

# Şizofreni Hastalarında Oksidatif Stres ve Serbest Radikal Hasarının Göstergesi Olarak İdrarda Malondialdehit Ölçümü

## Measurement of Urinary Malondialdehyde Levels as an Indicator of Oxidative Stress and Free Radical Injury in Schizophrenic Patients

Bahadır EKER<sup>1</sup>, Memduha AYDIN<sup>2</sup>, M. Kemal KUŞCU<sup>2</sup>, Mehmet Z. SUNGUR<sup>2</sup>, A. Suha YALÇIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Psikiyatri Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Oksidatif stres ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki denge ve bu dengenin bozulmasının birçok hastalığın gelişimi ve prognozunda önemli bir rolü olduğu düşüncesi gün geçtikçe daha fazla kabul görmektedir. Bu çalışmada, yaşadıkları yüksek stresin getirdiği oksidatif hasar baz alınarak şizofreni hastaları üzerinden bu hasara bağlı olarak açığa çıkan diğer oksidatif stres belirteçleri ile idrar malondialdehit ölçümlerinin karşılaştırılması ve korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya Marmara Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran 20 şizofreni hastası ve 21 sağlıklı kontrol alınmış, hastalardan ve kontrol grubundan alınan kan ve idrar örneklerinde oksidatif stres parametreleri incelenmiştir.

**Bulgular:** Bulgularımız, oksidatif stres ile ilgili parametrelerden yükseltgenmiş glutatyon, plazma lipid peroksidasyonu ve idrar malondialdehit düzeylerinin şizofreni hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğunu, ayrıca özellikle hasta grubunda idrar ve plazma malondialdehit düzeylerinin belirgin derecede uyumlu olduğunu göstermiştir.

**Sonuç:** Çalışmamız daha fazla sayıda katılımcı ile yapılacak araştırmalar ile desteklendiği takdirde, idrar malondialdehit ölçümünün kolay uygulanabilir ve ucuz bir oksidatif hasar tarama belirteci olarak kullanılabilmesini ve yapılacak taramalar sayesinde bazı hastalıkların önlenmesine ve/veya yeni farmakolojik ajanların geliştirilmesine katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. (*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;25:64-8)

**Anahtar Kelimeler:** Şizofreni, Malondialdehit, Oksidatif stres, İdrar

### Abstract

**Objective:** The idea that oxidative stress has a significant role in development and prognosis of many diseases is being more widely accepted by the authorities. This study aims to examine urinary malondialdehyde assays and their concordance with other oxidative stress biomarkers in schizophrenic patients who have a highly stressful life due to their illness.

**Patients and Methods:** Participants were 20 schizophrenic patients who were being followed by Marmara University Medical School Hospital outpatient clinic and 21 healthy controls. Blood and urine samples were examined for oxidative stress parameters.

**Results:** Our results indicate that oxidized glutathione and plasma and urine malondialdehyde levels of patients were higher than those of control group. Urinary and plasma malondialdehyde levels showed a significant correlation especially in the patient group.

**Conclusions:** If the study is supported by additional studies and repeated with higher sample sizes the urinary malondialdehyde assay which is an easy and cheap method, may be used as an oxidative screening test and thus may prove to be useful for preventing oxidative stress dependent diseases and developing new pharmacological agents. (*Marmara Medical Journal* 2012;25:64-8)

**Key Words:** Schizophrenia, Malondialdehyde, Oxidative stress, Urine

### Giriş

Oksidatif stres, oksidasyon ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin oksidasyon lehine bozulmasıdır. Çoğunlukla

artmış serbest radikal üretiminin sonucu olarak gelişir. Bunun yanında antioksidan savunma sisteminin zayıflaması veya her iki durumun ortaklaşa etkisiyle de oluşabilir<sup>1</sup>. Oksidatif stres, hücrel toksisiteye yol açan bir dizi patofizyolojik sürecin tetiklenmesine

sebeplerdir. Serbest radikaller kısa ömürlü, reaktif moleküller olup, normal metabolik süreçler ve/veya çeşitli dış faktörlerin etkisiyle oluşurlar. Serbest radikaller organizma için fagositozda rol almak gibi faydalı işlevleri yanında, aşırı miktarda bulduklarında lipitler ve glikoproteinler gibi hücre yapısı üzerine toksik etkiler oluştururlar<sup>2,3</sup>. Lipitler bu hasara en duyarlı olan ve üzerinde şu ana dek en çok çalışılan bileşiklerdir<sup>4-6</sup>. Poliansature yağ asitlerinin çift bağları ile reaksiyona giren bu zararlı reaktifler lipit hidroperoksitlerinin oluşmasına yol açarlar<sup>7</sup>. Poliansature yağ asitlerinin temel sekonder oksidasyon ürünü olması ve serbest radikal hasarıyla ilişkisi olduğu düşünülen pek çok hastalıkta seviyelerinin yükseldiği bilindiğinden, malondialdehit en sık kullanılan oksidatif hasar belirteçidir<sup>8,9</sup>.

Beyin dokusu, çeşitli nedenlerle (yüksek oksijen tüketimi, hızla peroksitelebilen fosfolipitlerin fazla miktarda bulunması ve nöronların yenilenememesi gibi) serbest radikal hasarına özellikle duyarlıdır. Ayrıca, katekolamin metabolizması vücutta serbest radikal üreten başlıca kaynaklardır. Artmış katekolamin metabolizması ile birlikte olan durumlarda serbest radikal hasarının fazla olduğu bilinmektedir. Bu durum, şizofreni etyolojisinde en önemli hipotezlerden biri olan dopamin hipotezi ile beraber değerlendirildiğinde çok anlam kazanan bir patofizyolojidir<sup>10-12</sup>.

Çalışmamızın amacı, oksidatif stresin bir göstergesi olarak idrarda malondialdehit ölçümünü gerçekleştirmek ve bu yöntemin diğer oksidan parametrelerle ve özellikle en sık kullanılan plazma malondialdehit ölçümü ile korelasyonunu şizofreni hastaları üzerinden değerlendirmektir.

## Hastalar ve Yöntem

Marmara Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve Amerikan Psikiyatri Derneği'nin Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal (DSM-IV) Tanı Ölçütleri Elkitabı'na göre şizofreni tanısı konulan 20 hasta çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu, yaş ve cinsiyet yönlerinden araştırma grubuyla eşleşen, hiçbir psikiyatrik bozukluk tanısı almamış ve birinci derece akrabaları arasında şizofreni tanısı almış kimse olmayan 21 sağlıklı kişidir. Araştırma grubu ile kontrol grubuna ait sosyodemografik bilgiler Tablo I'de verilmiştir.

**Çalışmaya Alınma Kriterleri:** Amerikan Psikiyatri Derneği'nin Derneği'nin DSM-IV Tanı Ölçütleri Elkitabı'na göre "Şizofreni" tanısı alınması, 18-45 yaş arasında olmak, kendisi ve en az bir yakınından bilgilendirilmiş onam alınması.

**Çalışmadan Dışlama Kriterleri:** Ciddi bir dahili ya da nörolojik hastalığa (kanser, hipertansiyon, hiper-hipolipidemi, kronik böbrek yetmezliği, diyabet, epilepsi, serebro-vasküler olay, kafa travması öyküsü) sahip olmak, gebe ya da post-partum dönemde olmak.

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup çalışmaya katılan kişilerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Hem araştırma grubu hastalarından hem de kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden sabah 07.00-10.00 arasında kan ve idrar örnekleri alınmış, alınan örneklerde aşağıdaki incelemeler yapılmıştır.

## Eritrosit Glutasyon (GSH) ve Yükseltgenmiş Glutasyon (GSSG) Düzeyleri

Ölçümler glutasyonun sülfhidril grubu ile 5,5'-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) reaksiyonu sonrasında oluşan ürünün konsantrasyonunun spektrofotometrik olarak tayini şeklinde gerçekleştirildi. Oluşan sarı renkteki ürünün 412 nm'deki ekstinksiyon katsayısı (13,600 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>) kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar µmol glutasyon / g Hb olarak ifade edildi. Eritrosit yükseltgenmiş glutasyon (GSSG) düzeyleri serbest tiol gruplarının floresans veren o-phtaldialdehide ile oluşturduğu kompleksin yaydığı floresansın 350 nm dalga boyunda eksitasyon ve 420 nm dalga boyunda emisyon olarak ölçülmesi prensibi ile tayin edildi ve sonuçlar µmol GSSG / g Hb olarak ifade edildi<sup>13</sup>.

## Plazma Glutasyon Transferaz Aktivitesi

Glutasyon transferaz 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) ile glutasyon arasındaki konjugasyonu katalizler. Enzim aktivitesi her iki substratın son konsantrasyonları 1 mM olacak şekilde hazırlanan inkübasyon karışımına eklenen plazma örneklerinde ölçüldü<sup>14</sup>. Hesaplama glutasyon ve CDNB konjugasyonu sonucu oluşan ürün için saptanmış olan ekstinksiyon katsayısı (ε=9,6 mM<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>) kullanıldı. Enzimsel konjugasyondan kör değeri çıkarıldı ve sonuçlar nmol ürün/dakika/ml plazma olarak ifade edildi.

## Eritrosit Katalaz Aktivitesi

Katalaz hidrojen peroksite su ve moleküler oksijene yıkımını katalizler. Enzim aktivitesi hidrojen peroksite ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak 230 nm'deki yıkım hızının spektrofotometrik olarak takibi yoluyla ölçüldü<sup>15</sup>. Hesap için hidrojen peroksite ekstinksiyon katsayısı (ε=0,071 mM<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>) kullanıldı, sonuçlar U/g Hb olarak belirtildi.

## Plazma Eritrosit ve İdrar Malondialdehit (MDA) Düzeyleri

Plazmada lipit peroksidasyonu ürünleri ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan kırmızı renk spektrofotometrik olarak ölçüldü<sup>16</sup>. TBA ile reaksiyona girerek aynı rengi veren suda çözünür maddelerin ortamdan uzaklaştırılması için, serum lipitleri proteinlerle birlikte fosfotungstik asit/sülfürik asit ile çöktürüldü. Sonuçlar nmol MDA/mL plazma olarak ifade edildi. Eritrosit lipit peroksidasyonu için, hidrojen peroksite ile eksojen oksidatif baskı altında tutulan eritrositlerde zar lipitlerinin yıkım ürünü olan MDA ve TBA ile inkübasyonu sonucu oluşan pembe

**Tablo I.** Hasta grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna ait demografik bilgiler

|                                 | Hasta Grubu | Sağlıklı Kontrol |
|---------------------------------|-------------|------------------|
| Yaş (Ortalama ± Standart sapma) | 31,15±0,03  | 31,26±6,05       |
| Kadın                           | 11          | 12               |
| Erkek                           | 9           | 9                |
| Bekar                           | 20          | 11               |
| Evli                            | -           | 10               |
| İlkokul ve ortaokul             | 5           | 1                |
| Lise ve üzeri                   | 15          | 20               |
| Çalışan                         | 4           | 15               |
| Çalışmayan                      | 16          | 6                |

renkli kompleksin 532 nm'de verdiği absorbans ölçüldü. Sonuçlar nmol MDA/g Hb olarak ifade edildi<sup>17</sup>. İdrarda da TBA reaksiyonu sonucu oluşan renkli ürünün absorbans ölçümü yapıldı. Sonuçlar MDA için çizilen standart grafiğinden yararlanılarak hesaplandı<sup>18</sup>.

### Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Program for Social Sciences) for Windows 15,0 istatistik paket programıyla analiz edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde, kategorik değişkenlerin (örnek, demografiklerin) karşılaştırılmasında Ki-Kare, sürekli değişkenlerin (örnek, ölçek puanların) incelenmesinde ise t-test ve Pearson Korelasyon testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında dağılımına Kolmogorov-Smirnov Testi ile bakılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çok değişkenli analizde lojistik regresyon kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. Tüm analizler iki-kuyrukludur.

### Bulgular

Şizofreni hastalarının klinik bilgileri aşağıda verilmiştir. Hastalar ortalama 11,70±5,34 yıl önce şizofreni teşhisi almış ve ortalama 7,62±3,55 yıldır ilaç kullanmaktadır. On iki hastada (%60) ailede şizofreni hikayesi vardır. On hastada (%50) ciddi yaşam olayı (sevilen bir kişinin hastalığı, sevilen bir kişinin ölümü, ilişkisel sorunlar ve ayrılıklar) tespit edilmiştir. Cinsiyet, eğitim düzeyi ve yaş açısından araştırma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Medeni hal açısından iki grup arasında (Ki-kare=14,16, p<0,05) istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Araştırma grubunda daha önce evlenmiş veya evli olan yoktur ve bekâr sayısı (n=20) kontrol grubundan (n=11) daha fazladır. Çalışma durumu açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (Ki-kare=17,79, p<0,01). Kontrol grubuna göre (n=18) daha az sayıda hasta (n=4) halen çalışmaktadır.

### Oksidatif Stres Göstergeleri ile Hasta Demografik Bilgileri ve Hastalık Göstergeleri İlişkileri

Hasta grubunun oksidatif stres göstergeleri ile hastalık değişkenleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, cinsiyet açısından oksidatif stres parametreleri yönünden istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark bulunmamıştır. Önemli yaşam olayları bildiren hastaların diğer hastalara göre daha yüksek GSSG ve plazma lipid peroksidasyon (LP) düzeyleri vardır, sırasıyla U=19,50, z=2,28, p<0,05, ve U=18,00, z=2,15, p<0,05. Aile öyküsünde psikoz bulunan hastaların da GSH düzeyleri, 13,00 (126,00), istatistiksel anlamlılık düzeyinde aile öyküsü olmayan hastalara, 6,75 (54,00), göre daha yüksektir, sırasıyla U=18,00, z=2,32, p<0,05. İlaç kullanım süresi ile GSH ve plazma LP arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde pozitif korelasyon vardır, sırasıyla r=0,60, p<0,01 ve r=0,55, p<0,05.

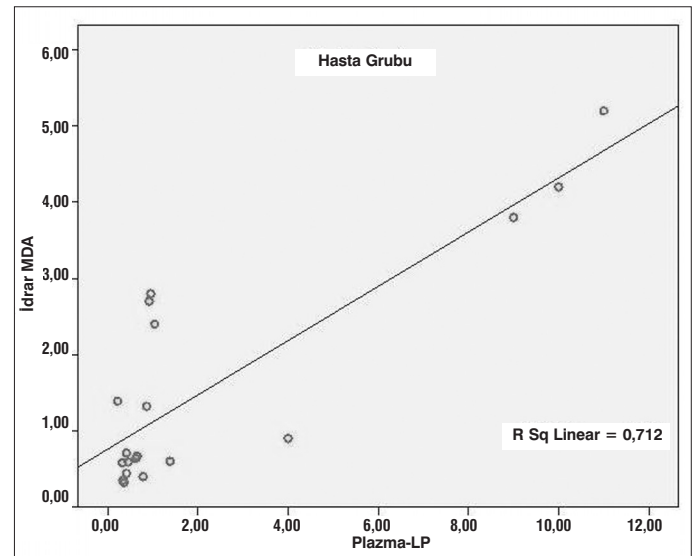
### Araştırma Grubu ile Kontrol Grubunun Oksidatif Stres Göstergelerinin Karşılaştırılması

Şizofreni hastaları, oksidatif stres göstergeleri ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Kolmogorov-Smirnov Testi'ne göre RBC-LP ve plazma-LP dışındaki değişkenler normal dağılım göstermektedir. VKİ'ye göre istatistiksel

anlamlılık düzeyinde gruplar arası fark olmadığından VKİ'ye bağlı oksidatif stres farklılıkları elimine edilmiştir. Şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında GSSG (µmol/g Hb) açısından istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık vardır (t=2,46, p<0,05). Şizofreni grubunun GSSG düzeyi (0,23±0,15 µmol/g Hb), kontrol grubuna (0,13±0,10 mmol/g Hb) göre daha yüksektir. Benzer şekilde idrar MDA (mM) düzeyleri açısından da istatistiksel anlamlılık düzeyinde gruplar arası farklılık vardır (t=2,66, p<0,05). Hasta grubu (1,52±1,48 mM), kontrol grubuna göre (0,63 ± 0,35 mM), daha yüksek düzeyde idrar MDA düzeyine sahiptir. Plazma açısından da şizofreni grubu istatistiksel anlamlılık düzeyinde daha yüksek ortalama sırasına sahiptir (U=102,00, p<0,01). İdrar ve eritrosit MDA değerleri hasta, kontrol ve tüm veriler için korelasyon açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubu dışında korelasyon belirlenmedi (r=0,512 p<0,05). Hasta grubu plazma lipid peroksidasyonu MDA değerleri ile idrar lipid peroksidasyonu MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli bir korelasyon (r=0,844 p<0,001) olduğu belirlendi (Şekil 1). İdrar ve plazma MDA değerleri kontrol ve tüm veriler açısından da korele bulundu (sırasıyla r=0,657 p<0,001, r=0,795 p<0,01).

### Tartışma

Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlü bileşiklerdir. Bu yüzden doğrudan ölçümleri zordur ve genellikle lipitler, proteinler ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli son ürünlerin ölçümü gibi dolaylı metotlar kullanılır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılan, lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden malondialdehitin ölçümüdür. Protein hasarı, DNA hasarı ve antioksidan seviyelerinin tayini (örn. glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz düzeylerinin ölçülmesi) de en çok kullanılan yöntemlerdendir<sup>9</sup>. Çalışmamızda, serbest radikal hasarının göstergesi olarak idrarda malondialdehit ölçümünün



Şekil 1. Hasta grubu idrar MDA değerleri ile plazma lipid peroksidasyon (LP) MDA değerlerinin karşılaştırılması (Pearson Correlation, 2-tailed: r=0,844 r<sup>2</sup>=0,712 p<0,001)

diğer parametrelerle korelasyonunu ve şizofreni hastalığı ile oksidatif stres ilişkisini araştırdık.

Şizofreninin de dahil olduğu birçok hastalıkta oksidatif stres konusu bilimsel çalışmalar arasındaki güncelliğini korumaya devam etmektedir. Şizofreni hastalarında yapılan oksidatif stres çalışmaları oksidan ve antioksidan sistemler arasında bir dengesizlik olduğunu ortaya koymuştur<sup>19,20</sup>. Çalışmamızda, araştırma grubu ile kontrol grubu demografik özellikleri ve oksidatif stres göstergeleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında demografik değişkenler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hastaların oksidatif stres değişkenleri ile klinik göstergelerinin ilişkisi incelendiğinde, çok önemli yaşam olayı bildiren hastaların GSSG ve plazma MDA düzeylerinin çok önemli yaşam olayı olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, stresli yaşam olaylarının fiziksel ve ruhsal sağlığı etkilediği yönündeki bulgularla, özellikle de biyolojik stres göstergelerini olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalarla örtüşmektedir<sup>20,21</sup>.

Uzun süreli stresin biyolojik sistemlerde kalıcı hasarlara yol açabildiği, özellikle de bağımsızlığı düşürebildiği birçok araştırıcı tarafından ileri sürülmektedir<sup>22-24</sup>. Bu çalışmada GSSG, idrar MDA ve plazma MDA değerlerinin şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilen bu parametreler literatürdeki bulgularla uyumludur ve hasta grubunun oksidatif stres altında olduğunu göstermektedir. Eritrosit MDA düzeyleri, şizofreni grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu örneklem sayısının sınırlı olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda idrar MDA düzeyine de bakılmıştır. İdrar MDA düzeyi, plazma MDA düzeyinin bir izdüşümü olarak görülmektedir<sup>25-28</sup>. Oksidatif stres üzerine etkili olabilecek, hastalığa ait olan ve olmayan diğer faktörler (örn. ilaç kullanımı, yaş, cinsiyet, sigara, beslenme alışkanlıkları gibi) de göz önünde bulundurulmalıdır<sup>29</sup>. Bu faktörler arasında ilaç kullanımı önemli bir yer tutar. Bu konuda yapılmış olan çalışmaların sonuçları ilaç kullanımının, ilacın türünden bağımsız olarak oksidatif stresi arttıran bir faktör olduğunu, ilacın tipik ya da atipik olmasının anlamlı bir farklılık yaratmadığını, antipsikotik ilaç dozunun artmasıyla antioksidan potansiyelin düştüğünü ve oksidatif stresin arttığını göstermektedir<sup>30</sup>. Antipsikotik ilaçlar genel olarak oksidan özellikleri antioksidan özelliklerinden daha fazla olan moleküllerdir<sup>31,32</sup>. Çalışmamızda, diğer bazı çalışmalarla paralel şekilde, ilaç kullanım süresi ile hem GSH hem de plazma MDA düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır<sup>33,34</sup>.

Oksidatif stres düzeyine etkili olabilecek bir diğer faktör de cinsiyet farklılıklarıdır. Birçok çalışma erkeklerin daha yüksek antioksidan savunma sistemine sahip olduğunu göstermektedir. Erkekler lehine olan bu fark, araştırmaların genelinde hastalık durumunda da kendini göstermektedir. Bu çalışmada, önceki birkaç araştırmaya benzer şekilde, hasta grubunda antioksidan düzeyleri bakımından cinsiyetler arası fark gözlenmemiştir. Bu sonuç, hastalığın cinsiyetleri antioksidan açısından birbirine yaklaştırdığı, kadınların hastalığa karşı antioksidan sistem cevabının daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilir<sup>25,35,36</sup>. Ancak oksidatif stres düzeyine bireysel ve çevresel birçok faktörün birlikte etki ettiği ve bu

yüzden herhangi birinin etkisinin çok net olmadığı akıldan tutulmalıdır<sup>9</sup>. Bu konuda daha net bilgiler edinilebilmesi için, mesela ilaç faktörü ile ilgili olarak, hiç tedavisiiz hastaların atipik ve tipik antipsikotiklerle uzun dönemli tedavilerini içeren, prospektif ve örneklem sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılığı örneklem sayısının düşük olmasıdır. Düşük örneklem sayısı istatistiksel sonuçların gücünü ve güvenilirliğini düşürmektedir. Serbest radikal hasarı, birçok hastalığın etiolojisi ve prognozu açısından üzerinde önemle durulan bir kavramdır. Lipitler bu hasara en duyarlı olan ve üzerinde şu ana dek en çok çalışma yapılan bileşiklerdir. Poliansatüre yağ asitlerinin çift bağları ile reaksiyona giren bu zararlı reaktifler lipit hidroperoksitlerinin oluşmasına yol açarlar. Malondialdehit, poliansatüre yağ asitlerinin temel sekonder oksidasyon ürünü olması ve serbest radikal hasarıyla ilişkisi olduğu düşünülen pek çok hastalıkta seviyelerinin yükselmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir oksidatif hasar belirteçidir<sup>8</sup>. Çalışmamızda, idrar MDA düzeyleri ile plazma MDA düzeyleri arasında önceki çalışmalarda<sup>37,38</sup> da ileri sürüldüğü gibi anlamlı bir korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Kolay, etkin ve ucuz oksidatif hasar belirteçleri bulunması hem bu hastalıkların kötüleşme yatkinliğini belirleyen faktörlerin aydınlatılması, hem de bu yatkinliğe yönelik koruyucu müdahalelerin oluşturulabilmesi açısından çok önemlidir. Şizofreni hastalarında antioksidan desteğinin pozitif ve negatif semptomları gerilediğini bildiren çalışmalar vardır<sup>39</sup>. Bu yönde elde edilecek bulgular koruyucu hekimlik uygulamalarının da gelişmesine katkı sağlayacaktır. Erken ve uygun müdahalelerle şizofreni gibi birçok hastalığın önlenmesi ve daha iyi prognoz ile seyretmesinin önemi tartışılmazdır<sup>40</sup>. Elde edilen bulgular, ileri ve daha geniş katılımlı çalışmalar ile desteklendiği takdirde, idrarda MDA ölçümü rutin klinik laboratuvar uygulamalarında ucuz, kolay uygulanabilir ve güvenilir bir tarama yöntemi olarak kullanım alanı bulabilir.

### Teşekkür

Bu araştırma Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiş (SAG-C-TUP-040609-0162 ve SAG-C-TUP-090909-0284) ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar tarihi ve sayısı: 10.10.2008-716).

### Kaynaklar

1. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991; 91: 31-8. doi:10.1016/0002-9343(91)90281-2
2. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 1998; 78: 547-81.
3. McCormick M, Denning GM, Reszka GM, et al. Biological effects of menadione photochemistry. *Biochem J* 2000; 350: 797-804. doi:10.1042/0264-6021:3500797
4. Marnett L. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology* 2002; 219-22. doi:10.1016/S0300-483X(02)00448-1
5. Ullusu NN, Sahilli M, Avci A, Canpolat O, Stefek M. Pentose phosphate pathway, glutathione-dependent enzymes and antioxidant defense during oxidative stress in diabetic rodent brain and peripheral organs. *Neurochem Res* 2003; 28: 815-23.
6. Uchida K. 4-hydroxy-2-nonenal: A product and mediator of oxidative stress. *Prog Lipid Res* 2003; 569: 1-26. doi:10.1016/S0163-7827(03)00014-6

7. Reddy RD, Yao JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostag Leukotr Ess* 1996; 55: 33-43. doi:10.1016/S0952-3278(96)90143-X
8. Mateos R, Leumbarri E, Ramos S. Determination of MDA by high performance liquid chromatography in serum and liver. *J Chromatogr* 2005; 827: 76-82. doi:10.1016/j.jchromb.2005.06.035
9. Valko M, Leibfritz D, Moncol J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001
10. Sadock BJ, Kaplan HI, Sadock VA, (Editors). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th ed., Philadelphia:Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.*
11. Owen MJ, O'Donovan, MC, Harrison PJ. Schizophrenia: a genetic disorder of the synapse? *Brit Med J* 2005; 330: 158-9. doi:10.1136/bmj.330.7484.158
12. Gümüştaş K, Atukeren P. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi 2008; 62: 329-40.
13. Afzal M, Afzal A, Jones A, Armstrong D. A rapid method for the quantification of GSH and GSSG in biological samples. *Methods Mol Biol* 2002; 186: 117-22. doi:10.1385/1-59259-173-6:117
14. Habig WJ, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. *J Biol Chem* 1974;249: 7130-9.
15. Beutler E. Catalase In: Beutler E, editor. *Cell metabolism manual and biochemical method.* New York: Grune and Stratton, 1982: 105-6.
16. Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods Mol Biol* 1998; 108: 101-6. doi:10.1385/0-89603-472-0:101
17. Stocks J, Offermane L, Modell CB, Dormandy TL. The susceptibility to autoxidation of human red cell lipids in health and disease. *Brit J Haematol* 1972; 23: 713-24. doi:10.1111/j.1365-2141.1972.tb03486.x
18. Hua Z, Akihiko K. Urinary marker for oxidative stress in kidneys in cisplatin-induced acute renal failure in rats. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21: 616-23.
19. Altuntas I, Aksoy H, Coskun I, Caykoylu A, Akcay F. Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenia patients. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1277-81. doi:10.1515/CCLM.2000.201
20. Reddy R, Sahebarao MP, Mukherjee S, Murthy JN. Enzymes of the antioxidant defense system in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiat* 1991; 15, 30: 409-12. doi:10.1016/0006-3223(91)90298-Z
21. Tosevski DL, Milovancevic MP. Stressful life events and physical health. *Curr Opin Psychiatr* 2006; 19: 184-9. doi:10.1097/01.yco.0000214346.44625.57
22. Black PH. Central nervous system-immune system interactions: psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrob Agents Ch* 1994; 38: 1-6.
23. Arıcıoğlu F. Şizofreni nörobiyolojisinde gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Sayısı* 2010; 3: 1-11.
24. Reiche E, Nunes S, Morimoto H. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 617-25. doi:10.1016/S1470-2045(04)01597-9
25. Dakhale G, Khanzode S, Saoji A, Khobragade L, Turankar A. Oxidative damage and schizophrenia: the potential benefit by atypical antipsychotics. *Neuropsychobiology* 2004; 49: 205-9. doi:10.1159/000077368
26. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemi elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11: 174-82.
27. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct* 2002; 20: 171-5.
28. Evans DR, Parikh VV, Khan MM, Coussons C, Buckley PF, Mahadik SP. Red blood cell membrane essential fatty acid metabolism in early psychotic patients following antipsychotic drug treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69: 393-9. doi:10.1016/j.plefa.2003.08.010
29. Yao JK, Reddy R, Van Kammen DP. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000; 97: 137-51. doi:10.1016/S0165-1781(00)00230-4
30. Yao JK, Reddy RD, Van Kammen DP. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 287-310. doi:10.2165/00023210-200115040-00004
31. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, Van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 32: 1-8. doi:10.1016/S0920-9964(98)00030-9
32. Pazvantoğlu O. Şizofreni hastalarında plazma antioksidan-oksidan dengesi ve klinik belirtiler ile ilişkisi. *Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Uzmanlık Tezi, Ankara, 2009.*
33. Seetharamaiah C, Ganesan W. Oxidative stress and neopterin abnormalities in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 310-3.
34. Tiao LH, Chia WL, Tsu KL. Serum TBARS and free thiol levels in schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *Psychiatr Res* 2010; 177: 18-21
35. Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62: 205-12. doi:10.1016/S0920-9964(02)00407-3
36. Pae UC, Paik IH, Lee C, Lee SJ, Kim JJ, Lee CU. Decreased plasma antioxidants in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 54-6. doi:10.1159/000077942
37. Kuo T, Kuo C, Chiu W. Increased glomerular and extracellular malondialdehyde levels in patients and rats with focal segmental glomerulosclerosis. *Eur J Clin Invest* 2005; 4: 245-50. doi:10.1111/j.1365-2362.2005.01488.x
38. Ashok K, Inusha P. Urinary malondialdehyde levels in newborns following delivery room resuscitation. *Neonatology* 2008; 94: 96-9.
39. Sivrioğlu EY, Kirli S, Sipahioğlu D, Gürsoy B, Sarandöl E. The impact of fatty acids, vitamin E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia treated with haloperidol. *Prog Neuro-Psychopharm Biol Psych* 2007; 31: 1493-9.
40. Bitanirhwe BKY, Tsung-Ung WW. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 878-93.