatiksel Analiz

Normal dağılıma sahip verilerin istatistiksel değerlendirmesi için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda normal dağılıma sahip değişkenlerin karşılaştırılması bağımsız örneklem t testi ile yapıldı. Bağımsız gruplardaki değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenleri değerlendirmek için Ki-Kare testi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Şizofreni hastalarında MDA'nın kesim noktası belirlemek için ROC eğrisi çizildi. Bu çalışmada p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel parametreler ortalama ± standart sapma ve medyan olarak ifade edildi.

BULGULAR

Hastalar ve sağlıklı kontroller arasında cinsiyet (hasta: 21 erkek, 9 kadın; kontrol: 19 erkek, 11 kadın; p=0,584) veya yaş (hasta: 34,77±6,13, kontrol: 33,24±9,64) açısından anlamlı bir fark bulunamadı ([ortalama±SD],



Şekil 1. MDA'nın ROC eğrisi. (Hassasiyet: 0,933, Özgüllük: 0,900, AUC: 0,979. Kesim Noktası: 2,72 ng/mL.)
MDA: Malondialdehit; AUC: eğri altında kalan alan.

Tablo 1. Demografik Veriler ve Hastaların Klinik Özellikleri

| | | | GRUP | | P |
|--------------------------------|---------------|------|-----------------------|----------------|-------|
| | | | Şizofreni (n:30) | Kontrol (n:30) | |
| Yaş ^a Ortalama ±SD | | | 34,77±6,13 | 33,24±9,64 | 0,470 |
| Cinsiyet ^b | Erkek | n(%) | 21,00(70,00) | 19,00(63,30) | 0,584 |
| | Kadın | n(%) | 9,00(30,00) | 11,00(36,70) | |
| Sigara ^b | Var | n(%) | 13,00(43,30) | 6,00(20,00) | 0,052 |
| | Yok | n(%) | 17,00(56,70) | 24,00(80,00) | |
| Sigara Günlük (Adet) | Ortalama ±SD | | 12,15±8,31 | 18,5±5,57 | 0,109 |
| Hastalık Süresi (Yıl) | Ortalama | | 12,20±6,45 | | |
| Hastanede Yatış Sayısı | Ortalama | | 3,70±3,22 | | |
| Klorpromazin Eşdeğeri (mg/Gün) | Medyan(Q1-Q3) | | 600,00(333,30-883,30) | | |
| Panss pozitif | Ortalama | | 15,70±5,94 | | |
| Panss negatif | Ortalama | | 17,73±5,58 | | |
| Panss genel | Ortalama | | 32,63±9,47 | | |
| Panss toplam | Ortalama | | 66,07±16,57 | | |

^aBağımsız Örneklem t testi;^bKi-kare testi; α:0,05,

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Tablo 2. Oksidatif Parametreler

| | | GRUP | | P |
|---------------|---------------|-----------------|-----------------|----------|
| | | Şizofreni | Kontrol | |
| MDA (nmol/ml) | Medyan(Q1-Q3) | 3,31(3,03-3,65) | 2,21(2,01-2,45) | p<0,001* |
| SOD (U/ml) | Medyan(Q1-Q3) | 5,25(4,46-5,92) | 3,62(3,36-4,02) | p<0,001* |
| CAT (U/ml) | Medyan(Q1-Q3) | 0,60(0,50-0,67) | 0,37(0,34-0,41) | p<0,001* |

*Mann-Whitney U testi; α:0,05; *farklılık istatistiksel olarak anlamlı

SOD: Süperoksit Dismutaz, CAT: Katalaz, MDA: Malondialdehit

Tablo 3. MDA, SOD CAT Düzeyleri ile Değişkenler Arasındaki Korelasyon

| | MDA | | SOD | | CAT | |
|-----------------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | R | P | r | p | r | p |
| Panss pozitif | 0,150 | 0,428 | 0,224 | 0,233 | 0,139 | 0,464 |
| Panss negatif | 0,063 | 0,739 | 0,056 | 0,768 | 0,260 | 0,165 |
| Panss genel | -0,056 | 0,769 | 0,066 | 0,730 | 0,077 | 0,688 |
| Panss toplam | 0,053 | 0,781 | 0,139 | 0,462 | 0,155 | 0,412 |
| Hastalık Süresi | -0,145 | 0,444 | -0,135 | 0,477 | -0,078 | 0,683 |
| Yaş | -0,163 | 0,389 | -0,320 | 0,085 | -0,041 | 0,829 |
| Klorpromazin eşdeğeri | 0,126 | 0,506 | 0,147 | 0,437 | 0,292 | 0,118 |

Spearman Korelasyon Analizi; α:0,05

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, MDA: Malondialdehit, SOD: Süperoksit Dismutaz, CAT: Katalaz

p=0,470) (Tablo 1). Hasta grubu 6 aydır remisyondaydı ve bu süreçte hastaneye yatırılmamıştı. Hasta grubu atipik, kombine antipsikotik tedavi almakta ve semptom şiddeti PANSS puanlarına göre hafif-orta düzeydeydi (Tablo 1).

MDA, SOD ve CAT düzeyleri kontrol grubuna göre şizofreni hastalarında önemli ölçüde artmıştı (hasta: 3,31 nmol/ml, kontrol: 2,21 nmol/ml; hasta: 5,25 U/ml, kontrol: 3,62 U/ml; hasta: 0,60 U/ml, kontrol: 0,37 U/ml; p<0,001) (Tablo 2). ROC eğrisi ile MDA'nın tanılabilirliği için 2,72 nmol/ml'lik bir kesim noktası tespit edildi (Şekil 1). MDA, SOD ve CAT aktivitesi ile PANSS skorları, klorpromazin eşdeğer dozları ve klinik özellikler arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı (p>0,05) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hasta grubunda kontrol grubuna göre MDA, SOD ve CAT serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, MDA, SOD

ve CAT serum seviyeleri ile PANSS skorları veya klorpromazin eşdeğeri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ek olarak çalışmamızda, şizofreni hastalarında ROC eğrisine göre serum MDA seviyelerinin çok iyi bir tanılabilirlik değeri olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen, medikal tedavi alan şizofreni hastalarında artmış serum MDA aktivitesi, önceki araştırmaların çoğunluğu ile tutarlıdır. Örneğin, Zhang ve ark. tarafından MDA'nın şizofreni alt tiplerinde kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Benzer şekilde, şizofreni hastalarında plazma ve serum MDA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (10, 11, 24). Şizofreni hastalarının kırmızı kan hücrelerinde ve beyin omurilik sıvısında MDA düzeylerini değerlendiren çalışmalarda, yine anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (4, 25). İlaç kullanımı olmamış şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda da kontrollerden daha yüksek MDA düzeyleri tespit edilmiştir (7, 12). Bizim çalışmamızda elde edilen bulguların aksine literatürde, şizofreni ve sağlıklı kontroller

arasında MDA düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamayan veya azalma gösterilen çalışmalarda bulunmaktadır (13, 26).

Şizofreni hastalarında gözlenen artmış MDA düzeyleri, membran fosfolipidlerinde meydana gelen peroksidatif hasarın bir belirteci olarak değerlendirilebilir. Sonuçta, bu süreç nöronal membranda bozulmaya yol açar. Dolayısıyla hücre döngüsünde ve nörotransmitter salınımı, alımında düzensizliğe neden olur (6).

Şizofreni genellikle kronik gidişata sahip olup, etiyolojik olarak heterojendir. Şu anda şizofreni hastaları için spesifik bir görüntüleme yöntemi veya kan testi bulunmamaktadır. Bu nedenle, tanıya yardımcı olmak ve diğer akıl hastalıklarını dışlamak için yeni tanısal biyobelirteçleri belirlemek önemlidir. ROC analizinde, bir değer in ayırt ediciliğinin belirlenmesi eğri altındaki alana (AUC) göre değerlendirilmektedir. ROC eğrisi: 0,9-1 = çok iyi, 0,8-0,9 = iyi, 0,7-0,8 = orta, 0,6-0,7 = zayıf ve <0,6 = başarısız şekilde kategorize edilmektedir (27).

Biyobelirteçler ile ilgili olarak son zamanlarda yapılan bazı klinik çalışmalarda, zihinsel hastalıklarda tanısal değerleri çalışılmıştır. Güneş ve ark tarafından, artmış serum prolidaz düzeylerinin şizofreni hastaları için tanısal bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (20). Çalışmalarında AUC: 1.0 olarak bulunmuş olup, pozitif ve negatif tahmin değerleri % 100'dür. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada, katalazın bipolar bozukluğu olan hastalarda iyi bir tanısal biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (AUC: 0.989) (19). Başka bir çalışmada ise şizofreni hastalarında anjiyotensin I dönüştürücü enzim düzeyinin orta düzeyde tanısal değere sahip olduğu gösterilmiştir (AUC: 0.701) (28). Aynı şekilde Gadelha ve ark, şizofreni hastalarında Ndel1 enzim aktivitesinin orta düzeyde tanısal değerinin olduğunu göstermiştir (AUC: 0.70) (29). Ayrıca yakın zamanda yapılan çalışmamızda, GPER-1'in şizofreni hastaları için iyi bir tanısal değere sahip olduğu gösterildi (30).

Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma şizofreni hastalarında ROC eğrisi ile MDA düzeylerinin tanısal değerini test eden ilk çalışmadır. Bu çalışmada, AUC: 0.979 olarak tespit edildi. Bu bulgu, serum MDA düzeylerinin çok iyi tanısal değere sahip olduğunu göstermektedir. Daha önce bahsedildiği gibi, çoğu çalışmada artmış MDA düzeyleri gösterilmiş olmasına rağmen, bu şizofreni hastaları için evrensel bir bulgu değildir. MDA düzeylerinin şizofreni hastalarında tanısal biyobelirteç olarak kullanılması gereken yeni bir yöntem olduğunu iddia etmiyoruz. Bununla birlikte, şizofreni hastalarında MDA'nın tanısal değerini test etmek için daha geniş ve homojen gruplarda ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Antioksidan etkilere sahip enzimler arasında; CAT (H₂O₂'nin detoksifikasyonu için) ve SOD (süperoksit radikallerinin detoksifikasyonu için) oksidatif stresi azaltmada önemli role sahiptir. Çalışmamızda, medikal tedavi alan kronik şizofreni hastalarında artmış serum SOD ve CAT aktiviteleri bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmaların çoğunluğunda yüksek MDA düzeyleri gösterilmiş olmasına rağmen, bu tutarlılık SOD için söylenememektedir. Elde ettiğimiz sonuçlara paralel olarak, bazı çalışmalarda şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla artmış SOD aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur (3, 5, 14). Buna karşılık, şizofreni hastalarının kontrollere kıyasla azalmış SOD aktivitesine sahip olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (13, 15, 16). Şizofreni hastalarında CAT değerleri üzerine yapılan çalışmalara bakıldığında; düşük, normal veya yüksek aktiviteye sahip olduğunu gösteren tutarsız sonuçlar bulunmaktadır (4, 15, 17, 18). İlgili çalışmalarda SOD ve CAT değerlerinde bahsedilen farklılıkların olması, şizofreni hastalarında antioksidan savunma mekanizmaları ile prooksidan süreçler arasında bir düzensizlik olduğuna işaret edebilir. Bu çalışmada şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek SOD, CAT ve MDA düzeyleri tespit edilmiştir. Bu sonuç, şizofreni hastalarında artan serbest radikalleri kompanse

edebilmek için antioksidan aktivitelerinde artış gerçekleşebileceğini göstermektedir.

Özetle, biz bu çalışmada, şizofreni hastalarında artmış SOD, CAT ve MDA serum seviyeleri olduğunu gösterdik. Ek olarak bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, MDA'nın şizofreni hastalarında tanısal değerini test eden ilk çalışmadır. Bu çalışmada şizofreni hastalarında saptanan MDA'nın tanısal değeri (hassasiyet: 0.933, özgüllük: 0.900), aşırı lipid peroksidasyonu ile ilişkili hücre zarı hasarının şizofreni patofizyolojisinde önemli rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. MDA'nın depresyon gibi diğer psikiyatrik hastalıklar içinde tanısal değere sahip olduğu gösterilmiştir; bu nedenle MDA'nın tanısal değerine ilişkin elde ettiğimiz sonucun şizofreniye özgü olduğunu savunmuyoruz (21). Bu çalışmamızın önemli bir kısıtlılığıdır. Bu nedenle MDA'nın şizofreniye özgü bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek için diğer psikiyatrik hastalıkları içeren daha homojen gruplar üzerinde ileri çalışmalar yapılmalıdır. Çalışmamızda diğer kısıtlılıklar; örneklem boyutunun küçük olması, kesitsel tasarıma sahip olması, hasta grubunda süregelen ilaç kullanımını ve katılımcıların egzersiz, diyet ve vücut kitle indeksinin değerlendirilmemesidir. MDA'nın tanısal değeri ile ilgili elde ettiğimiz sonuç başlangıç olarak değerlendirilmeli ve bu konu ilgili daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Etik Komite Onayı: Etik onayı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulundan alındı (onay tarihi: 17.07.2019, sayı: 10).

Hasta Onamı: Çalışmanın içeriği hasta ve kontrol grubuna anlatıldı, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu dolduruldu.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağışsız.

Yazar Katkıları: Fikir - OH, FÖO, EBK; Tasarım - OH, FÖO; Denetleme - OH; Kaynaklar - OH, EBK; Material: OH; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - HTD, HK; Analiz ve/veya Yorum - AD; Literatür Taraması - OH, FÖO; Yazıyı Yazan - OH, FÖO; Eleştirel İnceleme - OH, FÖO, EBK.

Çıkar Çatışması: Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışmamızda herhangi bir finansal destek kullanılmamıştır.

KAYNAKLAR

- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76. [Crossref]
- Yao JK, Reddy R. Oxidative stress in schizophrenia: pathogenetic and therapeutic implications. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:1999-2002. [Crossref]
- Sarandol A, Kirli S, Akkaya C, Altın A, Demirci M, Sarandol E. Oxidative-antioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1164-1169. [Crossref]
- Herken H, Uz E, Özyurt H, Söğüt S, Virit O, Akyol Ö. 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;6:66-73. [Crossref]
- 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;117:85-88. [Crossref]
- Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and ω -3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:463-493. [Crossref]
- Reyazuddin M, Azmi SA, Islam N, Rizvi A. Oxidative stress and level of antioxidant enzymes in drug-naïve schizophrenics. *Indian J Psychiatry* 2014;56:344-349. [Crossref]
- Zhang M, Zhao Z, He L, Wan C. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci* 2010;53:112-124. [Crossref]
- Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Zhou DF. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2006;81:291-300. [Crossref]

10. Mahadik SP, Mukherjee S, Scheffer R, Correnti EE, Mahadik JS. Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry* 1998;43:674–679. [\[Crossref\]](#)
11. McCreadie RG, MacDonald E, Wiles D, Campbell G, Paterson JR. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XIV. Plasma lipid peroxide and serum vitamin E levels in patients with and without tardive dyskinesia, and in normal subjects. *Brit J Psychiat* 1995;167:610–617. [\[Crossref\]](#)
12. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Oxidative stress, α -tocopherol, ascorbic acid and reduced glutathione status in schizophrenics. *Indian J Clin Biochem* 2006;21:34. [\[Crossref\]](#)
13. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, Wagh UV, Debsikdar VB, Mahadik SP. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 2003;121:109–122. [\[Crossref\]](#)
14. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Su JM, Cao LY. A double-blind, placebo-controlled trial of extract of *Ginkgo biloba* added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62:878–883. [\[Crossref\]](#)
15. Raffa M, Barhoumi S, Atig F, Fendri C, Kerkeni A, Mechri A. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39:371–375. [\[Crossref\]](#)
16. Zhang XY, Chen D-C, Tan Y-L, Tan S-p, Wang Z-R, Yang F-D, Okusaga OO, Zunta-Soares GB, Soares JC. The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:201–208. [\[Crossref\]](#)
17. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998;32:385–391. [\[Crossref\]](#)
18. Othmen LB, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L, Kerkeni A. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:155–159. [\[Crossref\]](#)
19. Selek S, Altindag A, Saracoglu G, Aksoy N. Oxidative markers of Myeloperoxidase and Catalase and their diagnostic performance in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015;181:92–95. [\[Crossref\]](#)
20. Güneş M, Bulut M, Demir S, İbiloğlu AO, Kaya MC, Atlı A, Kaplan İ, Camkurt MA, Sir A. Diagnostic performance of increased prolidase activity in schizophrenia. *Neurosci Lett* 2016;613:36–40. [\[Crossref\]](#)
21. Camkurt MA, Findıklı E, İzci F, Kurutaş EB, Tuman TC. Evaluation of malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase activity and their diagnostic value in drug naïve, first episode, non-smoker major depression patients and healthy controls. *Psychiatry Res* 2016;238:81–85. [\[Crossref\]](#)
22. Beutler E. *Red Cell Metabolism: a Manual of Biochemical Methods*. Orlando, FL: Grune & Stratton; 1984.
23. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochem* 1979;95:351–358. [\[Crossref\]](#)
24. Dietrich-Muszalska A, Olas B, Glowacki R, Bald E. Oxidative/nitrative modifications of plasma proteins and thiols from patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2009;59:1–7. [\[Crossref\]](#)
25. Lohr JB, Kuczenski R, Bracha HS, Moir M, Jeste DV. Increased indices of free radical activity in the cerebrospinal fluid of patients with tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1990;28:535–539. [\[Crossref\]](#)
26. Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of ω -3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62:195–204. [\[Crossref\]](#)
27. Kim JW, Lee YS, Han DH, Min KJ, Lee J, Lee K. Diagnostic utility of quantitative EEG in un-medicated schizophrenia. *Neurosci Lett* 2015;589:126–131. [\[Crossref\]](#)
28. Gadelha A, Yonamine CM, Ota VK, Oliveira V, Sato JR, Belangero SI, Bressan RA, Hayashi MA. ACE I/D genotype-related increase in ACE plasma activity is a better predictor for schizophrenia diagnosis than the genotype alone. *Schizophr Res* 2015;164:109–114. [\[Crossref\]](#)
29. Gadelha A, Machado MF, Yonamine CM, Sato JR, Juliano MA, Oliveira V, Bressan RA, Hayashi MA. Plasma Ndel1 enzyme activity is reduced in patients with schizophrenia-a potential biomarker? *J Psychiatr Res* 2013;47:657–663. [\[Crossref\]](#)
30. Hursitoglu O, Orhan FO, Kurutas EB, Doganer A, Durmuş HT, Bozkus O. Evaluation Serum Levels of G Protein-Coupled Estrogen Receptor and Its Diagnostic Value in Patients With Schizophrenia. *Psychiatry Clin Psychopharmacol* 2020;30:115–121. [\[Crossref\]](#)