

Atipik Antipsikotikler Antioksidan Sistemi Güçlendiriyor mu?

Erhan KURT *, H. Murat EMÜL **, E. Timuçin ORAL ***

ÖZET

Amaç: Şizofreni hastalarının antioksidan savunma sisteminde bozulma ve majör antioksidan seviyelerinde düşme olduğu ileri sürülmüştür. Bu doğal izleme çalışması ile, şizofreni veya sanrısız bozukluk tanılı hastalarda, haloperidol ve atipik antipsikotiklerin, potent bir antioksidan olan ürik asit düzeyi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: En az bir haftadır (depo antipsikotik alanlarda bir aydır) ilaç kullanmayan, tedavisi için haloperidol, klozapin, olanzapin, risperidon, ketiapin veya sülpirid başlanan 64 hastanın istatistiksel analizi yapılmıştır. Hastaların tedavi protokollerine müdahalede bulunulmamıştır. Çalışmanın başlangıcında ve asgari 2 ay sonra, tedavisini düzenli alan hastaların ürik asit değerleri ölçülmüş, vücut/kitle indeksleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalar arasında klozapin, olanzapin ve ketiapin kullanan gruplarda kan ürik asit düzeyinde iki ay sonra anlamlı artış bulunmuştur. Risperidon, sülpirid ve haloperidol alan gruplarda çalışma öncesine göre, ürik asit düzeyinde iki ay sonra herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Sonuç: Bulgularımıza göre, ürik asit düzeyini yükselten atipik antipsikotiklerin, total antioksidan kapasiteyi güçlendirebileceği ve oksidatif stresi önlemede önemli bir işlev göreceği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Ürik asit, haloperidol, atipik antipsikotikler, şizofreni

Düşünen Adam; 2008, 21(1-4):38-44

ABSTRACT

Do Atypical Antipsychotics Strengthen The Antioxidant System?

Objective: The impairment of antioxidant defence system and decrease of major antioxidant levels have been suggested in patients with schizophrenia. In this naturalistic follow up study, the influence of haloperidol and atypical antipsychotics on uric acid that is a potent antioxidant is aimed to compare in patients with schizophrenia or delusional disorder.

Method: The data of 64 patients who were drug free at least for one week (for depot antipsychotic users, drug free at least one month) and receiving haloperidol, clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine or sulpiride were analyzed. No intervention was made to the treatment regimens of the patients. The plasma uric acid levels, body mass indexes of the patients were determined at the beginning and after the second month of the treatment who had complied with the treatment regimens.

Results: In clozapine, olanzapine and quetiapine groups, the plasma uric acid level was found to be increased significantly after the second month of the treatment. There were no significant changes in uric acid levels among risperidone, sulpiride, haloperidol receivers two months later.

Conclusion: Regarding to our findings, atypical antipsychotics that increase uric acid level, may strengthen total antioxidant capacity and may have important function in preventing oxidative stress.

Key words: Uric acid, haloperidol, atypical antipsychotics, schizophrenia

* Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. Psikiyatri Kliniği, Uzm. Dr., ** Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr., *** Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. Psikiyatri Kliniği, Doç. Dr.

GİRİŞ

Reaktif oksijen türleri (ROS) metabolizma tarafından sürekli olarak üretilmekte ve çeşitli yollarla birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynamaktadır ^(1,2). Hassas dokularda ROS oksidatif hasara yol açabilir ^(3,4). Beyin bu hassas dokulardan biridir ve diğer organlara göre serbest radikallerin (SR) hasarlayıcı etkilerine duyarlıdır ⁽⁵⁾. SR'lerin oluşturduğu hasarın, birçok nöropsikiyatrik bozukluğun etyopatogenezinde önemli rol aldığını gösteren bulgular vardır ^(6,7). Bazı çalışmalar da, SR aracılığıyla oluşan nöronal disfonksiyonun şizofreninin patofizyolojisindeki rolüne odaklanmıştır ^(8,9). Birçok çalışmada ROS'un şizofreninin etyopatogenezinde rol oynadığını gösteren önemli bulgular vardır ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Ayrıca, şizofreni hastalarının antioksidan savunma sisteminde bozukluk ve majör antioksidan seviyelerinde düşme olduğu ileri sürülmüştür ⁽¹⁵⁻²⁰⁾.

Yao ve ark. ⁽¹⁷⁾ yaptıkları bir çalışmada, normal kontrollere göre şizofren hastaların kan serum düzeylerinde anlamlı derecede düşük ürik asit seviyeleri bulmuşlardır. Bu çalışmada, hem haloperidol tedavisi altında hem de ilaçsız ölçüldüğünde, şizofren hastalarda normal kontrollere göre düşük ürik asit seviyeleri olduğuna dikkat çekilmiştir. Haloperidol kesildiğinde ürik asit düzeyinde daha fazla düşme görüldüğü kaydedilmiş, haloperidol tedavisinin ürik asit düzeyini yükseltmesine rağmen, hâlâ kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüklük bulunduğu belirtilmiştir.

Bazı klinik çalışmalar, antipsikotik tedavi altındaki şizofreni hastalarının antioksidan enzim aktivitelerinin tedavi ile ilişkili olduğunu göstermektedir ^(17,21,22). Literatürde, haloperidol ve klorpromazin gibi klasik antipsikotiklerin, SR ve lipit peroksidasyonu üzerine engelleyici etki-

si olduğunu gösteren laboratuvar çalışmaları vardır ⁽²³⁻²⁵⁾. Ancak, haloperidolün antioksidan savunma sistemine doğrudan düzenleyici etkisi olmadığını söyleyenler de vardır ⁽²⁶⁾.

Kırk sağlıklı gönüllü ve 48 şizofren hastanın karşılaştırıldığı 8 haftalık ileriye dönük, açık bir çalışmada, şizofreni grubunda yüksek süperoksit dismutaz ve malondialdehid ile düşük plazma askorbik asit seviyeleri bulunmuş ve atipik antipsikotiklerle (klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon) tedavi sonunda bu bulgular tersine dönmüştür ⁽²⁷⁾. Daha önce tedavi edilmemiş ilk atak şizofreni hastaları ve risperidonla tedavi edilen kronik şizofreni hastalarının sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmış; bu çalışmada, hasta grubunun albümin ve bilirubin seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Risperidon tedavisi altındaki hastalarla, tedavisiz ilk atak şizofreni hastalarının albümin, bilirubin ve ürik asit seviyeleri arasında bir fark olmadığı kaydedilmiştir ⁽²⁸⁾.

Plazma ürik asit, askorbik asit ve albümini total antioksidan kapasitenin %85'inden sorumludur ^(29,30). Bu yüzden, ürik asit gibi özgül antioksidan moleküllerin kan düzeylerini ölçmek önemli bilgi verebilir ve bunun az olması oksidatif strese ilgili önemli bulgular sağlayabilir.

Şizofreni hastalarında oksidanların ve bazı antioksidanların seviyelerine bakılmış ve bir kısmının antipsikotiklerle ilişkileri incelenmiştir. Ancak, haloperidol ve atipik antipsikotiklerin, antioksidan sistemin önemli bir ögesi ⁽¹⁷⁾ ve kolayca ölçülebilecek bir parametre olan ürik asit üzerine etkilerini karşılaştıran çalışma yapılmamıştır. Biz bu doğal izlem çalışması ile, şizofreni veya sanrısız bozukluk hastalarında, haloperidol ve atipik antipsikotiklerin, güçlü bir antioksidan olan ürik asit düzeyini etkileyip etkilemediğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Evreni: DSM-IV tanı ölçütlerine göre, şizofreni ya da sanrısız bozukluk tanısı almış, en az bir haftadır (depo antipsikotik alanlarda bir aydır) ilaç kullanmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar incelenmiş, çalışma protokolüne uygun 64 hastanın istatistiksel analizi yapılmıştır.

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri:

1. Madde kullanımı veya diğer tıbbi durumlarla ilişkili psikotik bozukluğu bulunanlar,
2. Geçici bir tanı kategorisi oluşturması nedeniyle "başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk" tanısı almış olan hastalar,
3. Herhangi bir endokrin sistem hastalığı olan hastalar,
4. Çalışmaya katılmayı kabul etseler bile sosyal destek eksikliği nedeniyle ilaç alımı ya da düzenli izleme olanağı bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Kullanılan Gereçler

1. *Sosyodemografik görüşme formu:* Hastaların; yaş, cinsiyet, hastalık öyküsü, tedavi özelliklerinin sorgulandığı yarı yapılandırılmış bir form hastalara uygulanmıştır.
2. *SCID-I:* DSM-IV ile birinci eksen psikiyatrik bozuklukların tanısını koymak için yapılandırılmış olan klinik görüşme formunun Çorapçıoğlu ve ark. tarafından Türkçeye uyarlanmış versiyonu kullanılmıştır⁽³¹⁾.

Laboratuvar Yöntem: Ürik asit düzeyleri, kolorimetrik Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slide kiti kullanılarak enzimatik yöntemle ölçülmüştür.

İşlem: Bütün hastalara önce SCID-I uygulanmış ve çalışmaya şizofreni veya sanrısız bozukluk tanı ölçütlerini dolduran hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim süresi, ağırlığı (oda giysisi ile), boyu (ayakkabısız), ilk tedavi yaşı, fiziksel hastalığı olup olmadığı ve madde kullanımı öyküsü kaydedilmiştir. Aynı zamanda hastalardan elde edilen veriler aile üyelerinden biri ile görüşülerek ve tıbbi kayıtlar incelenerek doğrulanmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastaların, tedavi başlanılmadan önce ve bir gecelik açlık sonrası ürik asit düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmaya alınan hastalarda en az bir haftadır (depo antipsikotik alanlarda bir aydır) ilaç kullanmamış olma veya daha önce hiç tedavi edilmemiş olma ölçütü aranmış, hastaları tedavi eden klinisyenin ilaç seçimine ya da ek tedavi (ilaç-EKT) vermesine müdahalede bulunulmamış ve ilk doz ilaç verildikten asgari 2 ay sonra haloperidol veya herhangi bir atipik antipsikotik kullananların boy, ağırlık ve ürik asit değerlerinin ölçümleri yenilenmiştir. Bütün hastaların vücut/kitle indeksi (VKİ) tedavi başlamadan ve başlandıktan 2 ay sonra hesaplanmıştır.

İstatistik Değerlendirme: İstatistik işlemler sırasında, SPSS PC 13.0 Windows versiyonu kullanılarak; tanımlayıcı istatistikler olan frekans, aritmetik ortalama ve bu verilerin ortalama etrafında dağılımını göstermek üzere standart sapma hesaplandı. İlaç grupları arasında cinsiyet dağılımları türdeşliği Pearson ki-kare ile incelendi. Tedavi sonrası ve öncesi ölçülen serum ürik asit düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Gruplara ait yaş, eğitim süresi, ilk tedavi yaşı ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamalarının birbirleriyle karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR**İlaç Gruplarının Özellikleri**

Olguların ilaç gruplarına göre dağılımı ve ilaç dozları Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. İlaç grupları ve ortalama dozları (mg/gün).

	Sayı	%	Ort.±SD
Haloperidol	16	16	15.3±5.0
Sülpirid	10	25.0	660.0±189.7
Klozapin	10	15.6	340.0±84.3
Olanzapin	9	14.1	9.4±4.6
Risperidon	12	18.8	3.6±2.2
Ketiapin	7	10.9	400.0±0.0
Total	64	100	-

İlaç grupları arasında demografik özellikler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların demografik özellikleri.

	Haloperidol	Sülpirid	Klozapin	Olanzapin	Risperidon	Ketiapin		
N	16	10	10	9	12	7	χ^2	P
Yaş (ort. SD Aralık)	50.0±11.6 28-70	50.7±10.0 69-68	54.1±12.7 33-71	56.8±10.5 41-76	49.1±21.3 16-73	55.7±12.2 37-68	2.3**	0.802
Cinsiyet (K/E)	3/13	0/10	3/7	3/6	4/8	1/6	5.1*	0.401
Eğitim süresi (yıl)	5.8±2.6	6.0±3.2	5.8±5.5	4.3±3.8	4.0±4.5	3.2±3.2	3.9**	0.562
İlk tedavi yaşı	32.7±10.6	35.8±12.9	29.9±8.1	35.8±14.5	26.4±9.1	25.5±4.1	6.5**	0.255
VKİ (kg/m²)	24.3±4.1	26.5±3.3	22.2±2.6	27.3±7.5	23.1±3.8	28.7±7.6	10.8**	0.054

* Pearson ki-kare, ** Kruskal-Wallis testi

VKİ: Vücut kitle indeksi, E: Erkek, K: Kadın

Tablo 3. Grupların tedavi öncesi ve sonrası ürik asit düzeyi (mg/dL).

	Haloperidol (n=16)	Sülpirid (n=10)	Klozapin (n=10)	Olanzapin (n=9)	Risperidon (n=12)	Ketiapin (n=7)
TÖ	4.2±4.0	4.9±1.7	3.8±0.8	4.6±1.1	4.2±0.9	4.6±1.2
TS	4.2±0.8	5.0±1.3	4.4±0.8	5.6±1.8	4.3±0.9	5.2±1.5
Z	-0.465	-0.663	-2.599	-2.666	-0.432	-2.366
P	0.642	0.508	0.009	0.008	0.666	0.018

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası (ortalama±Standart sapma) (Wilcoxon testi)

Tüm İlaç Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalamaların Karşılaştırılması

Ürik asit düzeyinde tedavi sonrası klozapin, olanzapin ve ketiapin grubunda anlamlı artış olduğu saptanırken, diğer ilaç gruplarında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi (Tablo 3).

Tüm İlaç Gruplarının Birbiri ile Karşılaştırılması

Ürik asit düzeyine etki açısından karşılaştırıldığında, klozapin-olanzapin grupları (Mann Whitney U= 27.5 p=0.153), klozapin-ketiapin grupları (Mann Whitney U= 25.0 p=0.329) ve olanzapin-ketiapin grupları (Mann Whitney U= 29.0 p=0.791) arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, haloperidol ve atipik antipsikotiklerin, antioksidan sistemin önemli bir ögesi olan ürik asit üzerine etkilerini karşılaştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda, atipik antipsikotiklerden risperidon ve sülpiridin ürik asit üzerine bir etkisi bulunamazken, klozapin, olanzapin ve ketiapin tedavi sonrası ürik asit düzeyini anlamlı olarak yükseltmişlerdir. Ürik asidi yükselten üç grup ilaç birbirleriyle karşılaştırıldığında, ürik asit düzeyine etki açısından aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatürde bu ilaçların tek tek ürik asit üzerine etkisini araştıran başka bir çalışmaya rastlamadığımız için bu açıdan bir kıyaslama yapamıyoruz.

Birçok çalışmada ROS'un şizofreninin etyopatogenezinde rol oynadığını gösteren önemli bulgular vardır (10-14). Ayrıca, şizofreni hastalarının antioksidan savunma sisteminde bozukluk ve majör antioksidan seviyelerinde düşme olduğu ileri sürülmüştür (15-20). Ülkemizde yapılan bir çalışmayla da, SR'in oluşturduğu hasarın şizofreninin etyopatogenezinde rol oynayabileceği ve düşük total antioksidan kapasitenin hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olabileceği görüşü desteklenmiştir (32). Bu veriler göz önüne alındığında, güçlü bir antioksidan (17) olan; askorbik asit ve bilirubinle birlikte antioksidan kapasitenin % 85'ini oluşturan (29,30) ürik asidin, atipik antipsikotikler tarafından yükseltilmesinin, oksidatif stresi önlemede önemli bir işlevi olacağı düşünülebilir. Ayrıca, plazma ürik asit düzeyi ile toplam antioksidan kapasite arasında pozitif bir ilişki vardır (15). Bu bilgi ışığında ürik asiti yükselten atipik antipsikotiklerin toplam antioksidan kapasiteyi de güçlendirdiğini söyleyebiliriz. Bu düşünce, şizofrenide oksidatif hasarı ve atipik antipsikotiklerin bunu tersine döndürmekte

rolünü inceleyen bir çalışmanın sonuçları tarafından desteklenmektedir (27).

Klozapin, risperidon, ketiapin ve olanzapinin şizofreni hastalarında SR üretimini engellediğini ve potansiyel nöroprotektif etkisi olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (33,34). Ayrıca, klozapin gibi atipik antipsikotikler, iyi bir SR yok edici olan 5-hidroksiindolasetik asiti (5-HIAA) yükseltiyor gibi görünmektedir (35,36). Bu, lipid peroksidasyonunu azaltmada önemli bir rol oynayabilir.

İlginç olarak, çalışmamızda atipik antipsikotiklerin tanımlanma ölçütlerinden birisi olarak kabul edilen prolaktini yükseltmemeye (37-39) özelliğine sahip atipik antipsikotikler ürik asidi yükseltiyor gibi görünmektedir. Bu bulgu, bu ilaçların farklı molekül yapılarıyla ilişkili olabilir. Ancak, bulgularımızı prolaktini yükseltmeyen diğer atipik antipsikotiklerle de yapılacak çalışmalarla desteklemek iyi bir yol olabilir.

Literatürde, haloperidol ve klorpromazin gibi klasik antipsikotiklerin, serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu üzerine engelleyici etkisi olduğunu gösteren laboratuvar çalışmaları vardır (23-25). Ancak klinik çalışmalarda, haloperidolün antioksidan savunma sistemine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Literatürde haloperidolün antioksidan savunma sisteminin parçalarından biri olan ürik asit üzerine pozitif bir etkisi olduğunu söyleyen (17) ve doğrudan düzenleyici etkisinin olmadığından söz eden (26) araştırma sonuçları bulunmaktadır. Biz de sonuçlarımıza göre haloperidolün, en azından ürik asit üzerinden antioksidan sisteme bir katkısının bulunmadığını söyleyebiliriz.

Literatürde, VKİ ile plazma ürik asit düzeyleri arasında bir ilişki söz edilmektedir (17). Çalışmamızda, VKİ'nde ne haloperidol kullanan

hastalarda ne de atipik antipsikotik kullananlarda çalışma başlangıcıyla sonu arasında bir değişim gözlenmiştir. VKİ'nde tedavi ile herhangi bir değişim gözlenmemiş olmamız nedeniyle ürik asitin yükselmesinde VKİ'in bir payının olmadığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızın bazı yöntemsel sınırlılıkları vardır. Bulgularımız, antioksidan sistemin bir parçası olan ürik asit üzerine antipsikotik ilaçların etkisi ile ilgili bir fikir vermekle birlikte yeterli olmayabilir. Diğer antioksidanların ya da toplam antioksidan kapasitenin aynı ya da ileriye dönük bir desende çalışma ile araştırılması daha fazla bulgu sağlayabilir. Ayrıca, çalışmamız natüralistik olduğu ve hastalara verilen ilaçlara müdahalede bulunulmadığı için, istatistik değerlendirmeye alınabilecek sayıda ilaç kullanan hastaların verileri analiz edilmiştir, diğer antipsikotiklerin etkisi de başka bir çalışma ile görülebilir. Bir başka sınırlılık, hasta sayısının azlığı ve tedavi süresinin nispeten kısa olmasıdır. Kontrol grubunun olmaması da ayrı bir sınırlılık sayılabilir. Ek olarak, antioksidan sistemi etkileyen ve ürik asit düzeyini değiştiren beslenme⁽⁴⁰⁾ ve sigara⁽⁴¹⁻⁴³⁾ alışkanlığı gibi karıştırıcı etmenlerin ürik aside etkisinin ayıklanmamış olmasıdır.

Sonuç olarak, bulgularımıza göre ürik asit düzeyini yükselten atipik antipsikotiklerin, ürik asit düzeylerini artırarak toplam antioksidan kapasiteyi güçlendirebileceği ve oksidatif stresi önlemede de önemli bir işlev görebileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Halliwell B, Gutteridge JMC: Free Radicals in Biology and Medicine 3rd edn.: Oxford University Press, London, p.617-624, 2000.
2. Mahadik SP, Mukherje S: Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. Schizophr Res 19:1-7, 1996.
3. Halliwell B, Aruoma OI: DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in

- mammalian systems. FEBS Lett 281:9-19, 1991.
4. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M ve ark: Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation and disease. FASEB J 17:1195-1214, 2003.
5. Cao G, Prior RL: Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. Clin Chem 44:1309-1315, 1998.
6. Yao JK, Reddy RD: Metabolic investigation in psychiatric disorders. Mol Neurobiol 31:193-204, 2005.
7. Beal MF: Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Ann Neurol 38:557-568, 1995.
8. Mukherje S, Mahadik SP, Scheffer R ve ark: Impaired antioxidant defence at the onset of psychosis. Schizophr Res 19:19-26, 1996.
9. Mahadik SP, Scheffer RE: Oxidative injury and potential use of antioxidants in Schizophrenia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 55:45-54, 1996.
10. Yao JK, Leonard S, Reddy RD: Increased nitric oxide radicals in postmortem brain from patients with schizophrenia. Schizophr Bull 30:923-934, 2004.
11. Mahadik SP, Evans D, Lal H: Oxidative stress and role of antioxidant and w3 essential fatty acid supplementation in Schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 25:463-493, 2001.
12. Herken H, Uz E, Ozyurt H ve ark: 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 6:66-73, 2001.
13. Mahadik SP, Sandhya S, Mulchandani M: Membrane peroxidation and the neuropathology of schizophrenia. In: Peet M, Glen I, Horrobin DF, editors. Phospholipid Spectrum Disorder in Psychiatry. Marius Press, Lancashire, p.99-111, 1999.
14. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M ve ark: Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. Cell Biochem Funct 20:171-175, 2002.
15. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG ve ark: Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. Schizophr Res 32:1-8, 1998.
16. Yao JK, van Kamen DP, Reddy RD ve ark: Superoxide dismutase and negative symptoms in schizophrenia. Biol Psychiatry 43:123-124, 1998.

17. Yao JK, Reddy R, van Kammen DP: Reduced level of plasma antioxidant uric acid in schizophrenia. *Psychiatry Res* 80:29-39, 1998.
18. Yao JK, Reddy R, van Kammen DP: Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Res* 97:137-151, 2000.
19. Reddy R, Keshavan M, Yao JK: Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 62:205-212, 2003.
20. Smythies JR: Oxidative reactions and schizophrenia: A review-discussion. *Schizophr Res* 24:357-364, 1997.
21. Kanofsky JD, Sandyk R: Antioxidants in the treatment of schizophrenia. *Int J Neurosci* 62:97-100, 1992.
22. Abdalla DSP, Manteino HP, Oliveira JAC ve ark: Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic depressive patients. *Clin Chem* 32:805-807, 1986.
23. Jeding I, Evans PJ, Akanmu D ve ark: Characterisation of the potential antioxidant and prooxidant actions of some neuroleptic drugs. *Biochem Pharmacol* 49:359-365, 1995.
24. Parikh V, Khan NM, Mahadik SP: Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *J Psychiatr Res* 37:43-51, 2003.
25. Vaiva G, Thomas P, Leroux JM ve ark: Erythrocyte superoxide dismutase determination in positive moments of psychosis. *Therapy* 49:343-348, 1994.
26. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG ve ark: Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 32:385-391, 1998.
27. Dakhale G, Khanzode S, Khanzode S ve ark: Oxidative damage and schizophrenia: the potential benefit by atypical antipsychotics. *Neuropsychobiology* 49(4):205-9, 2004.
28. Pae CU, Paik IH, Lee C ve ark: Decreased plasma antioxidants in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 50(1):54-56, 2004.
29. Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU ve ark: The relative contribution of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the totalperoxyl radicaltrapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochemica et Biophysica Acta* 924:408-419, 1987.
30. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies M.J ve ark: A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clinical Science* 84:407-412, 1993.
31. First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark: DSM-IV eksen bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme. SCID-I. Çev. Çorapçıoğlu A 1999.
32. Ustundag B, Atmaca M, Kirtas O ve ark: Total antioxidant response in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 60(4):458-64, 2006.
33. Li XM, Chlan-Fourney J ve ark: Differential effects of olanzapine on gene expression of superoxide dismutase and the low affinity nerve growth factor receptor. *J Neurosci Res* 56:72-75, 1999.
34. Bai O, Wei Z, Lu W ve ark: Protective effect of atypical antipsychotic drugs on PC-12 cells after serum withdrawal. *J Neurosci Res* 69:278-283, 2002.
35. Blakely RD, Wages SA, Justice JB ve ark: Neuroleptics increase striatal catecholamines metabolites but not ascorbic acid in dialyzed perfusate. *Brain Res* 308:1-6, 1984.
36. Liu J, Mori A: Monoamine metabolism provides an antioxidant defense in the brain against oxidant and free radical induced damage. *Arch Biochem Biophys* 302:118-127, 1993.
37. Beasley CM, Hamilton SH, Crawford AM ve ark: Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of international double-blind olanzapine trial. *Psychopharmacology* 124:159-167, 1997.
38. Callaghan JT, Bergstrom RT, Ptak LR: Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* 37:177-193, 1999.
39. Kapur S, Zipursky RB, Remington G: Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:286-293, 1999.
40. Papas AM: Determinants of antioxidant status in humans. *Lipids* 31:77-82, 1996.
41. Chow KC: Vitamin E and cigarette smoking-induced oxidative damage. In: Packer L, Fuchs J, editors. *Vitamin E in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker 683-697, 1992.
42. Pryor WA, Stone K: Oxidants in cigarette smoke. *Annals of the New York Academy of Sciences* 686, 29, 1992.
43. Stegmayr B, Johansson I, Huhtasaari F ve ark.: Use of smokeless tobacco and cigarettes: effects on plasma levels of antioxidant vitamins. *International Vitamin Nutrition Research* 63:195- 200, 1993.