

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PALİPERİDONUN RAT BEYNİNDEKİ
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Kadir DEMİRCİ

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ramazan ÖZCANKAYA

II. DANIŞMAN

Doç. Dr. H. Ramazan YILMAZ

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından 1889-TU-09 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

2010-İSPARTA

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi dönemim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ramazan ÖZCANKAYA'ya,

Uzmanlık eğitimimin ilk 3 yılında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. İbrahim EREN'e,

Uzmanlık tezimdeki destek ve katkılarından dolayı Doç. Dr. H. Ramazan YILMAZ'a,

Bu tez çalışmasının laboratuvar kısmında büyük katkısı olan Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Ayşe YİĞİT'e,

İhtisas sürecimde klinikte beraber çalıştığım ve asistanlığımın huzurlu bir iş ortamında geçmesini sağlayan asistan arkadaşlarıma ve bölümün diğer tüm çalışanlarına;

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme;

İhtisas dönemimde ve tez aşamasındaki çalışmalarım boyunca desteği, fedakarlığı, sevgisi ile bana hep ümit veren eşim Dr. Seden DEMİRCİ'ye,

Tez çalışmamın zorlu dönemlerinde mutluluk kaynağım olan biricik kızım Bengisu'ya,

Teşekkür ederim...

Dr. Kadir DEMİRCİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. Antipsikotik İlaçlar	3
2.1.1. Antipsikotik İlaçların Tarihçesi	3
2.1.2. Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizmaları	4
2.1.3. Antipsikotik İlaçların Sınıflandırılması	5
2.1.3.1. Tipik Antipsikotikler	6
2.1.3.2. Atipik Antipsikotikler	8
2.2. Paliperidon	10
2.2.1. Kimyasal yapısı ve özellikleri	10
2.2.2. Farmakodinamik Özellikleri	11
2.2.3. Farmakokinetik Özellikleri	12
2.2.4. Etkinliği	13
2.2.5. Güvenilirlik ve Tolerabilitesi	14
2.3. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri	16
2.3.1. Süperoksit Radikali	17
2.3.2. Hidrojen Peroksit	18
2.3.3. Hidroksil Radikali	18
2.3.4. Singlet (Tekli) Oksijen	19
2.3.5. Nitrik Oksit	19
2.3.6. Serbest Radikallerin Etkileri	20
2.3.6.1. Proteinlere Etkileri	20
2.3.6.2. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri	21
2.3.6.3. Membran Lipidlerine Etkileri	21

2.3.7. Antioksidan Savunma Sistemleri	21
2.3.7.1. Süperoksit Dismutaz	23
2.3.7.2. Glutasyon Peroksidaz	24
2.3.7.3. Katalaz	26
2.3.8. Adenozin Deaminaz	27
2.3.8.1. Adenozinin Sentezi, Salınımı, Yıkımı ve Adenozin Deaminaz	27
2.3.8.2. Nitrik Oksit – Adenozin Etkileşimi	28
2.3.9. Ksantin Oksidaz	29
2.4. Şizofreni ve Oksidatif Stres	30
2.5. Antipsikotik İlaçlar ve Oksidatif Stres	33
3. MATERYAL VE METOD	37
3.1. Materyal	37
3.1.1. Deney Hayvanları	37
3.1.2. Kullanılan Malzemeler ve Aletler	37
3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler	38
3.2. Metod	39
3.2.1. Deneysel Model	39
3.2.2. Anestezi ve Doku Örnekleri	40
3.2.3. Numunelerin Korunması, Homojenizasyonu ve Deney İçin Hazırlanması	40
3.2.4. Dokularda Biyokimyasal Analizler	41
3.2.4.1. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Tayini	41
3.2.4.2. Katalaz Enzim Aktivitesinin Tayini	41
3.2.4.3. Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Tayini	42
3.2.4.4. Ksantin Oksidaz Enzim Aktivitesinin Tayini	42
3.2.4.5. Adenozin Deaminaz Enzim Aktivitesinin Tayini	42
3.2.4.6. Malondialdehit Miktarının Tayini	42
3.2.4.7. Nitrik Oksit Miktarının Tayini	43
3.2.4.8. Numunelerde Protein Tayini	43
3.2.5. İstatistiksel Analizler	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	50

ÖZET	56
SUMMARY	57
KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

·OH	: Hidroksil radikali
¹O₂	: Tekli (singlet) oksijen
5-HİAA	: 5 hidroksi indol asetik asit
5HT	: 5-Hidroksitriptamin
Ach	: Asetilkolin
ADA	: Adenozin deaminaz
ADP	: Adenozin difosfat
AMP	: Adenozin monofosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
AUC	: Plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki ortalama alan
BH₄	: Tetrahidrobiopterin
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
C_{max}	: Maksimum plazma konsantrasyonu
CAM	: Kalmodulin
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CAT	: Katalaz
CYP	: Sitokrom p450
D₁	: Dopamin 1
D₂	: Dopamin 2
DA	: Dopamin
EPS	: Ekstrapiramidal sistem
ER	: Uzatılmış salım
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
FMN	: Flavin mononükleotid
G-6-PD	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
GABA	: Gama amino bütirik asit
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Redükte glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSSG	: Okside glutasyon

GST	: Glutatyon-S-Transferaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HO₂[·]	: Perhidroksil radikali
IM	: İntramusküler
IR	: Hızlı salımlı
i.p.	: İnteraperitoneal
MDA	: Malondialdehit
NAD⁺	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NBT	: Nitroblue tetrazolium
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NO₂	: Nitrojen dioksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
O₂	: Moleküler oksijen
O₂^{·-}	: Süperoksit anyon radikali
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
SOD	: Süperoksid Dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
t_{1/2}	: Eliminasyon yarı ömrü
TBA	: Tiobarbütirik asit
XO	: Ksantin oksidaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Paliperidonun Kimyasal Yapısı	10
Şekil 2. Risperidonun Kimyasal Yapısı	10
Şekil 3. Moleküler Oksijenden Reaktif Ara Ürünlerin Oluşumu	17
Şekil 4. NOS Aracılı NO Oluşumu.....	19
Şekil 5. Glutasyonun Okside ve Redükte Formları Arasındaki Dönüşümü.....	25
Şekil 6. Adenozin Yıkımı	28

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Gruplardaki Beyin Dokusu SOD Enzim Aktiviteleri	46
Grafik 2. Gruplardaki Beyin Dokusu CAT Enzim Aktiviteleri	46
Grafik 3. Gruplardaki Beyin Dokusu GSH-Px Enzim Aktiviteleri	47
Grafik 4. Gruplardaki Beyin Dokusu MDA Düzeyleri.....	47
Grafik 5. Gruplardaki Beyin Dokusu NO Enzim Aktiviteleri	48
Grafik 6. Gruplardaki Beyin Dokusu XO Enzim Aktiviteleri	48
Grafik 7. Gruplardaki Beyin Dokusu ADA Enzim Aktiviteleri	49

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ülkemizde Kullanılan Tipik Antipsikotik İlaçlar	7
Tablo 2. Ülkemizde Kullanılan Atipik Antipsikotik İlaçlar	9
Tablo 3. Rat Beyin Dokusu Süperoksit Dismutaz, Katalaz, Glutasyon Peroksidaz, Ksantin Oksidaz, Adenozin Deaminaz Enzim Aktiviteleri, Malondialdehit ve Nitrik Oksit Seviyeleri.....	45

1. GİRİŞ

Şizofreni, ruhsal durumun hemen tüm alanlarında belirti ve bulgular gösteren, genellikle gençlik yıllarında başlayan, gidiş ve sonlanması hastadan hastaya ve süreç içinde değişen, henüz etiyojisi tam olarak bilinmeyen ve önemli ölçüde yeti yitimine yol açan bir toplum sağlığı sorunudur (1).

Şizofreni tanı ölçütleri zaman içinde değişmesine rağmen, şizofreninin dünya çapında belirgin farklılıklar göstermeksizin, yaşam boyu prevalansının % 0,5 ile % 1,5 (ortalama % 1) civarında olduğu düşünülmektedir (2,3). Şizofreninin insidansı 100.000'de 10 ile 54 arasında değişen oranlarda kabul edilmektedir (2,4,5).

Dezorganize düşünceye yola açan ve yaşamın tüm yönlerini etkileyen kronik bilişsel, davranışsal ve duygusal problemlere yol açan algı bozukluğunun temel psikopatolojisini oluşturduğu bu bozukluğun tedavisinde, psikososyal tedaviler ile birlikte çoğunlukla antipsikotik ilaçların kullanılması gerekmektedir (6,7).

Klorpromazinin 1952'de Delay ve Deniker tarafından psikotik hastaların tedavisinde tek başına etkili olduğunun gösterilmesinden bu yana çok sayıda antipsikotik geliştirilmiştir. Klozapin 1959'da sentezlenmiş, ilk defa 1972'de piyasaya sunulmuş ve ekstrapiramidal sistem bulgularına (EPS) yol açmayan 'atipik' ilk antipsikotik olmuştur. Agranülositoza bağlı ölümlerin bildirilmesi ile 1975'de piyasadan kaldırılmış ve ancak çeşitli çalışmalarda tedaviye dirençli şizofrenide etkisi gösterildikten sonra 1989'da tekrar kullanımı başlamıştır (8,9). Son on yılda klozapin, olanzapin, risperidon, ketiyapin, ziprasidon, aripiprazol ve paliperidon dahil atipik antipsikotikler ortaya çıkmıştır (10). Atipik antipsikotikler başta şizofreni ve şizoaffektif bozukluk olmak üzere birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Uzatılmış etkili paliperidon (ER), risperidonun asıl aktif metaboliti olan 9-hidroksirisperidon kullanılarak formüle edilerek geliştirilmiş yeni bir atipik antipsikotiktir (11). Paliperidonun etki mekanizması açıklığa kavuşmamıştır (12,13). Bununla birlikte, paliperidon dopamin D₂, serotonin 5-HT_{2A}, histamin H₁ ve α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörlerin bilinen bir antagonistidir; kolinerjik muskarinik ya da β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörlere afinitesi yoktur (12-14).

Biyolojik sistemlerde serbest radikal reaksiyonları önemli bir yer tutar. Serbest radikaller; son yörüngelerinde bir yada daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, kimyasal olarak çok aktif, zararlı moleküllerdir. Serbest radikaller; radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar (15). Hücreler oksijen radikallerini ve bunların metabolitlerini ortadan kaldıracak enzimatik ve non-enzimatik antioksidan ve serbest radikal toplayıcı sistemlerle donatılmıştır (16). Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Selenyum bağımlı Glutatyon Peroksidaz (GPx), Glutatyon-S-Transferaz (GST), Glutatyon Redüktaz (GR) enzimatik antioksidanlardır. Vitamin C, Vitamin A, Vitamin E, Flavonoidler, Melatonin, Ürik asit, Albumin, Haptoglobulin, Sistein, Seruloplazmin, Glutatyon vs. non-enzimatik antioksidanlardan bazılarıdır. Serbest radikallerin oluşturduğu hasarlar arasında en önemlilerinden birisi de lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan bileşiklerden olan malondialdehit'in (MDA) ölçümü doku hasarının iyi bir göstergesi kabul edilmektedir (15).

Serbest radikallerin şizofreni patogeneğinde ve klinik seyrinde ilgisi olduğu gösterilmiştir (17). Şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıkların tedavisinde antipsikotik ilaçların yaygın kullanımı nedeniyle bu ilaçların oksidatif stres ve oksidatif hücre hasar üzerine etkilerini anlamak oldukça önemli kabul edilmektedir (18). Yapılan çalışmalar tipik antipsikotik ve atipik antipsikotik ilaçların oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, antioksidan sistem üzerine farklı etkileri olduğunu ortaya koymuştur.

Biz bu araştırmada yeni bir antipsikotik olan paliperidon tedavisinin rat beyinlerinde oksidatif hasar, lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistemle ilişkili süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, ksantin oksidaz, adenozin deaminaz enzim aktivitelerine, nitrik oksit ve malondialdehit seviyeleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Antipsikotik İlaçlar

Şizofreni ciddi mental bir hastalık olup, hastalara, aile bireylerine, bakım verenlere ve çevreye önemli yükler verir. Şizofreninin kronik süreci ve ilgili pozitif (ör: delüzyonlar, halüsinasyonlar), negatif (ör: aloji, anhedoni, avolüsyon) ve kognitif semptomlar hastaları önemli fonksiyonel defisitlerle birlikte yıkıma uğrattır (19,20). Bununla birlikte şizofreni hastaları Amerika Birleşik Devletleri'ndeki popülasyonun %1'ini oluşturur ve 2002'de bu hastalığın maliyeti yaklaşık 63 milyon dolara ulaşmıştır (19,21,22). Şizofreni tedavisi multifaktöriyeldir, tedavinin büyük kısmını antipsikotik ilaçlarla tedavi oluşturur (19).

2.1.1. Antipsikotik İlaçların Tarihçesi

Şizofreni tedavisinin modern çağı 1950'lerde klorpromazinin bulunmasıyla başlamıştır. Klorpromazin ve diğer konvansiyonel (tipik) antipsikotiklerin şizofrenide semptomların sayısını özellikle de pozitif semptomları önemli derecede düzelttiği gösterilmiştir. Bununla birlikte konvansiyonel antipsikotiklerin negatif ve kognitif semptomları düzeltme yeteneğinin düşük oluşu, motor yan etki oluşturma riski ve düşük tolerabilite oranı gibi ciddi dezavantajları açıkça gösterilmiştir (19,20,23). Bu etkilerin çoğu konvansiyonel antipsikotiklerin etki mekanizmasının yaygın dopamin blokajı olduğu hipoteziyle ilgisine bağlanmıştır. Bu dezavantajlarından dolayı pür dopamin reseptör blokajından başka mekanizmalı ajanlar geliştirilmiştir (19,24).

Klozapin 1959'da sentezlenmiş, ilk defa 1972'de piyasaya sunulmuş ve ekstrapiramidal sistem bulgularına (EPS) yol açmayan 'atipik' ilk antipsikotik olmuştur. Agranülositoza bağlı ölümlerin bildirilmesi ile 1975'de piyasadan

kaldırılmış ve ancak çeşitli çalışmalarda tedaviye dirençli şizofrenide etkisi gösterildikten sonra 1989'da tekrar kullanımı başlamıştır (8,9). Son on yılda klozapin, olanzapin, risperidon, ketiyapin, ziprasidon, aripiprazol ve paliperidon dahil atipik antipsikotikler ortaya çıkmıştır (10).

2.1.2. Antipsikotik İlaçların Etki Mekanizmaları

Şizofreni ve şizofreni tedavisinde rolü olduğu düşünülen nöronal devreler şöyle özetlenebilir; Limbik korteks ve neokorteksteki piramidal nöron ağlarına talamik çekirdeklerden glutaminerjik eksitator afferentler yoluyla duyuşsal bilgi gelmektedir. Bu piramidal nöronlardaki aşırı uyarılma psikotik tablonun altında yatan ana mekanizma olarak varsayılmaktadır. Çeşitli subkortikal çekirdekler piramidal nöronların bu yanıtını kolaylaştırmaktadır. Ventral tegmental alandaki çekirdeklerden salınan dopamin (DA), glutamata yanıtı artıran D1 ve D2 reseptörlerini aktive eder. Dorsal rafe çekirdeğinden salınan serotonin (5HT) de sinaptik terminallerden salınan glutamatın salınımını kolaylaştıran 5HT_{2A} reseptörlerini aktive eder. Antipsikotik ilaçlar hem dopaminin hem serotoninin bu kolaylaştırıcı etkilerini bloke ederler. Serebral korteksteki internöronlar presinaptik inhibitör gama-aminobütirik asit (GABA) reseptörleri aracılığıyla glutamatın salınımını ve piramidal nöron uyarımını kontrol ederler. Bu internöronlar özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) tipi reseptörler aracılığıyla glutamatın kendisi tarafından da aktive olmaktadır. Bazal önbeyindeki çekirdeklerden salınan asetilkolin (ACh) nikotinik kolinerjik reseptörler aracılığıyla internöron aktivitesini arttırmakta ve lokus sereleustan salınan noradrenalin (NA), noradrenerjik reseptörler aracılığıyla internöron aktivitesini azaltmaktadır (8,25).

Şizofreni ve diğere psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların temel etki düzenekleri dopamin, serotonin, asetilkolin, noradrenalin gibi nörotransmitterlerin düzenlenmesini içermekte ve bu nörotransmitterlerin reseptörleri üzerindeki etkileriyle beş ana grupta toplanmaktadır (1,8,25):

- 1) DA D₂ reseptör antagonizması: Piramidal nöron yanıtını kolaylaştıran dopaminin blokajı (tipik antipsikotikler).
- 2) DA D₂ ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin antagonizması: Piramidal nöron yanıtını kolaylaştıran dopaminin ve glutamat salınımını kolaylaştıran serotoninin blokajı (olanzapin, risperidon, ketiyapin, ziprasidon ve setindol gibi atipik antipsikotikler).
- 3) Çoklu reseptör etkisi: DA D₁, D₂ ve 5-HT₂, 5-HT₃ reseptörlerinin antagonizması ile piramidal nöron yanıtında azalma; Ach salınımında artış ve NA antagonizması ile piramidal nöronların internöron regülasyonunu arttırma (klozapin).
- 4) Kısmi DA reseptör agonizması: DA reseptörlerinin düşük düzey uyarımının kolaylaştırılıp ve yüksek düzey uyarımının blokajı (aripiprazol).
- 5) Seçici DA D₂ ve D₃ reseptörlerinin antagonizması: sadece kortikal DA reseptörlerinin blokajı (bazal ganglia DA reseptörlerine etkisiz) (sülpirid, amisülpirid).

2.1.3. Antipsikotik İlaçların Sınıflandırılması

Antipsikotiklerin gruplandırılması, atipik antipsikotiklerin tedavi seçeneklerine katılmasıyla değişim geçirmektedir ve isimlendirme üzerinde bir görüş birliği bulunmamaktadır. En sık kullanılan gruplandırmalar, ilk ve ikinci (yeni) kuşak antipsikotikler; ilk, ikinci ve üçüncü kuşak antipsikotikler; tipik ve atipik antipsikotikler; tipik, atipik ve kısmi dopamin agonisti antipsikotikler olarak sıralanabilir (1,8). Bu bölümde antipsikotikler tipik ve atipik olarak incelenecektir (1,8);

- 1) Tipik Antipsikotikler: dopamin reseptör antagonistleri (nöroleptikler, klasik veya ilk kuşak antipsikotikler).
- 2) Atipik Antipsikotikler: serotonin-dopamin antagonistleri, benzamidler ve kısmi dopamin agonistleri (ikinci veya yeni kuşak antipsikotikler).

2.1.3.1. Tipik Antipsikotikler

Tipik antipsikotiklerin gücü (potensi) dopamin D_2 reseptörlerine olan afiniteleri ile doğrudan ilişkilidir. D_2 reseptör ligandları ve pozitron emisyon tomografi kullanılarak yapılan çalışmalar dopamin reseptör antagonistlerinin D_2 reseptörlerinin yaklaşık %80'ini kapladıklarında etkili olduklarını göstermiştir. Daha yüksek orandaki tutulum daha fazla etkiye değil, EPS yan etkilerine yol açmaktadır (1,26).

Belli bir klinik etki için gereken doz ve görülebilecek yan etkilerle ilgili bilgiyi sağladığı için tipik antipsikotikleri güçlerine (yüksek, orta ve düşük) göre gruplandırmak klinisyenlere kolaylık sağlamaktadır. Düşük güçlü tipik antipsikotikler ≥ 120 mg/gün dozunda, örneğin klorpromazin, tioridazin, mezoridazin; orta ve yüksek güçlü tipik antipsikotikler 2-120 mg/gün dozunda, örneğin haloperidol, flufenazin, trifluoperazindir. Eşdeğer dozlarda yüksek ve düşük güçlü antipsikotik ilaçlar, eş antipsikotik etki gösterirler. Tipik antipsikotikler in vitro ve in vivo histamin H_1 , muskarinik, α_1 , α_2 adrenerjik, serotonerjik ve dopamin D_1 gibi reseptör afinitelerinde farklılıklar gösterirler. Düşük güçlü tipik antipsikotikler genel olarak daha güçlü muskarinik, α_1 ve H_1 antagonistleridir (8,27). Bu özellikleri yan etkilerindeki farklılıklara neden olmaktadır; düşük güçlü antipsikotik ilaçlar belirgin antikolinerjik, antihistaminerjik ve α_2 adrenerjik blokör etkiye sahipken, yüksek güçlülerin bu reseptörlere afiniteleri daha azdır. Özetle, düşük güçlü antipsikotik ilaçlar daha fazla sedasyona, hipotansiyona ve daha az EPS bulgularına neden olurken, yüksek güçlü antipsikotik ilaçlarda tersi gözlenmektedir (8).

Ülkemizde kullanılan tipik antipsikotikler Tablo 1'de yer almaktadır. Yarı ömürleri uzun olduğundan (klorpromazin hariç) birçok tipik antipsikotik oral olarak günde tek doz kullanılabilir. Depo tipik antipsikotikler ise 2-4 haftada bir hastanın klinik durumuna göre uygulanmaktadır. Depo formundaki antipsikotik ilaçlar uzun zincirli yağ asitlerinde çözülmüştür ve intramusküler (IM) olarak uygulandıklarında yavaş yavaş salıverilir. Bu uygulamada başlangıçta serum

konsantrasyonu düşüktür ve plato düzeye ulaşana kadar oral dozlarla destek de düşünülebilir (8,28).

Son 10-15 yıla kadar tipik antipsikotikler pozitif belirtilerin yatıştırılması ve sürdürüm tedavisindeki etkileriyle şizofreninin esas tedavisini oluşturmuşlardır. Ancak, psikotik belirtilerinde akut alevlenme gösteren hastaların %30'u tipik antipsikotiklere çok az veya hiç yanıt vermemektedir. Tipik antipsikotiklerin negatif ve duygudurum belirleri ile bilişsel yıkım üzerinde etkileri oldukça sınırlıdır. Özellikle birincil negatif belirtiler tipik antipsikotiklere yanıt vermemektedir (1,29), bu belirtiler ve bilişsel yıkımın çoğu zaman sosyal ve mesleki işlevsellikte kötüleşmeye yol açtığı belirtilmektedir (1,30). Günümüzde tipik antipsikotikler daha çok bu ilaçlara iyi yanıt öyküsü olan ve kullanımlarında belirgin yan etkiler göstermeyen, kısa ve uzun etkili enjeksiyonların ihtiyaç duyulduğu hastalarda tercih edilmektedir (1,31,32).

Tablo 1. Ülkemizde Kullanılan Tipik Antipsikotik İlaçlar (8,33-35)

Grup Adı	Etken Madde	Piyasa Adı, Preparat Şekli	Etkili Doz (mg/gün)	Eşdeğer Doz (mg)
Fenotiyazin (alifatik)	Klorpromazin	Largactil, 100 mg tb, 25 mg ampul	300-800	100
Fenotiyazin (piperidin)	Tiyoridazin Mezoridazin	Melleril, 25, 100 mg draje Melleretes, 10 mg draje, 1 mg=1 damla Lidanil, 5 mg draje	300-800 30-150	100 50
Fenotiyazin (piperazin)	Trifluoperazin Flufenazin dekonoat	Stilizan, 1, 2, 5 mg draje Prolixin depo, 25 mg ampul	15-50 12,5-50	5 5/hafta
Butirofenon	Haloperidol	Norodol, 5, 10 , 20 mg tb, 1 mg=10 damla, 5 mg ampul	5-20	3
Difenilbütülpiperidin	Pimozid	Nörofren, 2 mg tb	1-4	2
Tiyoksanten	Zuklopentiksol Zuklopentiksol dekonoat Zuklopentiksol asetat Flupentiksol Flupentiksol dekonoat	Clopixol, 2, 10, 25 mg tb, 1 mg=1 damla Clopixol depo, 200 mg ampul Clopixol acuphase, 50 mg ampul Fluanxol, 3 mg draje Fluanxol depo, 20 mg ampul	25-75 200-400 50-100 3-12 20-80	25 100/hafta 100/hafta 3 10/hafta

2.1.3.2. Atipik Antipsikotikler

Atipik antipsikotik ilaçlar özünde tipik antipsikotiklere göre EPS yan etkilerine ve prolaktin yükselmesine daha az yol açan ve en az onlar kadar antipsikotik etki gösteren ilaçlardır (1,36). Günümüzde ‘yeni kuşak’, ‘ikinci kuşak’ ve ‘üçüncü kuşak’ tanımları da kullanılmaktadır. Türkiye’de halen klinik kullanımda olan atipik antipsikotik ilaçlar amisülpirid, sülpirid, klozapin, risperidon, olanzapin, ketiyapin, ziprasidon, aripiprazol ve sertindol ve paliperidondur.

Hemen hemen tüm atipik antipsikotik ilaçlar tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında 5-HT₂ / D₂ afinite oranları daha yüksektir ve/veya mezolimbik dopamin sistemine özgüllükleri striatal dopamin sistemine özgüllüklerinden fazladır (1,27). Son yıllarda, bir diğer görüşe göre ‘atipiklik’ kavramı antipsikotik ilacın D₂ reseptörlerinden hızlı ayrılabilme özelliği ile ilişkilidir. Bu hipoteze göre atipik antipsikotik ilaçların etkilerini tek başına D₂ reseptörünün modülasyonu ile oluşturabilecekleri savunulmaktadır. Bu bağlamda ‘atipiklik’ için diğer reseptörlerin blokajının gerekli veya yeterli olmadığı belirtilmektedir (8,37).

Ülkemizde kullanılan atipik antipsikotikler Tablo 2’de yer almaktadır. Yarı ömürleri kısa olan atipik antipsikotik ilaçlardan sülpirid, ketiyapin, ziprasidon, klozapin ve amisülpiridin günde iki kez uygulanması önerilmektedir. Ancak sedasyon nedeniyle özellikle klozapinin tek doz akşam verilmesi de mümkündür (8,27).

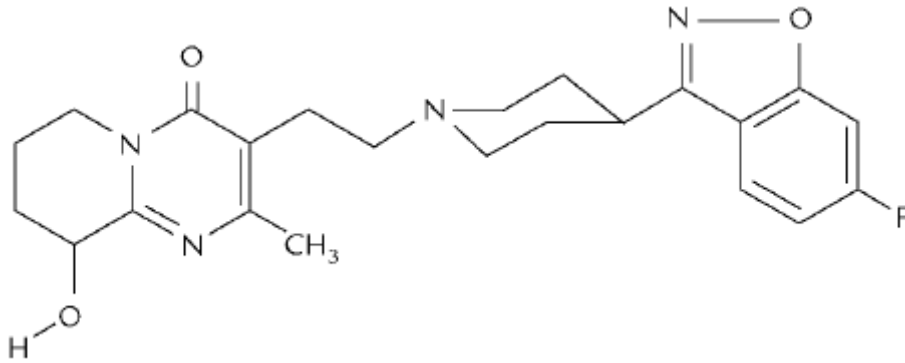
Tablo 2. Ülkemizde Kullanılan Atipik Antipsikotik İlaçlar (1,33,34,35,38)

Grup Adı	Etken Madde	Piyasa Adı, Preparat Şekli	Etkili Doz (mg/gün)	Eşdeğer Doz (klorpromazin)
Benzamid				
	Sülpirid	Sulpir 50 mg kapsül Meressa fort 200 mg tb/ 100 mg ampul	600 – 1800 (negatif belirtiler için 100 – 400)	50
	Amisülpirid	Solian 200, 400 mg tb	400 – 800 (negatif belirtiler için 50 – 300)	200
Serotonin Dopamin Antagonistleri				
Dibenzodiazepin	Klozapin	Leponex 25, 100 mg tb	250 - 600	50
Dibenzothiazepin	Ketiyapin	Seroquel 25, 100, 200, 300 mg tb	300 – 800	75
Benzisoksazol	Risperidon	Risperdal 1, 2, 3, 4 mg tb, 1 mg=1 ml damla Risperidon Uzun etkili enjeksiyon Risperdal Consta 25, 37.5, 50 mg flakon	2 – 8 25 – 50	2
Tienobenzodiazepin	Olanzapin	Zyprexa 5, 10 mg tb, 10 mg flakon	10 – 20	5
Benzisotiazolil	Ziprasidon	Zeldox 20, 40, 60, 80 mg kapsül	80 – 160	60
Kinolinon	Aripiprazol	Abilify 10, 15, 30 mg tb	15 – 30	
Aripiperidilindol	Sertindol	Serdolect 4, 16, 20, 24 mg tb	16 – 24	
Benzisoksazol	Paliperidon	Invega Uzatılmış salımlı 3, 6, 9 mg tb	3 – 12	

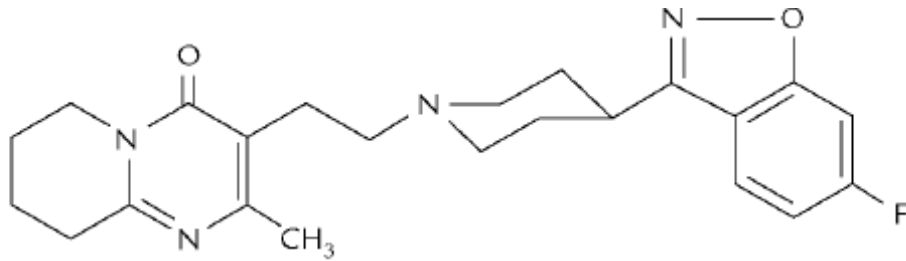
2.2. Paliperidon

2.2.1. Kimyasal yapısı ve özellikleri

Paliperidon benzisoksazol türevleri kimyasal sınıfına ait olan bir psikotrop ilaçtır (38). Paliperidon (9-OH-risperidon), en sık kullanılan atipik antipsikotik ilaçlardan biri olan risperidonun temel aktif metabolitidir (39). Kimyasal adı (\pm)-3-[2-[4-(6-floro-1,2-benzisoksazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroksi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on'dur. Molekül formülü $C_{23}H_{27}FN_4O_3$ 'tür; molekül ağırlığı 426.49'dur (38). Paliperidonun kimyasal yapısı şekil 1'de gösterilmiştir. Risperidonun kimyasal yapısı şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Paliperidonun Kimyasal Yapısı (40).



Şekil 2. Risperidonun Kimyasal Yapısı (40).

2.2.2. Farmakodinamik Özellikleri

Risperidonun ana metaboliti olan 9-hidroksirisperidon, uzamış salınımlı (ER) paliperidon içerisindeki aktif bileşiktir (41). İn vivo olarak, paliperidon iki eş güce sahip enantiomer olarak bulunur (42). (+) ve (-) enantiomerler in vitro ortamda kalitatif ve kantitatif yönden benzer farmakolojik aktiviteye sahiptir (13). Paliperidon, ana bileşiği olan risperidona çok benzer bir farmakolojik profile sahip olmasına rağmen Dünya Sağlık Örgütü anatomik, terapötik ve kimyasal sınıflamada paliperidonu özellikleri bakımından tek olarak göstermiştir (43,44). Paliperidon, risperidondan 9. pozisyondaki hidroksil grubu ile kimyasal farklılık gösterir. Hidroksil grubunun varlığı santral sinir sisteminde yapısal ve farmakolojik olarak anlamlı etkilerle ilişkilidir. Dopamine beta pozisyonunda hidroksil grubunun eklenmesi, reseptör profili, geri alım mekanizmaları, nöronal yollar ve fizyopatoloji bağlamında tamamen farklı bir bileşik olan noradrenaline dönüşümüne neden olur. Bu nedenle risperidon ve paliperidonun bazı kimyasal ve klinik özellikler açısından farklı olması anlaşılabilir bir durumdur (43,45).

Biyolojik kaynaklı lipid membran modeli oluşturulduğunda antipsikotikler içinde risperidon ve paliperidonun en güçlü kimyasal benzerliği göstermelerine rağmen, lipid membranda moleküler interkalasyon biçimleri arasında çarpıcı farklar gözlenmiştir (46). Paliperidon, çoğu metaboliti gibi risperidondan daha az lipofiliktir (47).

Paliperidon hem D_2 hem $5-HT_{2A}$ reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlerdeki antagonizmanın paliperidonun şizofrenideki terapötik etkinliğini açıkladığı düşünülmektedir (14,51-53). Bazı yeni nörogörüntüleme çalışmalarında bulunduğu gibi risperidon dahil bir grup atipik antipsikotiğin bazal ganglionlarda %65'ten fazla oranda D_2 reseptör işgali yaptığı bilinmektedir. Striatal D_2 reseptör işgali %80-85'i aştığında ise EPS insidansı artmaktadır (48). Paliperidonun kademeli ve devamlı salınımı, 24 saatlik sürede uygun antipsikotik etki için yeterli D_2 reseptör işgalinin sağlanmasına ve sürdürülmesine imkan verir. Beyin görüntüleme çalışmaları paliperidon ER (6-9 mg) ile striatumda %70-80 oranında D_2 reseptör işgali olduğunu göstermektedir (49). Tek doz 6 mg paliperidon ER, sağlıklı gönüllülerde 22. saatte ortalama %64, 46. saatte ise %53 D_2 reseptör işgaline yol açmaktadır. Paliperidon

ER uygulaması hızlı salınımlı (IR) formuna göre 6 kat daha az plazma ilaç düzeyi fluktuasyonlarına neden olmaktadır (14).

İn vitro reseptör bağlanma analizleri göstermiştir ki; diğer atipik antipsikotikler gibi paliperidon da, göreceli olarak 5-HT_{2A} reseptör blokajına D₂ reseptör blokajından daha fazla afinite göstermektedir (50). Paliperidon diğer serotonin reseptör alttiplerine belirgin bir afinitesi olmaksızın 5-HT_{2A} reseptörüne güçlü şekilde bağlanır (51,52). Nigrostriatal dopamin yolağında 5-HT_{2A} reseptöründeki antagonizma, serotoninin baskılayıcı etkilerini bloke ederek dopamin salınımına neden olur. Bu nedenle 5-HT_{2A} antagonizmasının atipik antipsikotiklerle ilişkilendirilen EPS riskini azaltmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Mezokortikal dopamin yolağında 5-HT_{2A} blokajının benzer etkisinin, şizofreninin negatif semptomlarının azalmasına katkı yaptığı düşünülmektedir (40).

Paliperidon, α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörlerin antagonistidir, β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörlere afinitesi yoktur. α adrenerjik blokaj tedavide oluşabilen ortostatik hipotansiyon risk artışını açıklar. Histamin-1 reseptörlerindeki antagonizma paliperidon kullanan hastalarda sedasyona ve kilo artışına katkı yapabilir. Paliperidonun kolinerjik ve muskarinik reseptörlere afinitesi yoktur, ağız kuruluğu ve kabızlık gibi antikolinerjik yan etkilere neden olmadığı düşünülmektedir (53).

2.2.3. Farmakokinetik Özellikleri

Paliperidon ER tablet, ozmotik-kontrollü salınım oral-dağılım sistemi (OROS) teknolojisi kullanılarak geliştirilmiştir. OROS tableti, ilacı ozmotik bir pompa gibi davranarak dağıtır (54). Uzamış salınım sistemi üç katmanlı silindire benzeyen salınım tableti şeklinde geliştirilmiş ve aktif molekülün salınımı sırasında oluşabilecek fluktuasyonların azaltılması amaçlanmıştır (14).

Paliperidon ER'nin mutlak biyoyararlanımı %28'dir (42). Paliperidon ER'nin 3-12 mg'lık tek dozu, doz bağımlı farmakokinetik özellik gösterir (13). 6 mg tek doz paliperidon ER verilen sağlıklı gönüllülerde ortalama 25.1 saatte (t_{max}), 11,7 ng/mL

olan ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) bulunmuş, 0-48 saatlik sürede plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki ortalama alan (AUC) 302 ng.saat/mL olarak ölçülmüştür (14). Paliperidon ER'nin yiyeceklerle verilmesi açlık durumunda verilmesine göre C_{max} değerinde %60 ve AUC'de %54 artışa neden olmuştur (13). Paliperidonun eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) değeri yaklaşık 23 saattir; bu nedenle doz artırımı sonrası 4-5 günde kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmaktadır (13,14). İlacın görünen dağılım hacmi 487 litre olup %74'ü plazma proteinlerine bağlanır (13).

İn vitro çalışmalarda paliperidonun metabolizmasında sitokrom p450 (CYP) 2D6 ve 3A4 izoenzimlerinin rol aldığı, in vivo çalışmalarda ise bu enzimlerin paliperidonun metabolizmasında küçük bir rolü olduğu bulunmuştur (13). 1 mg tek doz ^{14}C -paliperidon IR verilen sağlıklı gönüllülerde %91'lik radyoaktivite elde edilmiş ve bunun %79.6'sı idrar, %11.4'ü feçesle atılmıştır (55). Paliperidon CYP2D6 izoenzimi ile zayıf metabolize edilmekte, hızlı ve zayıf metabolizörlerle benzer plazma seviyeleri saptanmıştır. Bu bilgilerle paliperidonun ilaç etkileşiminin düşük olduğu bulunmuştur (45).

Böbrek yetmezliği paliperidonun eliminasyonunu değiştirmektedir ve doz değişimi gerektirmektedir. Yaş, cinsiyet, ırk, sigara kullanımı ve hafif-orta düzey karaciğer yetmezliği paliperidonun farmakokinetiğini etkilememiştir (13).

2.2.4. Etkinliği

Akut şizofrenili hastalara 6 hafta Paliperidon ER tedavisinin uygulandığı 3 çalışmanın sonuçlarının toplu analizinde, kullanılan tüm dozların (3,6,9,12 ve 15 mg) etkili olduğu, tüm dozların psikiyatrik semptomlar, psikopatoloji, kişisel ve sosyal işlevsellik dahil olmak üzere tüm etkinlik parametrelerinde plasebodan üstün olduğu bulunmuştur. 3 mg dozunun en az etkili olduğu bulunmuş, günlük 6 mg doz ile tedaviye başlanması gerektiği bildirilmiştir (39).

Paliperidon ER'nin şizofrenili yaşlı hastalarda güvenli, iyi tolere edilen, semptomları azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (56). Paliperidon ER'nin uykunun

yapılandırılmasında ve bütünlüğü üzerinde olumlu etkileri olduğu, gündüz sedasyonuna yol açmadan ya da var olan sedasyonu arttırmadan hastalarda uyku kalitesi üzerine pozitif etkili olduğu bulunmuştur (57). Ağır düzeyde belirtileri olan şizofreni hastalarında etkili ve iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır. Negatif semptomları baskın olan hastalarda, plasebo alan gruplara göre primer ve sekonder negatif belirtilerde anlamlı oranda düzelme gösterilmiştir (58). Paliperidon ER önceden risperidonla tedavi edilmiş akut alevlenmesi olan şizofreni hastalarında plaseboya göre, beklenmeyen yan etki ve tolerabilite bulguları olmadan klinik semptomları, global hastalık şiddetini ve işlevselliği anlamlı olarak düzeltmiştir (59). Başka bir çalışmada paliperidon ER, önceden olanzapin kullanan akut semptomlu şizofreni hastalarında plaseboya göre geniş semptom spektrumunda ve işlevsellikte anlamlı düzelme sağlamıştır (60). Paliperidon ER'nin stabilizasyon sonrası dönemde rekürrensi önlemede plaseboya üstün olduğu, uzun dönem maruziyette iyi tolere edildiği bildirilmiştir (58).

2.2.5. Güvenilirlik ve Tolerabilitesi

Şizofreni tedavisinin uzun süreli bir tedavi olduğu dikkate alındığında hekimler tarafından önerilen ilaçların sadece etkin olması yeterli görünmemektedir. İyi tolere edilebilmeleri kullanılabilirliklerini arttıran bir etkidir. İlaçların zihinsel ve fiziksel olumsuz etkilerinin minimum olması ve uzun dönemde kalıcı yan etkiler bırakmaması da istenen diğer özelliklerdir (61).

6 hafta sabit dozda (3,6,9,12 ve 15 mg/gün) paliperidon ER tedavisinin uygulandığı randomize, plasebo kontrollü, paralel gruplu 3 çalışmanın sonuçlarının toplu analizinde, akut tedavi ile yan etki oranı plasebo grubunda %66, paliperidon grubunda %66-77 bulunmuştur. Paliperidon alan hastaların %63'ü, plasebo alanların %40'ı tedaviyi tamamlamıştır. Tedaviden fayda görülmemesi tedaviyi bırakmanın en sık nedeni olarak bulunmuştur. Bu oran plasebo grubunda %41, paliperidon grubunda %17 olarak bulunmuştur (62). Paliperidon ER tedavisiyle en sık rapor edilen yan etkiler; taşikardi (%12-14), baş ağrısı (%11-14), somnolans (%6-11),

akatizi (%4-10), baş dönmesi (%4-6) ve diğer EPS bulguları (%2-7) olmuştur (19,53).

Paliperidonun 3-6 mg/gün dozunda EPS yan etkileri plasebo kullanan hastalardan farksız iken, 9 mg/gün ve üzeri paliperidon dozunun EPS oranını arttırdığı düşünülmektedir (63,64). Yapılan bir çalışmada akut ve idame tedavide paliperidon ER ile EPS oranı %31 bulunmuştur (67).

Empotans, galaktore, amenore, anorgazmi ve jinekomasti gibi prolaktinle ilişkili yan etkiler plasebo ve paliperidon ER (3,6,9 ve 12 mg/gün) gruplarında %1-2 bulunmuş, 15 mg/gün paliperidon ER grubunda %4 bulunmuştur (39). Uzun dönemli bir başka çalışmada paliperidon ER grubunda prolaktine bağlı bu yan etkilerin oranı %4, plasebo grubunda %0 olarak bildirilmiştir (40). Bazı çalışmalarda risperidona göre 9-OH risperidonun prolaktin yükselmesinden daha çok sorumlu olduğu ve paliperidon kan düzeyi ile prolaktin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (65,66).

Paliperidon ER tedavisini 3 mg/gün dozunda kullanan hastaların %2'sinde, 6-15 mg/gün dozunda kullananların %7'sinde taşikardi saptanmıştır (63). 9 mg/gün'den daha düşük dozlarda tedavi alan %1-2 oranındaki hastada ortostatik hipotansiyon gözlenirken, 12 mg/gün ve üzerinde tedavi kullanan hastaların %4'ünde hipotansiyon görülmüştür (40,63,64). Akut dönemde tedavi alan hastaların %1,6'sında normalde 450 msn'nin altında olması gereken QTc aralığı 450-480 msn düzeyine yükselmiştir. Bu değerler plasebo grubunda %1,4 olarak bildirilmiştir. Uzun dönem tedavide de QTc uzaması bulunmamıştır. QTc uzaması ile paliperidon dozu arasında ilişki bulunmamaktadır (40).

Paliperidon ER kullanan akut şizofreni hastalarında kilo alımı gözlenmiştir (13). 6 haftalık tedavi süresince kilo alımı 0.6-1.9 arasında bulunmuştur. Klinik olarak kilo alım sınırı kabul edilen %7 oranındaki kilo alımı 3-6 mg/gün dozunda tedavi alan hastaların %6-7'sinde izlenmiştir. Doz artışı ile kilo alımı arasında ilişki bildirilmiş, 15 mg/gün paliperidon ER kullanan hastaların %18'i klinik olarak sınır kabul edilen %7 oranından daha fazla kilo almıştır (62,63,67). Paliperidon tedavisiyle plazma glukoz ve lipid düzeylerinde klinik olarak anlamlı değişiklik bulunmamıştır (40,63).

2.3. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri

Serbest radikaller, dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunan atom veya moleküllerdir. Hem organik hem de inorganik moleküller şeklinde bulunurlar. Eğer elektron çiftleşmemiş ise molekül daha reaktif duruma gelir ve kararsızlaşır. Reaktif oksijen molekülleri, tek elektronunu bir başka moleküle verebilenler (radikaller) ve elektron eksikliği olmadığı halde başka moleküller ile radikallerden daha zayıf bir şekilde birleşebilenler (radikal olmayanlar) olmak üzere iki gruba ayrılırlar (68,69).

Canlılarda toksik olan moleküller oksijenin kendisi değildir. Oksijenin tam olmayan indirgenmesi ile oluşan oksijen radikalleri toksisiteyi oluşturmaktadırlar.

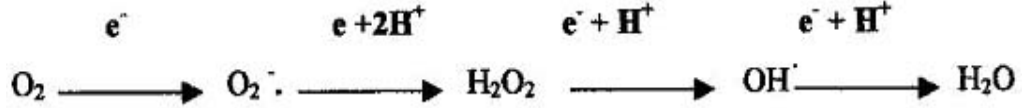
Santral Sinir Sistemi, vücuttaki diğer organlara nazaran oksidatif hasara daha duyarlıdır. Bunun olası nedenleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Beyin vücuttaki oksijenin %20 sini kullanır. Oksijen ürünleri toksik olduklarından dolayı nöral dokular diğer organlara nazaran oksidatif hasara daha açıktır.
2. Beyinde oksidatif metabolik aktivite hızı yüksektir.
3. Beyinde oksidatif hasara karşı koyma yeteneği kısıtlıdır. Bu, önemli antioksidan enzim seviyelerinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır.
4. Nöral membran fosfolipidleri, kolayca okside olabilen linoleik asit ve araşidonik asit gibi poliansatüre yağ asitlerini yüksek konsantrasyonlarda içerirler (68,69).

Normal koşullar altında biyolojik sistemlerde var olan moleküller oksijenin çoğu aerobik glikoliz ile adenzin trifosfat (ATP) üretmek maksadıyla bir dizi reaksiyon sonucunda suya indirgenir. Bu olaylar sırasında bir miktar moleküller oksijende kaçak meydana gelmektedir. Bu oksijenin redüksiyonu ile süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif ürünler ortaya çıkmaktadır (68,69).

Moleküller oksijen (O_2)'e enerji ilavesi, tekli (singlet) oksijen (1O_2) molekülünü meydana getirir. Süperoksit anyon radikali (O_2^-) ise O_2 'ye tek bir elektronun ilavesi sonucu oluşur. O_2^- radikali, süperoksit dismutaz enzimi tarafından katalitik olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) indirgenir. Hidrojen peroksit düşük toksisiteye sahiptir, fakat kolayca hücrel membranlara penetre olabilir. Özellikle

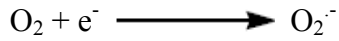
geçiş-metal iyonlarının (demir, bakır) varlığında O_2^- ve H_2O_2 yüksek derecede reaktif hidroksil radikalinin oluşumu ile ilgilidir. Bu reaksiyon “Fenton Reaksiyonu” olarak adlandırılır (68,69).



Şekil 3. Moleküler Oksijenden Reaktif Ara Ürünlerin Oluşumu (69).

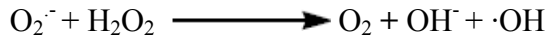
2.3.1. Süperoksit Radikali

Aerobik organizmalarda oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucunda süperoksit anyon radikali (O_2^-) oluşur.



Diğer radikallere göre reaktivitesi daha azdır ve oluşumlarına neden olduğu diğer radikallerle birlikte organizmada genel bir oksitleyici gibi davranmaktadır.

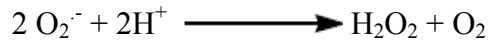
Haber-Weiss olarak isimlendirilen reaksiyon sonucunda hidroksil radikalinin oluşması, süperoksit anyon radikallerinin doku hasarına yol açmasında esas tehlikeli mekanizmadır.



Süperoksit radikali, ortam pH'sı düşük olduğunda bir proton alarak daha reaktif olan perhidroksil radikaline (HO_2) dönüşebilir. Ancak ortamın pH'sı fizyolojik sınırlarda iken oluşan perhidroksil formu % 1'in altındadır (69-71).

2.3.2. Hidrojen Peroksit

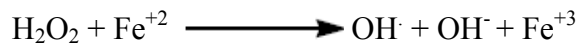
H₂O₂, membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi süperoksidin dismutasyonu ile olmaktadır. İki süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijen meydana getirirler.



Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri içinde yer almakta ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynamaktadır. Süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zararlı serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini oluşturmak üzere yıkılabilmesi ona bu önemi vermiştir (69-71).

2.3.3. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali (OH[·]), hidrojen peroksidin geçiş metallere varlığında indirgenmesiyle meydana gelir. Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucu da hidroksil radikali oluşabilmektedir. Yarılanma ömrü çok kısadır ve oluştuğu yerde büyük hasara neden olabilmektedir.



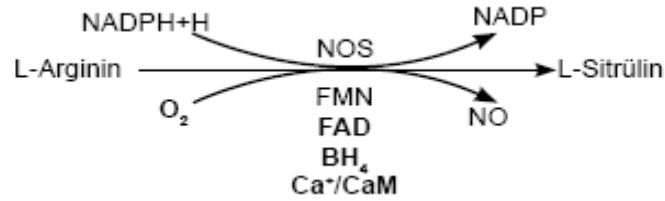
Bu reaksiyon demir iyonlarının katalizlediği bir reaksiyondur ve Haber-Weiss (Fenton) reaksiyonu olarak da bilinmektedir (69-71).

2.3.4. Singlet (Tekli) Oksijen

Enerji absorpsiyonu ile uyarılan oksijenin paylaşılmamış dış elektronları, spinlerini değiştirerek ayrı ayrı ya da aynı orbitali işgal edebilir. Bu iki forma singlet oksijen adı verilmektedir. Gerçekte bir serbest radikal değildir, fakat serbest radikal reaksiyonları sırasında üretilmesinden dolayı serbest oksijen radikalleriyle birlikte değerlendirilen bir reaktif oksijen ürünüdür (69-71).

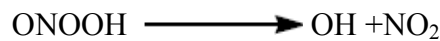
2.3.5. Nitrik Oksit

Tek sayıda elektron içeren ve renksiz gaz şeklinde bulunan inorganik bir serbest radikaldir. NO, vertebralılarda sitokrom P-450 redüktaz homoloğu olan ve nitrik oksit sentaz (NOS) olarak adlandırılan enzimlerce enzimatik olarak oluşturulur. NO, NOS tarafından L-argininin L-sitrüline dönüşümü esnasında üretilir.



Şekil 4. NOS Aracılı NO Oluşumu (15).

Nitrik oksit beyinde nörotransmitter olarak etki gösteren çok önemli bir moleküldür. Sinaptik plastisite, öğrenme, bellek oluşumu, görme, koklama ve ağrı algılanmasında rolü vardır. Aşırı NO sentezi sonucunda nöronlarda hasar meydana gelir. NO kaynaklı toksisitede asıl sorumlu, O₂⁻ nin NO ile reaksiyonu sonucu oluşan ONOO⁻ olabilir.



Son derece hızlı gerçekleşen bu reaksiyonda ONOO^- oluşum hızı $6.7 \times 10^9 \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ olup, diffüzyonu sınırlıdır (72). Fizyolojik pH'da ONOO^- derhal OH ve nitrojen dioksit (NO_2) parçalanır. Çok güçlü bir prooksidan olan ONOO^- , SOD ile reaksiyona girerek güçlü bir nitratlayıcı ajan oluşturur. Sonuçta hücrel proteinlerin tirozin kalıntılarının nitratlanması, hücrel disfonksiyon ve ölüme yol açabilir (73,74). Ayrıca PC 12 hücre soyları ile yapılan çalışmalarda Cu/Zn-SOD aktivitelerindeki azalmanın NO- ONOO^- yolu aracılığı ile apoptotik hücre ölümüne neden olduğu ortaya konmuştur (75).

2.3.6. Serbest Radikallerin Etkileri

2.3.6.1. Proteinlere Etkileri

Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğu için; triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metyonin, sistein gibi aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Glutasyon redüktaz ve gliseraldehit 3 fosfat dehidrojenaz gibi reaktiviteleri için yukarıdaki aminoasitlere bağımlı olan enzimler, serbest radikallerden kolaylıkla etkilenerek inhibe edilirler (76-78). Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerde fragmentasyon ve çapraz bağlanmalar oluşabilir. Bunlar da protein fonksiyonlarında bozulmalara yol açabileceği gibi, immun sistemi uyarabilecek antijenik değişiklikler de meydana getirebilirler.

2.3.6.2. Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri

DNA yapısında oksidatif hasara yol açan birçok faktör vardır. Bunlar (iyonize radyasyon, çeşitli kimyasallar) aşırı derecede serbest radikaller meydana getirip direkt olarak DNA'da hasara yol açabilirler. Direkt etkinin yanında DNA'da tamir defektleri oluşturup da hasara yol açabilirler. Oluşan bu serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyonlara ve ölüme yol açarlar. Sitotoksisite büyük oranda ya nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozomal değişikliklere, ya da DNA'daki diğer bozukluklara bağlıdır (79,80).

2.3.6.3. Membran Lipidlerine Etkileri

Hücre membranı serbest radikaller için kritik bir bariyerdir, çünkü serbest radikaller hücre komponentleri ile etkileşim için bu bariyeri geçmek zorundadırlar. Lipid peroksidasyonu serbest radikallerin en önemli etkilerindedir. Lipid peroksidasyonu kuvvetli yükseltgeyici bir radikalın etkisiyle başlayan ve membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin yıkımıyla sonuçlanan kimyasal bir olaydır. Lipid peroksidasyonu lipid hidroksiperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle son bulur. Bu ürünlerden başlıcaları olan malonildialdehit ve hidroksinonenal, proteinlere ve DNA'ya bağlanarak kalıcı değişiklikler oluştururlar (79). Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan bileşiklerden olan MDA'nın ölçümü doku hasarının iyi bir göstergesi kabul edilmektedir (15).

2.3.7. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin düzeylerini ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için canlılarda antioksidan savunma sistemleri geliştirilmiştir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar,

endojen kaynaklı ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılabilirler. Antioksidanların değişik şekillerde sınıflandırılması mümkündür. Serbest radikalın meydana gelişini engelleyenler ve mevcut serbest radikalleri etkisiz hale getirenler şeklinde bir sınıflama olabileceği gibi, enzim yapısında olanlar ve enzim yapısında olmayanlar şeklinde bir sınıflandırma yapılması da mümkündür (81,82).

Antioksidan Etki Tipleri:

- a. Toplayıcı etki
- b. Bastırıcı etki
- c. Onarıcı etki
- d. Zincir kırıcı etki

Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine “toplayıcı etki” denir. Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan veya inaktif şekle dönüştüren olaya “bastırıcı etki” denir. Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak (hemoglobinin gibi) zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye “zincir kırıcı etki” denmektedir (82).

A) Endojen Antioksidanlar:

1. Enzimler:

- Süperoksit dismutaz
- Katalaz
- Glutasyon peroksidaz
- Glutasyon redüktaz
- Glutasyon-S-transferaz (15).

2. Enzim Olmayanlar:

- Lipid fazda bulunanlar: α - tokoferol, β - karoten
- Sıvı fazda (hücre sitozolünde veya kan plazmasında) bulunanlar: Askorbik asit, ürat, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, albumin, bilirubin, glutasyon
- Hem sıvı hem de lipid fazda bulunanlar: Melatonin (81,82).

B) Ekzojen Antioksidanlar:

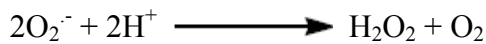
1. Ksantin Oksidaz İnhibitörleri: Allopürinol, oksipürinol, folik asit, pterin aldehit, tungsten.
2. Soya Fasüyesi İnhibitörleri: Ksantin dehidrogenazın proteolitik etki sonucu ksantin oksidaza dönüşümünü inhibe ederler.
3. NADPH Oksidaz İnhibitörleri: Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (69).

C) Gıda Antioksidanları:

1. Butylated hidroksitoluen
2. Butylated hidroksiyanisol
3. Sodyum benzoat
4. Ethoksikuin
5. Propil galat
6. Fe-süperoksit dismutaz (69).

2.3.7.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz enzimi, süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizlemektedir. SOD enzimi, süperoksit düzeylerini kontrol etmede önemli bir rol üstlenmektedir (70,71). SOD'un katalizlediği reaksiyon aşağıdaki şekildedir:

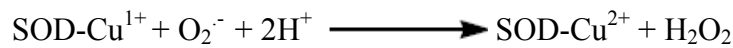
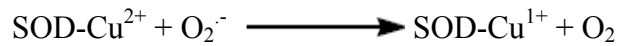


Bu reaksiyon spontan şekilde meydana gelebilir, fakat SOD tarafından katalizlendiğinde reaksiyon hızı yaklaşık 4000 kat artabilmektedir. İnsanlarda SOD'un üç tipi bulunmaktadır. Bunlardan ikisi sitozolde bulunan dimerik, Cu ve Zn

içeren izomer (Cu/Zn-SOD) ile mitokondride bulunan tetramerik, Mn ihtiva eden izomerdir (Mn-SOD). Üçüncü tip ise ekstraselüler SOD'dir. SOD'nin ekstraselüler aktivitesi çok düşüktür. Genel olarak, hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu/Zn-SOD'dir (70,71).

Radikallere karşı hücreyi koruyan savunma mekanizmaları arasında SOD enzimi ilk görevi üstlenir. SOD enzimi ile katalizlenen tepkime sonucu oluşan ürünlerin birikmesi CAT enzimi tarafından bertaraf edilmektedir. Fizyolojik şartlarda metabolik aşamalarda O_2^- radikalinin oluşumu oldukça fazladır. O_2^- radikalinin hücre içi konsantrasyonunu düşük düzeylerde tutarak O_2^- seviyelerinin kontrolünü sağlayıp hücreleri O_2^- radikallerinin etkilerinden korur. Bu şekilde hücrelerdeki lipid peroksidasyonu da inhibe edilmektedir (83).

Süperoksit dismutazın süperoksit anyon radikaline etkisi şöyle özetlenebilir; Süperoksit anyonu, Cu^{2+} ve bir arginin rezidüsü'nün guanido grubuna bağlanır. Bu bağlanma sonucunda süperoksitten bir elektron Cu^{2+} 'a transfer olurken Cu^{1+} ve moleküler oksijen meydana gelir. İkinci bir süperoksit anyonu Cu^{1+} 'dan bir elektron, bağlanma ortağından ise iki proton alarak hidrojen peroksidi oluştururken, enzim tekrar Cu^{2+} formuna dönmüş olur (70,71).



2.3.7.2. Glutasyon Peroksidaz

Glutasyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Tetramerik yapıda olup 4 selenyum atomu içermektedir (70,71). Yapısında selenyum metalini içermesi nedeniyle metalloenzim grubunda değerlendirilmektedir (84). Diyetdeki selenyum desteği enzim aktivitesini modüle etmektedir. Enzim aktivitesi heksoz monofosfat yolunda üretilen NADPH'a bağımlıdır. Düşük konsantrasyonlardaki H_2O_2 , öncelikle GSH-Px tarafından temizlenir. Bu enzim, redükte glutasyonun okside glutatyona çevrildiği ortamda hidrojen peroksidi yüksek

spesifite ile detoksifiye etmektedir. Redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) haline dönüştüğü reaksiyonda GSH-Px enzimiyle hidrojen peroksit suya indirgenmiş olur. Sonraki aşamada glutatyon redüktaz enziminin katalizlediği reaksiyon ile NADPH harcanarak, okside glutatyon redükte hale dönüştürülmektedir (70,71).

Oluşan reaksiyonlar aşağıda verilmiştir:



Şekil 5. Glutatyonun okside ve redükte formları arasındaki dönüşümü. (GSH: Redükte Glutatyon, GSSG: Okside Glutatyon, GSH-Px: Glutatyon Peroksidaz, GR: Glutatyon Redüktaz, H₂O₂: Hidrojen Peroksit) (70,71).

GSH-Px'in, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engellemektedir. GSH-Px aktivitesi düşük olan makrofajlarda başlatılan solunum patlamasını takiben, hidrojen peroksit salınımının arttığı gösterilmiştir. Eritrositlerde de GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır (70,71). Ortamda H₂O₂ düşük konsantrasyonda bulunduğu GSH-Px enzimi CAT enzimine göre daha etkili bir antioksidandır (83). GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açmaktadır (70,71).

2.3.7.3. Katalaz

Glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Her biri ferriprotoporfirin grubu içeren dört adet alt üniteden oluşmuştur. Enzimin molekül ağırlığı 240.000 daltondur. Ferriprotoporfirin, prostetik grubunda Fe^{+3} atomu bulunan protoporfirin IX halkasıdır.

Eritrositler yüksek oranda katalaz içermekte olup, katalaz aktivitesinin %98'den fazlasını sağlarlar (70,71). Katalaz enzim aktivitesinin en yüksek olduğu dokular karaciğer ve böbrek dokularıdır. Destek dokuda ise en düşük aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (85). Enzim dokularda başlıca mitokondride ve peroksizom partiküllerine bağlı olarak bulunmaktadır. Bundan başka endoplazmik retikulum ve sitoplazmada da aktivite göstermektedir (70,71). Katalaz, H_2O_2 'in yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ortamlarda oldukça etkilidir (86).

Katalaz, okside edici enzimlerin etkisiyle ortamda oluşan hidrojen peroksidi direkt olarak suya dönüştürür. Ortamdaki hidrojen peroksit konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda hidrojen peroksidi substrat olarak kullanan diğer antioksidan enzimler (GSH-Px) devreye girerek hidrojen peroksidi ortamdan uzaklaştırırlar. Aynı etkileri gösteren CAT ve GSH-Px enzimleri, hücre içi yerleşimleri ve etki yerleri bakımından farklılıklar gösterirler. Katalaz enzimi peroksizomlarda daha etkin iken, Glutatyon peroksidaz enzimi başlıca olarak sitozol ve mitokondride etkindir.

Katalizlediği reaksiyon şu şekildedir:



Katalaz'ın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ve metil-etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine etki etmediği bilinmektedir (70,71).

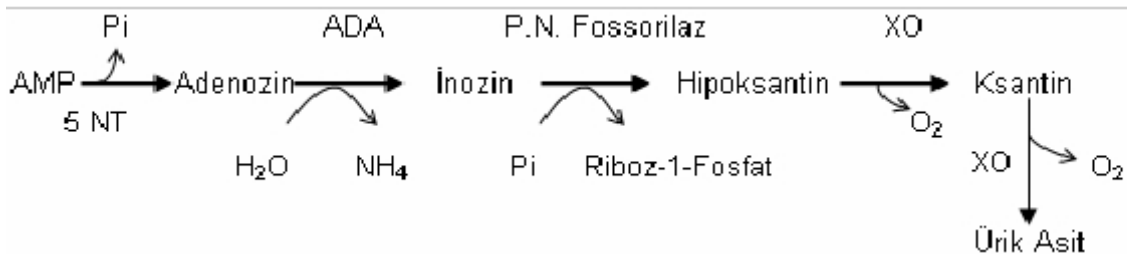
2.3.8. Adenozin Deaminaz

Adenozin deaminaz (ADA), pürin nükleotidlerin katabolizmasında görev alan ve adenozinin inozine, deoksiadenozinin de deoksi inozine deaminasyonunu katalizleyen bir enzimdir. ADA enzimi özellikle lenfoid hücrelerin yüksek oranda bulunduğu dokularda yaygın şekilde dağılmıştır. ADA enziminin özellikle T lenfositlerin farklılaşması için gerekli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca monosit ve makrofajların olgunlaşmasında rol aldığı için hücrel immünitinin bir komponenti olarak düşünülür. ADA'nın esas fizyolojik aktivitesi lenfoid çoğalma ve farklılaşma ile ilgilidir. Enzim aktivitesi lenfositlerin mutajenik ve antijenik cevabı esnasında belirgin bir şekilde artar ve buna karşılık lenfosit blastogenezi ADA inhibitörü ile inhibe edilir. ADA1 ve ADA2 olmak üzere iki izoenzimi bulunmasına rağmen genellikle ADA aktivitesi izoenzimlere bakılmaksızın ölçülür (87).

2.3.8.1. Adenozinin Sentezi, Salınımı, Yıkımı ve Adenozin Deaminaz

Hücre adenozini sentezlemek için çeşitli yollar kullanır. En önemli adenozin kaynağı hücre içinde devamlı kullanılan adenozin trifosfat (ATP) ve siklik adenozin monofosfat (cAMP)'dir. Bu iki nükleotid hücre içinde önce AMP'a yıkılır ve oluşan AMP hücrel 5'-nükleotidaz enziminin katalizlediği biyokimyasal reaksiyon ile adenozine çevrilir. Organizmada diğer önemli bir adenozin kaynağı da katekolaminlerin ve histaminin katabolizması sırasında ortaya çıkan ve adenozine hidrolize edilebilen S-adenozil homosisteindir. Hücre dışında üretilen adenozinin de en önemli kaynağı ATP'dir. ATP presinaptik sinir uçlarındaki veziküllerde dopamin, asetilkolin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterler ile birlikte bulunur ve bu nörotransmitterler salınırken hücre dışına çıkar. Hücre dışında önce AMP'ye sonra da ekto-5'-nükleotidaz enzimi aracılığı ile adenozine çevrilir. Hücre içi ATP'nin adenozine çevriminde %1'lik bir artışın adenozin miktarında 100 kat artışa neden olabileceği ileri sürülmüştür (88).

Hücre içinde ve dışında üretilen adenozin hücre membranında bulunan kendine özgü taşıyıcı moleküller aracılığıyla membranın içine ve dışına doğru iki yönlü olarak hareket edebilir. Üretilen ve salıverilen adenozinin katabolizmasında iki enzim rol oynar: Bunlar sadece hücre içinde bulunan ‘adenozin kinaz’ ile hücrenin hem içinde, hem de dışında bulunan ‘ADA’dır. Fizyolojik koşullar altında adenozin hücre içine geri alınır ve hücre içi adenozinle birlikte adenozin kinaz tarafından AMP’ye fosforillenir. Adenozin gerialımı inhibe edildiğinde hücre dışında adenozin miktarının önemli ölçüde artması, buna karşın ADA inhibisyonunun hücre dışı adenozin miktarını etkilememesi adenozinin uzaklaştırılmasında gerialımın daha önemli olduğu yönündeki görüşü desteklemektedir (88). Adenozin yıkımı şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. Adenozin Yıkımı (87).

Santral sinir sisteminde adenozin salınımını artıran etkenler: Fizyolojik etkiler; enerji kullanımının artması, eksitator aminoasitler, uykusuzluk, K⁺ depolarizasyonu şeklinde; Patolojik etkiler; hipoksi, anoksi, ateş, serbest radikaller, hipoglisemi, nöbet geçirme şeklinde; Farmakolojik etkiler; adenozin kinaz inhibitörleri, lippolisakkaritler, NO donörleri, çeşitli reseptörlerin aktive olması, glutamat, serotonin şeklinde sayılabilir (88).

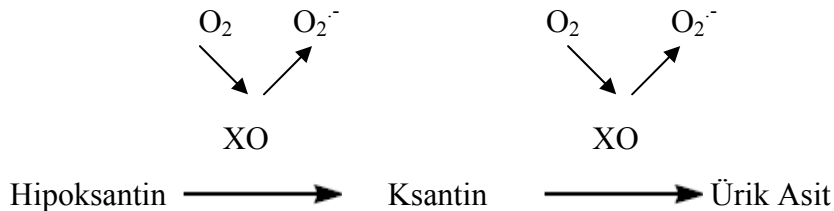
2.3.8.2. Nitrik Oksit – Adenozin Etkileşimi

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olarak adenozin salınımına NO aracılık eder. Ayrıca NO ATP hidrolizi yaparak ve adenozin kinazı inhibe ederek de hücre dışı adenozin miktarını arttırabilir. Öte yandan

adenozin reseptörlerinin özgün olmayan antagonisti olan kafeinin oluşturduğu lokomotor aktivite artışı, NO sentaz inhibitörü olan L-NAME tarafından engellenmekte ve bu etki NO prekürsörü L-Arginin varlığında geri çevrilebilmektedir. Bu bilgi adenzin sistemi ve NO arasında davranışsal düzeyde önemli bir etkileşime işaret etmekte ve bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır (88).

2.3.9. Ksantin Oksidaz

Ksantin oksidaz (XO) enzimi oksidoredüktazlar sınıfına giren ve molibden içeren bir flavoproteindir (89). XO, çok önemli serbest oksijen radikali kaynağıdır. Pürinlerin hidroksilasyonunun katalizlenmesinde, molibden, demir ve sülfür flavinin hidroksilasyonunda görev yapan enzim grubunun üyesi olarak bilinir. XO, hipoksantini ksantine, ksantini ürik aside dönüştüren reaksiyonları katalizler. Bu esnada moleküler oksijen indirgenerek O_2^- anyonuna dönüştürülür (90). XO'nun katalizlediği reaksiyon aşağıda gösterilmiştir.



Birçok enzimin katalitik döngüsü sırasında serbest radikaller ortaya çıkar. Bu enzimlerden biri XO'dur. XO hasar görmemiş dokularda bir dehidrojenaz olarak bulunur. Pürinlerin yıkım yolunda hipoksantinden ksantin ve ksantinden ürik asit oluşumu basamaklarında elektron akseptörü olarak moleküler oksijenden (O_2) daha çok nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) kullanır. Oksijensizliğe bağlı olarak adenzin difosfatın (ADP) adenzin trifosfata (ATP) fosforilasyonunun azaldığı durumlarda (iskemi durumlarında) ADP yıkılır ve pürin bazı, XO'ın bir oksidaz olarak etkili olmasıyla hipoksantine dönüştürülür. XO'ın, oksidaz olarak aktivite

göstermesi durumunda hipoksantin ksantine ve ksantin ürik aside dönüşürken moleküler oksijen kullanılmakta, moleküler oksijen hidrojen peroksida indirgenmektedir. İskemi durumlarında oksijen seviyesi düşük olduğundan önemli hasar olmaz. Ancak oksijen seviyesi reperfüzyon sırasında normale dönünce iskemi yerinde XO etkisiyle fazla miktarda H_2O_2 ve O_2^- oluşur, bunların etkisiyle de iskemi/reperfüzyon hasarı denen durum ortaya çıkar. XO'nun özellikle intestinal mukoza hücrelerinde görülen iskemi/reperfüzyon hasarında önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir (91,92).

2.4. Şizofreni ve Oksidatif Stres

Merkezi sinir sisteminin travmatik, vasküler ve dejeneratif hastalıklarında; antioksidan savunma sistemindeki değişiklikleri araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Son yıllarda serbest radikal metabolizmasındaki bozukluğun veya antioksidan savunma sistemindeki yetersizliğin, şizofreninin patolojisi, kliniği ve seyirinde önemli rolleri olduğu ileri sürülmektedir (16).

Beyinde oksidatif metabolik aktivite hızı oldukça yüksektir. Beyinde bazı spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla aşırı endojen reaktif oksijen türleri üretildiği belirtilmektedir. Beyinde reaktif oksijen türleri; katekolaminlerin ve özellikle dopaminin monoamin oksidaz tarafından katalizlenen oksidasyonu, prostoglandin metabolizması, fenton reaksiyonu ile demir tarafından serbest radikallerin oluşması, makrofaj fonksiyonu gören mikrogial hücrelerin aktivasyonu, beyin endoteli ve nöronlarda nitrik oksit üretimi sırasında oluşabilmektedir. İnsan beyninin bazı bölgeleri demir elementinden zengindir. Beyaz ve gri cevherde ise askorbik asit konsantrasyonu oldukça yüksek oranda bulunmaktadır. Buna rağmen katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin spesifik aktiviteleri vücudun diğer doku ve organlarından daha düşük düzeydedir. Bütün bu nedenlerden dolayı merkezi sinir sistemi reaktif oksijen türleri hasarına vücudun diğer doku ve organlarından daha duyarlıdır (93).

Serbest radikallerin şizofreni patofizyolojisinde rolü olduğu fikri ilk defa Hoffer ve arkadaşlarının çalışmasında 1954 yılında ortaya atılmıştır (94). Bu varsayım nörotoksik serbest radikallerin katekolamin metabolizması sırasında üretildiği ve nörodejeneratif değişikliklere yol açtığı temeline dayanmaktadır (16).

Şizofreni patofizyolojisinde serbest radikal metabolizmasındaki bazı değişiklikler şöyle sıralanabilir (95);

1. Lipid peroksidasyonu hücre membranında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) içeriğini değiştirebilir ve PUFA'daki bu değişiklikler şizofrenili hastalarda gösterilmiştir.
2. Şizofreni hastalarında gösterildiği şekilde, yüksek miktarda hidrojen peroksit ve lipid peroksitleri prostoglandinlerin sentezinde azalmaya neden olur.
3. Lipid peroksidasyonu, artmış dopamin ve sinaptozomlar tarafından alınan GABA azalmasıyla ilişkilidir.
4. Hidroksil radikali, hipokampustaki piramidal hücrelerin sinaptik etkinliğini azaltır ve aksiyon potansiyeli oluşumunu bozar.
5. Hidrojen peroksit, dopamin β-hidroksilaz enzimini inhibe edebilir.
6. Serbest radikaller beyindeki GABA reseptör fonksiyonunu azaltabilir.

Serbest radikaller, beyinde PUFA'nın ve katekolaminlerin otooksidasyonunu içeren çeşitli biyokimyasal reaksiyonların sonucu olarak üretilirler. PUFA, membran fosfolipidlerinin major komponentidir ve peroksi radikallerin ve lipid peroksitlerinin oluşumu sonucunda serbest radikal hasarı için yüksek duyarlılıktadır. Hücre membranındaki bu ürünler stabil olmayan membran yapısı ile sonuçlanır ve membranın akışkanlığını ve permeabilitesini değiştirir. Birçok araştırmacı, şizofrenili hastalarda periferik ve santral membranlarda azalmış PUFA seviyelerini rapor etmişlerdir. Fizyolojik şartlarda, reaktif oksijen ürünleri ve antioksidan savunma arasındaki denge önemli ve zorunludur. Bu dengedeki bozulma oksidatif strese neden olur, lipid peroksidasyonunda artış ya da antioksidan enzimlerin up-regülasyonu olarak açıkça gösterilebilir (17). Birçok çalışmada kanda artmış MDA seviyeleri ve beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış lipid peroksit seviyeleri bulunmuştur (16,17,95).

Şizofrenili hastalarda plazma total antioksidan kapasitede azalma gösterilmiş ve bunun şizofrenili hastalarda oksidatif hasar için artmış riski ifade edebileceği belirtilmiştir. Beyinde dopamin ve glutamattan zengin bazal ganglionlar askorbik asiti yüksek oranda içermektedir. Askorbik asitin antioksidan fonksiyonu dopamin ya da glutamatin neden olduğu nörodejeneratif süreçlere karşı defans hattı oluşturması şeklindedir (94). Yapılan bir çalışmada kronik şizofrenide askorbik asit seviyelerinin kontrol gruplarına oranla düşük olduğu bulunmuş, şizofrenili hastalarda sağlıklı bireylere göre askorbik asit ihtiyacının daha yüksek olabileceği ifade edilmiştir (95). Yağda eriyen bir vitamin olan α -tokoferolün oksidatif metabolizma ile bağlantılı olduğu, oksidatif stresle ilişkilendirilen hastalıklarda rolü olduğu iyi bilinmektedir. Şizofrenili hastalarda, sağlıklı kontrollere göre α -tokoferol/kolesterol oranı daha düşük bulunmuştur (94). Enzimatik olmayan antioksidanlardan albumin ve bilirubin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada; albumin ve bilirubin seviyelerinin şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuş, tedavi alan kronik şizofreni hastaları ile ilk epizod tedavisiz şizofreni hastaları arasında albumin ve bilirubin seviyeleri açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (96).

Antioksidan savunma sisteminin enzimatik bileşenlerini araştıran çalışmaların pek çoğunda şizofreni hastalarında eritrosit SOD düzeyinin artmış olduğu bulunmuştur. SOD aktivitesinin yüksek olması, ortamda süperoksit anyonunun fazla olduğunu göstermektedir. SOD artışının, şizofrenili hastalarda artmış süperoksit radikal üretimine eşlik eden, nukleus akumbens, nukleus caudatus ve amigdala gibi hiperdopaminerjik alanlarla ilişkili oksidatif strese bağlı olabileceği düşünülmüştür (17). Yapılan çalışmalarda GSH-Px ve CAT gibi antioksidan savunma sisteminin diğer enzimleri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında kontrollere göre serum GSH-Px aktivitesinde bir artış olmadığı bildirilirken, başka iki çalışmada sırasıyla tedavisiz kadın hastalarda ve tedavi edilen hastalarda GSH-Px düzeyi düşük bulunmuştur (16). Yao ve arkadaşları ise plazma GSH-Px düzeyi ile psikoz şiddeti arasında anlamlı ve pozitif korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır (95). Reddy ve arkadaşlarının çalışmasında şizofrenlerde CAT düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (16,97).

Şizofreni hastalarının incelendiği bir çalışmada psikozun başlangıç yaşı ile SOD aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ters ilişki bulunmuş, kronik şizofrenili hastalarda plazma MDA düzeylerinin artmış, plazma SOD ve GSH-Px aktivitelerinin azaldığı rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada şizofreninin farklı alttiplerinde oksidatif stresin farklı olduğu, dezorganize tip şizofrenide oksidatif hasarın daha az olabileceği bulunmuştur (98).

Şizofreni hastalarında nitrik oksit sentaz tarafından artmış NO sentezi de şizofreninin patofizyolojisinde NO'nun muhtemel rolünü düşündürmektedir. Bu bulgular şizofrenide antioksidanlarla beraber NO sentaz inhibitörlerinin de yeni tedavi stratejileri arasında düşünülebileceğini göstermiştir (15).

Şizofrenili hastaların ve şizofreni tanısı olmayan kontrollerin postmortem beyin dokularında NO seviyelerine bakılan bir çalışmada, normal ve şizofrenisi olmayan kontrollere göre, şizofrenili hastalarda anlamlı derecede NO seviyelerinin artmış olduğu bulunmuş ve bu durumun şizofrenide serbest radikal patolojisi için destek olduğu bildirilmiştir (99).

Serbest radikal aracılı anomalilerin, zayıf premorbid işlevsellik, belirgin negatif semptomlar, tardiv diskinezi, yumuşak nörolojik belirtiler ve parkinsonizm semptomlarının gelişimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (93,95,97)

2.5. Antipsikotik İlaçlar ve Oksidatif Stres

Şizofreninin oksidatif stres ile ilişkisi gösterildiğinden bu yana şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların oksidatif stres, prooksidanlar, antioksidanlar ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri merak konusu olmuş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda antipsikotiklerin oksidatif stres, prooksidanlar, antioksidanlar ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Hayvan çalışmalarında özellikle tipik antipsikotiklerle olmak üzere antipsikotik ilaçlarla tedavinin DA reseptör blokajı ile DA döngüsü ve metabolizmasını arttırarak serbest radikal üretimini arttırdığı, membran lipid

peroksidasyonu ürünlerini arttırdığı ve beyin antioksidan enzim seviyelerini değiştirdiği bulunmuştur (100,101). Antipsikotiklerin hem *invivo*, hem de *invitro* ortamda demir ile etkileşmesinin serbest radikal aracılı hücre hasarında önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir (18). Haloperidolün nörotoksik etkisinin serebral kortekste artmış lipid peroksidasyonunun sonucu olduğu öne sürülmüştür (102). Haloperidol gibi tipik antipsikotikler EPS ve kognitif performansta bozulma ile ilişkilidir. Bu 2 etkinin de artmış oksidatif stresin neden olduğu hücre hasarı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (103).

Ratlara haloperidol uygulanmasının beyin lipid peroksidasyonunu arttırdığı ve glutasyon seviyelerini azalttığı bulunmuştur (104). Klorpromazin metabolitlerinin otooksidasyonla H₂O₂ ürettiği bildirilmiştir (105). Klozapinle oluşan agranülositozda serbest radikallerin rolü olduğu iddia edilmiştir (106). Ratlarda yapılan bir çalışmada ratlara 28 gün haloperidol ve klozapin uygulaması sonrasında, rat beyinlerinde haloperidol ve klozapinin striatum ve hipokampusta oksidatif hasara neden olduğu bulunmuştur (107). Başka bir çalışmada klozapinin, ratlara 28 gün haloperidol verilmesi ile oluşan oksidatif hasardaki artışı düzeltmediği bulunmuştur (108).

İlk atak şizofreni tanılı hastalarda atipik antipsikotiklerle tedavi sonrasında şizofrenideki oksidatif hasarın düzeldiği bulunmuş, bu etkinin;

- I. Klozapin, risperidon, ketiyapin, olanzapinin PC12 hücre kültüründe, şizofrenili hastalarda serbest radikal üretimini önlemede ve nöroprotektif etki göstermekte indikatör olan SOD gen ekspresyonunu up-regüle ederek ve p75 nörotropin reseptör mRNA seviyesini down-regüle ederek,
- II. Klozapin gibi atipik antipsikotiklerin hidroksil ve süperoksit radikalının iyi temizleyicisi olan 5 hidroksiindolasetik asiti (5-HİAA) arttırarak,
- III. 5-HİAA'nın rat beyninde askorbatın yol açtığı lipid peroksidasyonunu inhibe ederek,
- IV. Bu metabolitlerin demirin katalize ettiği Haber-Weiss reaksiyonunda ve lipid peroksidasyonuna demir katılımını azaltmak veya durdurmak için demir iyonunu şelate ederek, olabileceği rapor edilmiştir (17).

Yapılan bir çalışmada rat beyinlerinde kronik haloperidol uygulanmasının beyin kolinerjik maddelerinde, nörotropik faktörde ve nöronal hücrelerde değişmiş morfolojik karakterli antioksidan enzim ekspresyonunda azalmaya neden olduğu bulunmuş, atipik antipsikotiklerin nöroprotektif etkisinin olabileceği bildirilmiştir. Atipik antipsikotik olan klozapinin haloperidole göre daha az oksidatif hasar oluşturduğu, olanzapinin ise oksidatif hasar oluşturmadığı rapor edilmiştir (109). Ratlarda haloperidol ile 45 ve 90 günlük tedavide ciddi düzeyde oksidatif stres olduğu, antioksidan savunma enzimlerinde değişiklik olduğu, lipid peroksidasyonunda artış olduğu bulunmuş, risperidon, klozapin, olanzapin gibi atipik antipsikotiklerle 90 günlük kronik tedavinin kritik antioksidan enzimlerin seviyelerini değiştirmedeği ve lipid peroksidasyonunu arttırmadığı ifade edilmiştir (18). Başka bir çalışmada ratlarda ziprasidonun antioksidan durumu değiştirebildiği, oksidatif hasar için riski arttırabileceği, olanzapinin lipid peroksidasyon ürünü olan hidroksi alkenalleri arttırmadığı ve bununda oksidatif hasar riski için avantaj oluşturabileceği bildirilmiştir (110). Martins ve arkadaşlarının çalışmasında, rat beyninde, haloperidol ve klozapin tedavisi sonrasında lipid peroksidasyonu ve protein karbonil formasyonunda artma olduğu, olanzapin ve aripiprazolün lipid peroksidasyonu ve protein karbonil formasyonunu arttırmadığı, ayrıca aripiprazolün ratlarda prefrontal kortekste ve striatumda süperoksit üretimini arttırdığı bulunmuştur (111). Ülkemizde yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında, antioksidan sistemin önemli bir ögesi olduğu bilinen ürik asit seviyelerinin atipik antipsikotik tedavisiyle değişimi incelenmiş; klozapin, olanzapin, ketiyapin kullanan hastalarda ürik asit seviyelerinin 2 ay sonrasında arttığı; risperidon, sülpirid ve haloperidol kullanan hastalarda 2 ay sonunda çalışma öncesine göre herhangi bir değişiklik olmadığı bulunmuştur (112). Farklı sonuç alınan bir çalışmada ise; tipik ve atipik antipsikotiklerle tedavinin, lipid peroksidasyonu seviyesi ve antioksidan enzim aktivitesi üzerine benzer etkileri olduğu bulunmuş, tipik ve atipik antipsikotiklerle tedavinin şizofrenili hastalarda oksidatif stres üzerine direkt regülatuar etkisinin olmayabileceği bildirilmiştir (98). Risperidonun ratlara uygulandığı bir çalışmada, risperidon Cu/Zn SOD ve MnSOD'da haloperidolün neden olduğu azalmayı anlamlı şekilde düzeltmiş, haloperidolün neden olduğu hidroksi alkenal seviyelerindeki artışı önlemiş, bu bulguların oksidatif stresle ilişkili

membran hasarını önlemede risperidonun nöroprotektif etkisi için bir moleküler mekanizma sağladığı bildirilmiştir (103). C6 astroglial hücelere risperidon verilen bir çalışmada; glutamat uptake'inde, glutamin sentaz aktivitesinde ve glutatyon içeriğinde artış bulunmuş, risperidonun C6 astroglial hücelerinde antioksidan aktivitesini güçlendirdiği görülmüştür. Risperidon tedavisi ile intrasellüler serbest radikal üretimi ve MDA seviyeleri değişmemiş, yani risperidon tedavisi invitro olarak glial hücelerde oksidatif strese neden olmamıştır. C6 astroglial hücelerde risperidon ile NO'da artış bulunmuş, bu bulgu risperidonun *in vivo* olarak astrositler tarafından NO üretimini modüle edebileceği ve NO artışının beyin aktivitesi için faydalı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Risperidonun beyin hastalıklarına karşı nöroprotektif etkisinin kullanılabilceği ve aynı zamanda astrosit fonksiyonlarını modüle edebileceği sonucuna varılmıştır (113).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyle Yere Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve çalışmamız etik kurul kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Çalışmamız, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 1889-TU-09 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Materyal

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada 8-12 haftalık Sprague-Dawley cinsi toplam 20 adet 200-260 gr ağırlık aralığında erkek sıçan kullanıldı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminde üretilmiş olan sıçanlar deney süresince standart nem, ışık (12 saat gün ışığı / 12 saat karanlık), ısı (25° C) koşullarında bulunduruldu. Hayvanlarda yem ve su kısıtlaması yapılmadı.

3.1.2. Kullanılan Malzemeler ve Aletler

1. Soğutmalı santrifüj (Hettich Universal 32 R, Hettich Universal 320, Almanya)
2. Derin dondurucu (Beko 8460 T, Türkiye)
3. Hassas terazi (Shimadzu AX200, Japonya)

4. Vorteks (Nüve NM 100, Türkiye)
5. Otomatik pipetler (Eppendorf Research 10-100-1000-5000, Almanya)
6. UV spektrofotometre (Shimadzu UV 1700, Japonya)
7. Homojenizatör (Heidolph DIAX 900, Almanya)
8. pH metre (Hanna Instruments, Portekiz)
9. Su banyosu (Termal Laboratuvar aletleri 820-3, Türkiye)

3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. Tri sodium sitrat dihidrat, Merck
2. Sodium Carbonate, Sigma Aldirch
3. Sodium Hidroksit, Sigma Aldirch
4. Folin & Ciocalteu's Phenol, Merck
5. Triclor asetic acid (TCA), Sigma Aldirch
6. 2- thiobarbituric acid (TBA), Merck
7. Xanthine, Sigma Aldirch
8. Sodyum EDTA, Sigma Aldirch
9. Nitro Blue Tetrazolium (NBT), Sigma Aldirch
10. BSA (Bovine serum albumine), Sigma Aldirch
11. Cupric chloride dihydrate, Sigma Aldirch
12. Ammonium sulfate, Merck
13. Xanthine Oxidase, Sigma Aldirch
14. Choloroform, Sigma Aldirch
15. β -Nicotinamide adenine dinucleotide 2'-phosphate, Merck
16. Glutathione Redüktaz, Sigma Aldirch
17. Cadmium granülleri, Merck
18. Sulfanilamide, Sigma Aldirch
19. Cupric sulfate pentahydrate, Merck
20. Sulfuric acid %98-95, Sigma Aldirch
21. L(+) Tartarik asit, Merck

22. Sodium Borate, Sigma Aldirch
23. Zinc sulfate, Merck
24. Potassium nitrate, Merck
25. Adenosine, Sigma Aldirch
26. Phenol kristali, Sigma Aldirch
27. Sodium Hypochlorine, Merck
28. Sodium nitroprusside, Sigma Aldirch
29. Sodium Cyanide, Sigma Aldirch
30. Etil alkol %98-100, Merck
31. Sodium azide, Merck
32. Hidrojen peroksit %30, Fluka
33. Glycine, Sigma Aldirch
34. Paliperidone 6 mg ER tablet, Janssen-Cilag
35. Ketamin HCl, Eczacıbaşı
36. Ksilazin, Bayer.

3.2. Metod

3.2.1. Deneysel Model

Sıçanlar, aşağıda anlatıldığı şekilde rastgele 10'arlı kontrol ve paliperidon deney grubu olarak 2 gruba ayrıldı;

Grup 1: Kontrol grubu. (n=10). 14 gün süreyle, günde 1 kez % 0,3'lük L-Tartarik asit içeren, pH=4 olan serum fizyolojik i.p. olarak uygulandı.

Grup 2: Paliperidon grubu. (n=10). Paliperidon ER tableti % 0,3'lük L-Tartarik asit içeren, pH=4 olan serum fizyolojik çözeltisine atıldıktan 24 saat sonra 1 mg/kg/gün dozunda 14 gün süreyle, günde 1 kez, i.p. olarak uygulandı. (114,115)

3.2.2. Anestezi ve Doku Örnekleri

Beslenmesi bir gece önceden kesilen ratlara, son injeksiyondan 24 saat sonra (deneyin 15. günü) ketamin hidroklorür (90 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) karışımı i.p. olarak uygulanarak anestezi oluşturuldu. Daha sonra tüm ratlar sakrifiye edilerek beyin dokuları çıkarıldı. Doku örnekleri biyokimyasal çalışmalar yapılana kadar -20 °C 'lik derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.2.3. Numunelerin Korunması, Homojenizasyonu ve Deney İçin Hazırlanması

Beyin dokusunun homojenizasyon işleminde pH: 7,4, 50 mM Tris-HCl tamponu kullanıldı. Beyin ağırlıkları yaş olarak tartıldı ve soğuklukları muhafaza edilerek cam tüplere aktarıldı. Üzerine 2 ml soğuk Tris-HCl tamponu eklendi. Plastik kaplar içine buz dolduruldu ve cam tüpteki dokular plastik kapların içerisine yerleştirilerek 16000 devir/dakika hızında 3 dakika homojenize edildi. Son hacim, doku ağırlığının 10 katı olacak şekilde tampon ilave edildi. Homojenatların ısısı arttırılmadan eppendorf tüplere kondu. Tüpler numaralandırıldı. Elde edilen homojenatlardan MDA ve NO ve protein miktar tayini yapıldı. Homojenatlar, 5000 devir/dakika hızında 30 dakika süreyle +4 °C soğutmalı santrifüjde santrifüj edilerek süpernatant elde edildi. Süpernatantlardan CAT, XO, ADA enzim aktiviteleri ve protein miktar tayini yapıldı. Süpernatant 1/1 (v/v) oranında kloroform/etanol (3/5, v/v) ile vortekslenip 3200 devir/dakika hızında 40 dakika süreyle +4°C de santrifüj edildi. Üstte oluşan etanol fazından SOD, GSH-Px enzim aktiviteleri ve protein aktivite tayini yapıldı.

3.2.4. Dokularda Biyokimyasal Analizler

SOD, CAT, GSH-Px, XO, ADA enzim aktiviteleri, MDA ve NO düzeyleri Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

3.2.4.1. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Tayini

Total süperoksit dismutaz aktivitesi Sun ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (116). Bu metod, ksantin/ksantin oksidaz sistemiyle üretilen süperoksit radikalının Nitro Blue Tetrazoliumu (NBT) indirgemesi prensibine dayanmaktadır. Oluşan süperoksit radikalleri ortamdaki NBT'yi indirgeyerek renkli formazon oluşturur. Bu kompleks 560 nm'de en fazla absorbanı verir. Enzim bulunmayan ortamda indirgenme oluşup mavi-mor ren oluşmakta, ortamda SOD bulunduğunda indirgenme olmayarak enzimin miktarı ve aktivitesiyle ilişkili şekilde açık renk izlenmektedir.

3.2.4.2. Katalaz Enzim Aktivitesinin Tayini

Katalaz aktivitesi Aebi'nin metoduna göre çalışıldı (117). Hidrojen peroksit (H_2O_2) 240 nm 'de maksimum absorbanı verir. Deney ortamına eklenen H_2O_2 , katalaz enzimi tarafından su ve oksijene parçalanmakta, bu ise kendini ultraviyole spektrumunda absorbanı azalması şeklinde göstermektedir. Absorbanstaki bu azalma CAT enziminin aktivitesi ile doğru orantı göstermektedir.

3.2.4.3. Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Tayini

Glutasyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (118). Glutasyon peroksidaz, H_2O_2 varlığında redükte glutasyonun (GSH),okside glutasyon (GSSG)'a yükseltgenmesini katalizlemektedir. H_2O_2 'nin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi NADPH'nın $NADP^{+}$ ya yükseltgenmesi esnasındaki absorbans düşüşünün 340 nm'de okunmasıyla tespit edilir.

3.2.4.4. Ksantin Oksidaz Enzim Aktivitesinin Tayini

Ksantin oksidaz (XO) aktivitesi Prajda ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (119). Bu metoda göre XO aktivitesi; numunede olduğu farzedilen XO'nun ortamdaki ksantinden ürik asit oluşturması prensibine dayanmaktadır.

3.2.4.5. Adenozin Deaminaz Enzim Aktivitesinin Tayini

Adenozin deaminaz (ADA) aktivitesi Giusti'nin metoduna göre çalışıldı (120). Bu metoda göre; ADA ile adenozinin reaksiyonuyla amonyak açığa çıkmakta ve bunun absorbansı 628 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçülerek bulunmaktadır.

3.2.4.6. Malondialdehit Miktarının Tayini

Malondialdehid miktarı Draper ve Hadley'in metoduna göre çalışıldı (121). Bu yöntemde, MDA ile tiobarbitürik asit (TBA) reaksiyonunun meydana getirdiği renk oluşumu spektrofotometrik ölçümle değerlendirilmektedir.

3.2.4.7. Nitrik Oksit Miktarının Tayini

Nitrik oksit düzeyinin tespiti Griess metoduyla yapılmıştır (122). Bu metotta total nitrit (nitrit + nitrat) konsantrasyonu modifiye kadmiyum redüksiyon metodu ile değerlendirilir. pH'sı 9,7 olan glisin tamponunda bakır kaplı kadmiyum granülleri, deproteinize numune süpernatantı ile 90 dakika süreyle aralıklı karıştırılarak inkübe edilir. İnkübasyon sonunda nitratın tamamı nitrite redüklenmektedir. üretilen total nitrit düzeyi, sülfanilamid ve N-naftiletilediamin diazotizasyon reaksiyonu ile oluşan pembe rengin 545 nm'de spektrofotometre cihazında okunmasıyla tespit edilir (123).

3.2.4.8. Numunelerde Protein Tayini

Protein tayini Lowry'nin metodu kullanılarak yapıldı (124). Bu metoda göre; alkali çözeltide bakır-protein kompleksi oluşarak Folin-Ciocalteu-Phenol reaktifini redükler ve koyu mavi bir renk oluşur. Buradaki rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

3.2.5. İstatistiksel Analizler

İstatistikler, Windows uyumlu SPSS 9.0 programı ile yapıldı. Grupların dağılımları Non-parametrik testlerden "One-sample Kolmogorov-Smirnov Test" ile değerlendirildi. Gruplar normal dağılım gösterdiğinden, grupların karşılaştırılmasında parametrik testlerden t-testi uygulandı. Değerler aritmetik ortalama \pm standart hata olarak verildi ve istatistiksel anlamlılık için; $p < 0,05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda oluşturulan 2 gruba ait, rat beyin dokusu süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, ksantin oksidaz, adenzin deaminaz enzim aktiviteleri, malondialdehit ve nitrik oksit seviyeleri toplu halde tablo 3'te gösterilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlı olan değerleri (p) de bu tabloda gösterilmiştir.

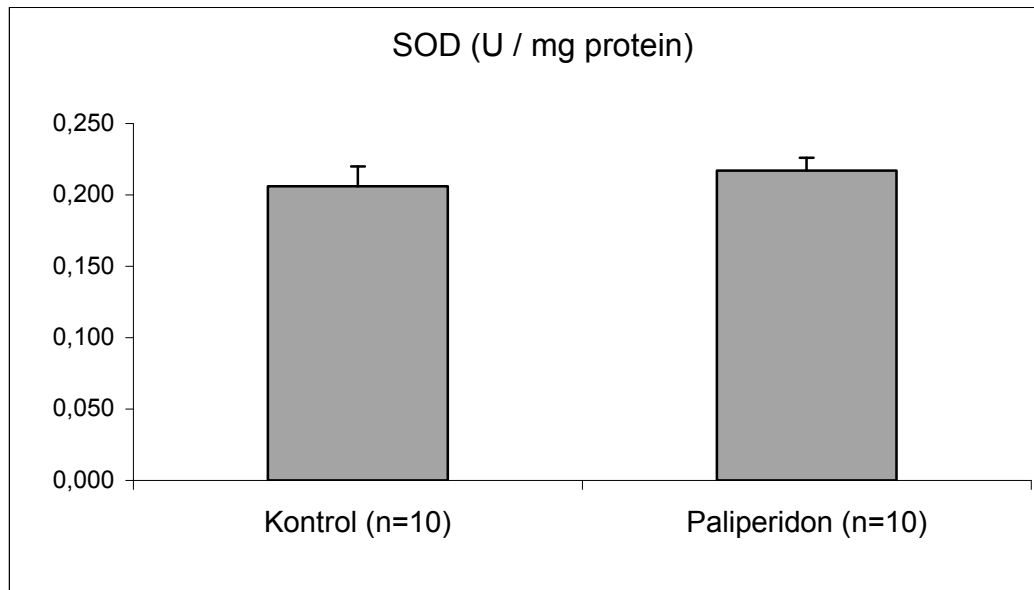
Paliperidon grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında; CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma ($p=0,004$), XO aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma ($p=0,0001$) ve ADA aktivitesinde yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma ($p=0,015$) saptandı. SOD aktivitesinde, MDA seviyeleri ve NO seviyelerinde kontrol grubuna göre paliperidon grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde artma, GSH-Px aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde azalma saptandı.

Tablo 3. Rat Beyin Dokusu Süperoksit Dismutaz, Katalaz, Glutatyon Peroksidaz, Ksantin Oksidaz, Adenozin Deaminaz Enzim Aktiviteleri, Malondialdehit ve Nitrik Oksit Seviyeleri

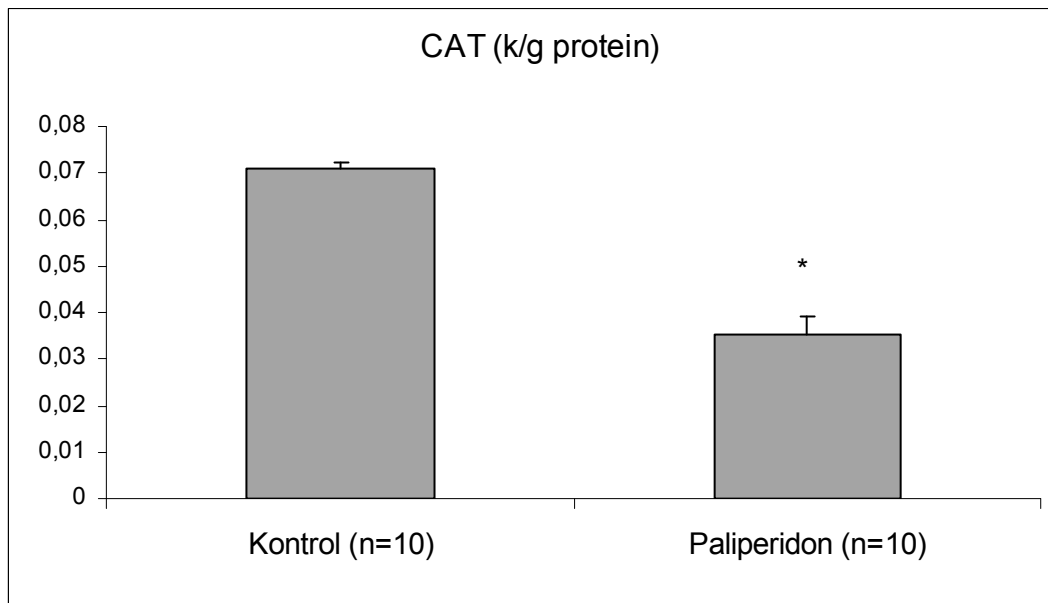
Gruplar	SOD (U/mg protein)	CAT (k/g protein)	GSH-Px (U/g protein)	XO (U / g protein)	ADA (U / g protein)	MDA (nmol/g protein)	NO (micro mol/g protein)
I-Kontrol (n=10)	0,206 ± 0,014	0,071 ± 0,001	6,95 ± 0,48	0,997 ± 0,085	0,490 ± 0,015	4,82 ± 0,26	0,262 ± 0,008
II-Paliperidon (n=10)	0,217 ± 0,009	0.035 ± 0,004	6,36 ± 0,27	0,411 ± 0,023	0,424 ± 0,019	4,99 ± 0,33	0,279 ± 0,012
P değerleri	A.D.	0,004	A.D.	0,0001	0,015	A.D.	A.D.

Sonuçlar aritmetik ortalama ± standart hata olarak gösterilmiştir.

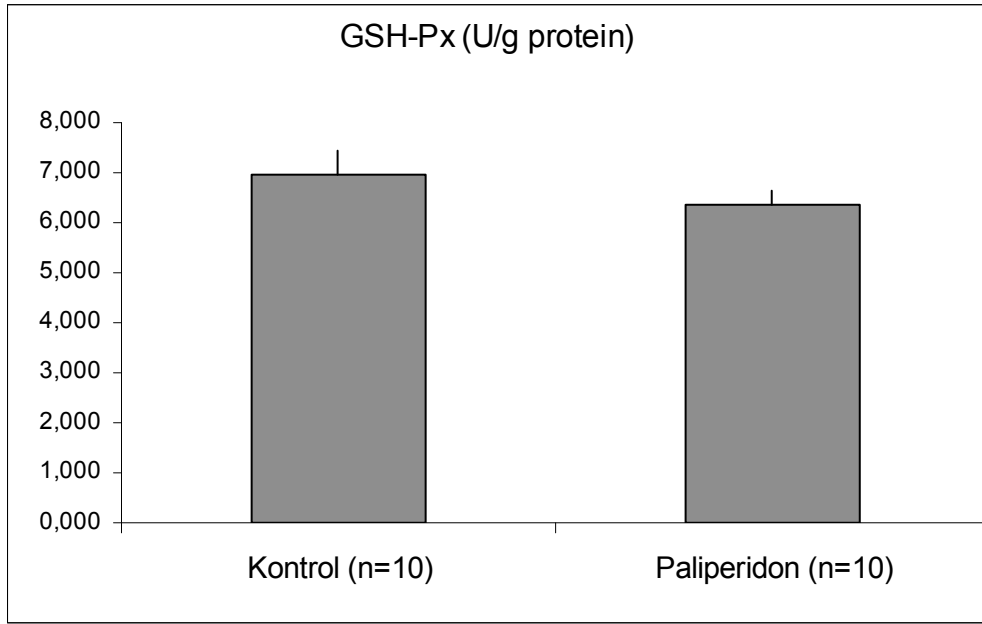
A.D.: Anlamlı Değil



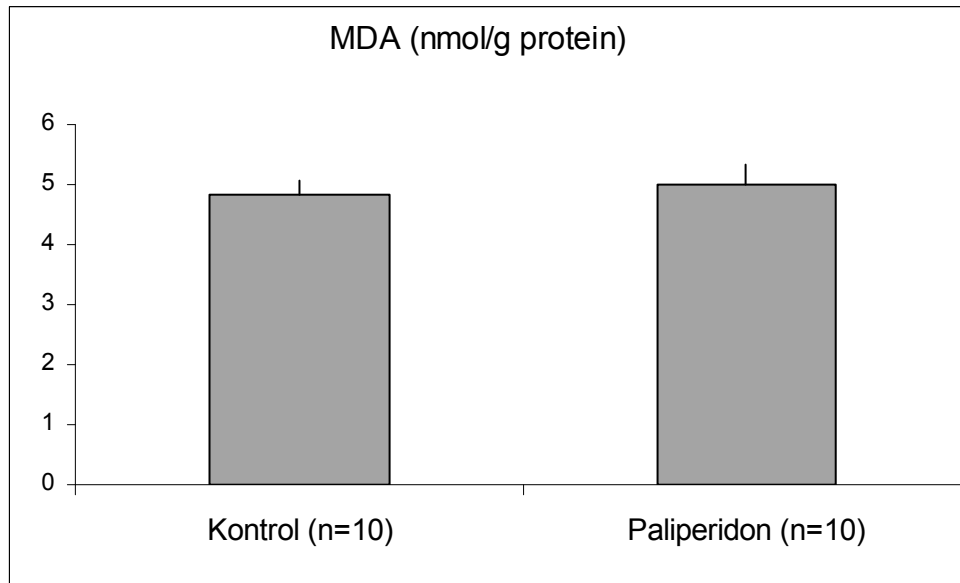
Grafik 1. Gruplardaki Beyin Dokusu SOD Enzim Aktiviteleri.



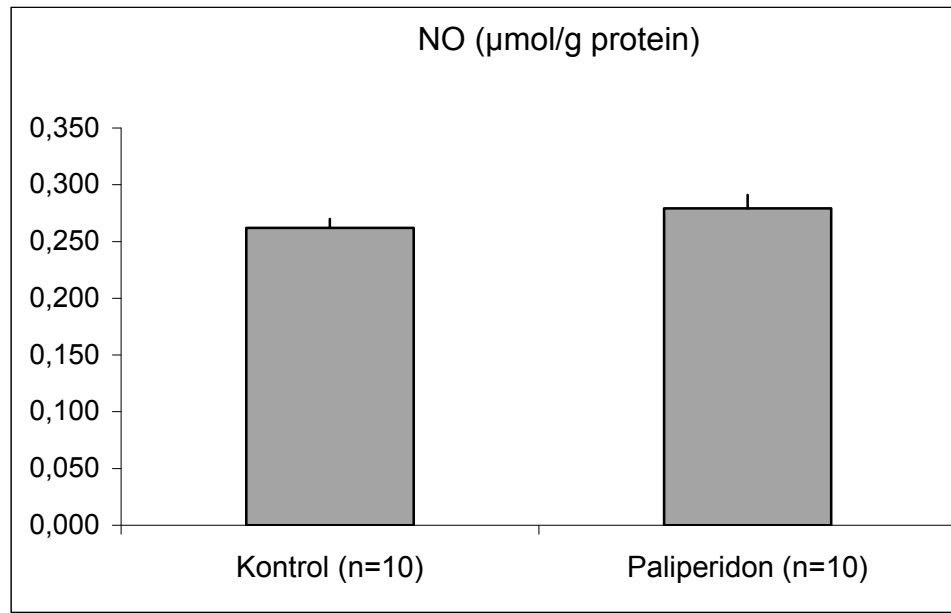
Grafik 2. Gruplardaki Beyin Dokusu CAT Enzim Aktiviteleri.



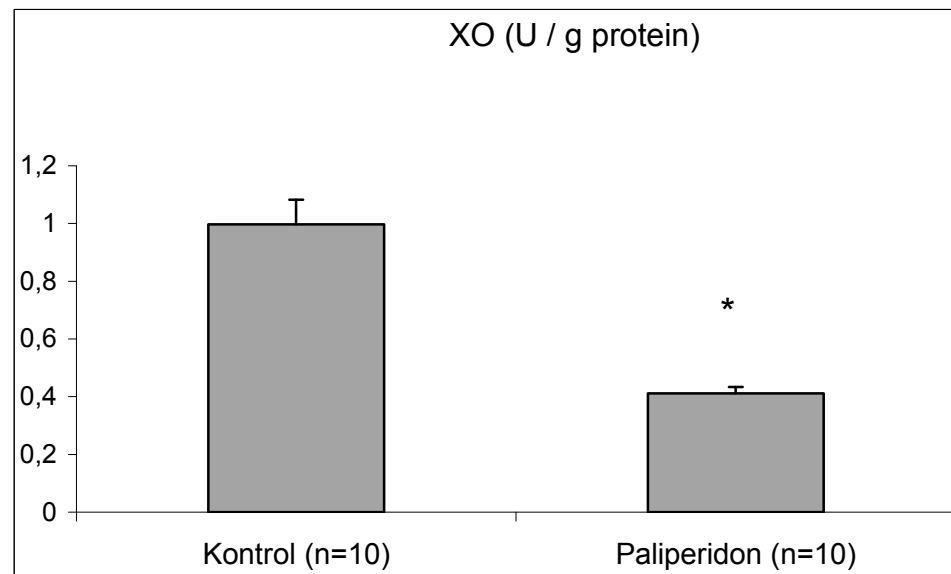
Grafik 3. Gruplardaki Beyin Dokusu GSH-Px Enzim Aktiviteleri.



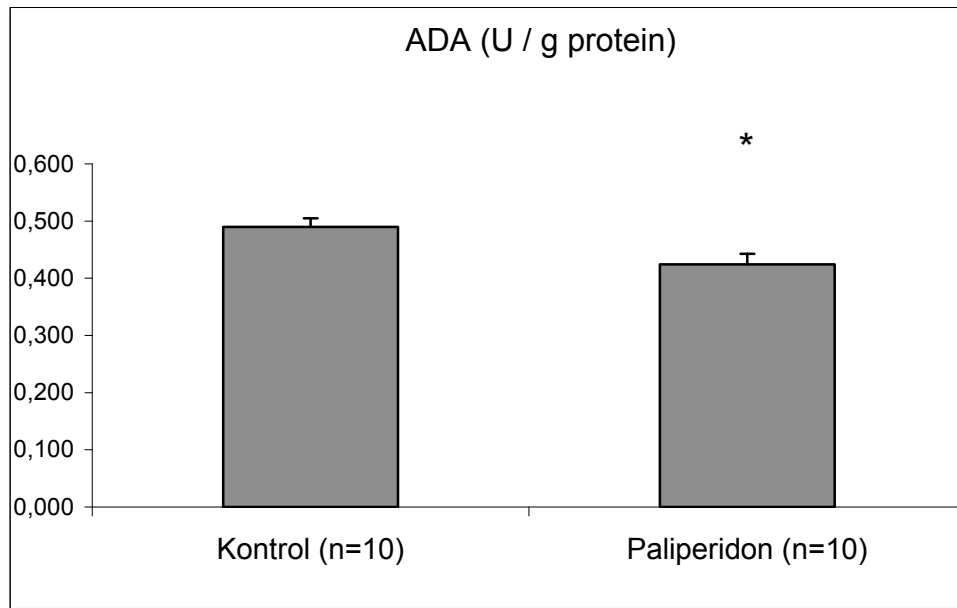
Grafik 4. Gruplardaki Beyin Dokusu MDA Düzeyleri.



Grafik 5. Gruplardaki Beyin Dokusu NO Düzeyleri.



Grafik 6. Gruplardaki Beyin Dokusu XO Enzim Aktiviteleri.



Grafik 7. Gruplardaki Beyin Dokusu ADA Enzim Aktiviteleri.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Şizofreni, ruhsal durumun hemen tüm alanlarında belirti ve bulgular gösteren, genellikle gençlik yıllarında başlayan, gidiş ve sonlanması hastadan hastaya ve süreç içinde değişen, henüz etiyojisi tam olarak bilinmeyen ve önemli ölçüde yeti yitimine yol açan bir toplum sağlığı sorunudur (1).

Dezorganize düşünceye yol açan ve yaşamın tüm yönlerini etkileyen kronik bilişsel, davranışsal ve duygusal problemlere yol açan algı bozukluğunun temel psikopatolojisini oluşturduğu şizofreninin tedavisi multifaktöriyeldir, tedavinin büyük kısmını antipsikotik ilaçlarla tedavi oluşturur (6,7,19).

Paliperidon (9-OH-risperidon), en sık kullanılan atipik antipsikotik ilaçlardan biri olan risperidonun temel aktif metabolitidir (39). Paliperidon, ana bileşiği olan risperidona çok benzer bir farmakolojik profile sahip olmasına rağmen Dünya Sağlık Örgütü anatomik, terapötik ve kimyasal sınıflamada paliperidonu özellikleri bakımından tek olarak göstermiştir (43,44).

Biyolojik sistemlerde serbest radikal reaksiyonları önemli bir yer tutar. Serbest radikaller; son yörüngelerinde bir yada daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan, kimyasal olarak çok aktif, zararlı moleküllerdir (15). Serbest radikaller, metabolizma tarafından sürekli olarak üretilmekte ve çeşitli yollarla birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynamaktadır. Hassas dokularda serbest radikaller oksidatif hasara yol açabilir. Beyin bu hassas dokulardan biridir ve diğer organlara göre serbest radikallerin hasar yapıcı etkilerine daha duyarlıdır (112). Beyinde oksidatif metabolik aktivite hızı oldukça yüksektir. Beyinde bazı spesifik nörokimyasal reaksiyonlarla aşırı endojen reaktif oksijen türleri üretildiği belirtilmektedir. Beyinde reaktif oksijen türleri; katekolaminlerin ve özellikle dopaminin monoamin oksidaz tarafından katalizlenen oksidasyonu, prostoglandin metabolizması, fenton reaksiyonu ile demir tarafından serbest radikallerin oluşması, makrofaj fonksiyonu gören mikroglyal hücrelerin aktivasyonu, beyin endoteli ve nöronlarda nitrik oksit üretimi sırasında oluşabilmektedir. İnsan beyninin bazı bölgeleri demir elementinden zengindir. Beyaz ve gri cevherde ise askorbik asit konsantrasyonu oldukça yüksek oranda bulunmaktadır. Buna rağmen katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan

enzimlerin spesifik aktiviteleri vücudun diğer doku ve organlarından daha düşük düzeydedir. Bütün bu nedenlerden dolayı merkezi sinir sistemi reaktif oksijen türleri hasarına vücudun diğer doku ve organlarından daha duyarlıdır (93).

Şizofrenide beyindeki serbest radikal toksisitesinden, artmış katekolamin metabolizması sorumlu tutulmaktadır. Katekolamin metabolizması sonucu oluşan nörotoksik serbest radikaller lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır. Şizofreninin patofizyolojisinde de halen en geçerli kuram, beyinde dopamin aktivitesinde değişiklikler olduğudur. Dopamin döngüsünün artışının pozitif belirtilerle, eksikliğin negatif belirtilerle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Sonuç olarak bu iki görüş, pozitif belirtilerle başlayan bir şizofrenik tablonun, oluşan serbest radikallerle giderek dopamin eksikliğine yol açtığı ve hastaların, şizofrenik yıkım da denilen tortu döneme girmelerine zemin hazırladığı noktasında ilişkilendirilmektedir (16). Şizofreni etyopatogenezinde serbest radikallerin rol oynadığı birçok çalışmada bildirilmiştir (16,94,99). Şizofrenili hastaların antioksidan savunma sistemlerinde bozulmalar olduğu ve major antioksidan seviyelerinde azalma olduğu bulunmuştur (16,17,97). Ayrıca serbest radikallerin antipsikotik kullanımına bağlı gelişen geç diskineziden sorumlu olduğu da iddia edilmektedir ve geç diskinezinin tedavisinde E vitamini denenmektedir (16). Şizofrenide ve antipsikotik ilaç kullanımıyla pürin metabolizmasında değişiklikler olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir (125).

Şizofreninin oksidatif stres ile ilişkisi gösterildiğinden bu yana şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçların oksidatif stres, prooksidanlar, antioksidanlar ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri merak konusu olmuş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda antipsikotiklerin oksidatif stres, prooksidanlar, antioksidanlar ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmada yeni bir antipsikotik olarak kabul edilen paliperidon tedavisinin rat beyinlerinde oksidatif hasar, lipid peroksidasyonu, pürin metabolizması ve antioksidan sistemle ilişkili süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, ksantin oksidaz, adenozin deaminaz enzim aktivitelerine, nitrik oksit ve malondialdehit seviyeleri üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Yaptığımız literatür taramalarına göre bu çalışma paliperidonun oksidatif stres, lipid

peroksidasyonu, pürin metabolizması ve antioksidan savunma sistemi ile ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızın sonucunda; paliperidon grubunda kontrol grubuna kıyasla, CAT, XO ve ADA aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptarken; SOD aktivitesinde, MDA ve NO düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde artış, GSH-Px aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde azalma saptadık.

Bir nöromodülatör olan adenosinin şizofreni patofizyolojisi ile ilişkili olduğu yakın zamanda gösterilmiştir. Şizofrenide adenosinerjik aktivitede disfonksiyonun dopaminerjik ve glutamaterjik aktivitede değişikliğe yol açtığı düşünülmektedir (125). Reddy ve ark. çalışmasında, BOS'ta ADA aktivitesinin dopamin metaboliti olan homovalinik asit seviyesi ile anlamlı derecede korele olduğu bulunmuş, ADA aktivitesindeki azalmanın adenosin miktarını artırarak dopamin salınımını inhibe edebileceği ifade edilmiştir (126). Hayvan çalışmalarında ADA inhibitörlerinin dopamin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (127). Akyol ve ark. çalışmasında şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde artmış XO düzeyleri bildirilmiştir (128). Buie ve ark. şizofrenide artmış adenosinerjik iletimin dopamin reseptörlerinde dopamin agonist afinitesini azalttığını bildirmiş, XO inhibitörü olan allopürinolün; adenosin miktarını artırarak antipsikotik ve anksiyolitik etki oluşturabileceğini, güncel tedavilere zayıf cevap veren şizofreni hastalarında tedaviye eklenmesinin özellikle dirençli pozitif semptomlar üzerine etkisi olabileceğini ifade etmişlerdir (129). Herken ve ark. çalışmasında panik bozukluk hastalarında ADA ve XO aktiviteleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş, 8 haftalık antidepresan tedaviyle ADA aktivitesi anlamlı düzeyde artarken, XO aktivitesinin anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur (130). Herken ve ark. başka bir çalışmasında major depresif bozukluk tanısı olan hastalarda ADA ve XO aktivitelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, 8 haftalık antidepresan tedaviyle ADA aktivitesi anlamlı düzeyde artarken, XO aktivitesinin anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur (131). Herken ve ark. her iki çalışmanın sonucunda ADA ve XO aktivitelerinin antidepresan tedavinin etkinliğinin takibinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (130,131). Brunstein ve ark. çalışmasında antipsikotiklerle tedavi edilen erkek

şizofreni hastalarında erkek sağlıklı kontrollere kıyasla artmış ADA düzeyleri bulunmuş, bu artışın anlamlı olmayan şekilde klozapin grubunda tipik antipsikotikle tedavi edilen gruba kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur. Serum ADA miktarındaki artışın şizofreninin kendisiyle ilişkili ya da özellikle klozapin kullanımıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (125). Bu çalışmada bulduğumuz, paliperidon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeydeki ADA ve XO aktivite azalmasının; pürin metabolizmasındaki azalmayı gösterdiğini, bunun da adenozin miktarını artırarak dopamin aktivitesini azaltabileceğini ve paliperidon tedavisinin pozitif belirtilerin düzelmesinde pürin metabolizmasının azalması yoluyla da yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

Literatürdeki hayvan çalışmalarında özellikle tipik antipsikotiklerle tedavinin DA reseptör blokajı ile DA döngüsü ve metabolizmasını arttırarak serbest radikal üretimini arttırdığı, membran lipid peroksidasyonu ürünlerini arttırdığı ve beyin antioksidan enzim seviyelerini değiştirdiği bulunmuştur (100,101). Mahadik ve ark. çalışmasında haloperidol gibi tipik antipsikotiklerin EPS ve kognitif performansta bozulma ile ilişkili olduğu, bu iki etkinin de artmış oksidatif stresin sonucunda gelişen hücre hasarı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ratlara risperidon uygulanan bu çalışmada, risperidonun Cu/Zn SOD ve MnSOD'da haloperidolün neden olduğu azalmayı anlamlı şekilde düzelttiği, haloperidolün neden olduğu hidroksi alkenal seviyelerindeki artışı önlediği, bu bulguların oksidatif stresle ilişkili membran hasarını önlemede risperidonun nöroprotektif etkisi için bir moleküler mekanizma sağladığı bildirilmiştir (103). Ratlarda haloperidol ile 45 ve 90 günlük tedavide ciddi düzeyde oksidatif stres olduğu, antioksidan savunma enzimlerinde değişiklik olduğu, lipid peroksidasyonunda artış olduğu bulunmuş, risperidon, klozapin, olanzapin gibi atipik antipsikotiklerle 90 günlük kronik tedavinin kritik antioksidan enzimlerin seviyelerini değiştirmedeği ve lipid peroksidasyonunu arttırmadığı ifade edilmiştir (18). Polydoro ve ark. çalışmasında ratlara 28 gün haloperidol ve klozapin uygulaması sonrasında, rat beyinlerinde haloperidol ve klozapinin striatum ve hipokampusta oksidatif hasara neden olduğu bulunmuştur (107). Agostinho ve ark. çalışmasında klozapinin, ratlara 28 gün haloperidol verilmesi ile oluşan oksidatif hasardaki artışı düzeltmediği bulunmuştur (108). Pillai ve ark. çalışmasında ratlarda ziprasidon ve risperidonun CAT aktivitesini 90

günlük tedavi sonunda anlamlı düzeyde azalttığı bulunmuş ve ziprasidonun antioksidan durumu değiştirebildiği, oksidatif hasar için riski arttırabileceği bildirilmiştir (110). Martins ve ark. çalışmasında, rat beyinde, haloperidol ve klozapin tedavisi sonrasında lipid peroksidasyonu ve protein karbonil formasyonunda artma olduğu, olanzapin ve aripiprazolün lipid peroksidasyonu ve protein karbonil formasyonunu arttırmadığı, ayrıca aripiprazolün ratlarda prefrontal kortekste ve striatumda süperoksit üretimini arttırdığı bulunmuştur (111). Bizim sonuçlarımız Pillai ve ark. ziprasidon ve risperidonun CAT aktivitesini anlamlı düzeyde azalttığı sonucuyla uyum göstermiştir. Kropp ve ark. çalışmasında tipik ve atipik antipsikotik kullanan hastaların plazma MDA düzeyleri ölçülmüş, MDA seviyelerinin atipik antipsikotik kullanan hastalarda tipik antipsikotik kullanan hastalara oranla daha düşük olduğu bulunmuştur (132). Bizim çalışmamızda lipid peroksidasyonu göstergesi kabul edilen MDA düzeylerindeki istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışın, istatistiksel olarak anlamlı olmayan SOD aktivite artışına bağlı olarak ortamda artan H₂O₂'nin, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olan CAT ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde azalan GSH-Px aktiviteleri ile zararsız hale getirilememesi ve fenton reaksiyonuyla hidroksil radikalini oluşturup lipid peroksidasyonu oluşturmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

NO, birçok hücrel cevabı uyarabilen, önemli bir intersellüler fizyolojik habercidir. Ayrıca NO, bir oksijen radikali olarak kabul edilir. Aynı zamanda beyinde ve periferik sinir sisteminde vazodilatasyon ve nörotransmisyonu düzenlemeden sorumlu major haberci molekül olduğu düşünülmektedir. Beyin hücrelerinde NOS ve XO'nun aktivasyonu peroksinitrit oluşumuna yol açar, peroksinitrit yüksek düzeyde sitotoksiktir ve hücre hasarı ve hücre ölümüne yol açabilir. Bu durum peroksinitritin nörotoksisiteye yol açmasını açıklamaktadır (133). Akyol ve ark. çalışması şizofrenide NOS tarafından artmış NO üretiminin şizofreninin patofizyolojisinde NO'nun rolü olabileceğini bildirmiştir (128). Yao ve ark. çalışmasında ise şizofrenili hastaların ve şizofreni tanısı olmayan kontrollerin postmortem beyin dokularında NO seviyelerine bakılmış, normal ve şizofrenisi olmayan kontrollere göre, şizofrenili hastalarda NO seviyelerinin anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuş ve bu durumun şizofrenide serbest radikal patolojisi için

destek olduğu bildirilmiştir (99). Taneli ve ark. çalışmasında şizofrenili hastalarda dolaşan serum NO seviyesinde anlamlı artış olduğu, 8 haftalık antipsikotik tedaviyle antipsikotik ilaçların serum nitrik oksit metabolit seviyeleri üzerine anlamlı etkisi olmadığı bildirilmiştir (133). Tarazi ve ark. ise rat beyinde nöronal nitrik oksit metabolit sentazın olanzapin, ketiyapin ve risperidon gibi atipik antipsikotik ilaçların uzun süreli etkilerinde minimal rol oynadığını bildirmişlerdir (134). Bizim sonuçlarımız paliperidon tedavisinin rat beyinde NO seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde artırdığını göstermiştir. Biz paliperidon tedavisiyle anlamlı olmayan düzeydeki NO artışının oksidatif stresi artırarak hücre hasarına yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen veriler paliperidonun antioksidan durumu değiştirebildiğini ve buna bağlı olarak oksidatif hasar için risk oluşturabileceğini, pürin metabolizması enzimlerinden olan ADA ve XO aktivitesini azaltarak şizofreni tedavisinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda diğer antipsikotik ilaçlarla karşılaştırmalı daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

ÖZET

Paliperidonun Rat Beynindeki Oksidan/Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri

Şizofreni tedavisi multifaktöriyeldir, tedavinin büyük kısmı antipsikotik ilaçlarla tedaviden oluşmaktadır. Şizofreninin oksidatif stres ile ilişkisi gösterildiğinden bu yana antipsikotik ilaçların oksidan/antioksidan sistem ve lipid peroksidasyonu üzerine etkileri konusunda birçok çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmanın amacı yeni bir antipsikotik ilaç olan paliperidonun rat beyin dokularında adenozin deaminaz (ADA), ksantin oksidaz (XO), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzim aktiviteleri, malondialdehid (MDA) ve nitrik oksit (NO) seviyeleri üzerine etkilerini saptamaktır.

Çalışma için yirmi erkek Sprague-Dawley rat alındı ve iki eşit gruba ayrıldı. İlk grup kontrol grubu (n=10) ve ikinci grup paliperidon grubuydu (n=10). Kontrol grubuna 14 gün süreyle, günde 1 kez serum fizyolojik uygulandı. Paliperidon grubuna 1 mg/kg/gün dozunda 14 gün süreyle, günde 1 kez paliperidon uygulandı. 14. günün sonunda tüm ratlar sakrifiye edildi. Beyin dokuları alındı. Rat beyin dokularında analizler yapıldı.

Sonuçlarımız paliperidonun kontrol grubuna kıyasla; ADA, XO ve CAT aktivitelerini anlamlı düzeyde azalttığını; SOD aktivitesini, MDA ve NO düzeylerini anlamlı olmayan şekilde arttırdığını, GSH-Px aktivitesini anlamlı olmayan şekilde azalttığını gösterdi.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen veriler paliperidonun antioksidan durumu değiştirebileceğini ve buna bağlı olarak oksidatif hasar için risk oluşturabileceğini, pürin metabolizması enzimlerinden olan ADA ve XO aktivitesini azaltarak şizofreni tedavisinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda diğer antipsikotik ilaçlarla karşılaştırmalı, daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: Paliperidon, ADA, XO, SOD, CAT, GSH-Px, MDA, NO

SUMMARY

Effects of Paliperidone on oxidant / antioxidant system in rat brain

The treatment of schizophrenia is multifactorial, with antipsychotic medications comprising a major part of treatment. Since the relationship between oxidative stress and schizophrenia has been shown, many studies have been performed about the effects of antipsychotic drugs on oxidant/antioxidant system and lipid peroxidation.

The aim of this study is to determine the effects of paliperidone, a new antipsychotic drug, on the activities of the enzyme adenosine deaminase (ADA), xanthine oxidase (XO), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GSH-Px), and on malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) levels in rat brain tissues.

Twenty male Sprague-Dawley rats were taken for the study and were divided into two equal groups. The first group was control group (n=10) and the second group was paliperidone group (n=10). Saline was administered once daily, for 14 days in control group. Paliperidone was administered with a dose of 1 mg/kg once daily, for 14 days in paliperidone group. All rats were sacrificed at the end of the 14th day. Brain tissues were taken. Analyses were performed in rat brain tissues.

Our results showed that paliperidone decreased the activities of ADA, XO and CAT significantly, increased the activity of SOD, MDA and NO levels insignificantly, decreased the activity of GSH-Px insignificantly compared to the control group.

In conclusion, the data obtained in this study thought that, paliperidone can alter the antioxidant status and accordingly, can create a risk for oxidative damage, can have positive effects in the treatment of schizophrenia by reducing the activities of the enzyme ADA and XO which are the enzymes of purine metabolism. We think that comprehensive with the other antipsychotic drugs, further studies need in this subject.

Key Words: Paliperidone, ADA, XO, SOD, CAT, GSH-Px, MDA, NO

KAYNAKLAR

1. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Türkiye Psikiyatri Derneđi Yayınları. 1. Baskı, Ankara: Tuna Matbaası, 2007;1-359.
2. Işık E. Güncel Şizofreni. 1. baskı, Ankara: GM Matbaacılık, 2006; 21-3.
3. Robins LN, Regier DA. Psychiatric disorders in America. The free pres, New York: 1991.
4. Warner R, de Girolamo G. Epidemiology of mental disorders and psychosocial problems. Schizophrenia, WHO, Geneva: 1995.
5. Jablensky A. The epidemiological horizon. İn; Schizophrenia, Hirsch SR and Weinberger (eds), Blackwell publishing, USA: 2003:203-31.
6. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004 Feb; 161 (2 Suppl.); 1-56.
7. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines: treatment of schizophrenia. Can J Psychiatry 2005 Nov; 50 (13 Suppl. 1): 7-57.
8. Yağcıoğlu EA. Şizofreni tedavisi ve Antipsikotik İlaçlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(12):49-57.
9. Wilkaitis J, Mulvihill T, Nasrallah HA. Classic antipsychotic medications. İn: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. Textbook of psychopharmacology. 3rd. Edition. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc; 2004; 425-41.
10. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Part B: Background information and review of available evidence. November 20, 2007.
11. Spina E, Cavallaro R. The pharmacology and safety of paliperidone extended-release in the treatment of schizophrenia. Expert Opin. Drug Saf. 2007; 6(6):651-62.
12. Yang LPH, Plosker GL. Paliperidone Extended Release. CNS Drugs 2007; 21 (5): 417-25.
13. Invega™ (paliperidone) extended-release tablets:prescribing information. Titusville (NJ): Janssen, L.P.,2006.
14. Karlsson P, Dencker E, Nyberg S, et al. Pharmacokinetics and dopamine D(2) and serotonin 5-HT(2A) receptor occupancy of paliperidone in healthy subjects (abstract no. P.1.053). Eur Neuropsychopharmacol 2005 Oct; 15 Suppl. 3:386. Plus poster presented at the 18th European College of Neuropsychopharmacology Congress; 2005 Oct 22-26; Amsterdam.
15. Gümüştaş MK, Atukeren P. Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi. Türkiye’de sık karşılaşılan psikiyatrik hastalıklar sempozyum dizisi No:62 Mart 2008; 329-40.

16. 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.
17. Dakhale G, Khanzode S, Khanzode S, Saoji A, Khobragade L, Turankar A. Oxidative Damage and Schizophrenia: The Potential Benefit by Atypical Antipsychotics. Neuropsychobiology 2004; 49:205-9.
18. Parikh V, Khan MM, Mahadik SP. Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. Journal of Psychiatric Research 37, 2003; 43-51.
19. Dolder C, Nelson M, Deyo Z. Paliperidone for schizophrenia. Am J Health-Syst Pharm. 2008; 65:403-13.
20. Lehman A, Lieberman J, Dixon L et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/Schizophrenia2ePG_05-15_06.pdf (accessed 2007 Apr 3).
21. Rice DP. The economic impact of schizophrenia. J Clin Psychiatry. 1999; 60(suppl1): 4-6,28-30.
22. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. J Clin Psychiatry. 2005; 66:1122-9.
23. Nasrallah HA. The roles of efficacy, safety, and tolerability in antipsychotic effectiveness: practical implications of the CATIE schizophrenia trial. J Clin Psychiatry. 2007; 68(suppl 1):5-11.
24. Stahl S. Essential psychopharmacology of antipsychotics and mood stabilizers. New York: Cambridge Univ. Press; 2002.
25. Freedman R. Schizophrenia. N Engl J Med 2003; 349(18), 1738-49.
26. Farde L, Nordstrom A, Wiesel F, Pauli S, Haldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 1992; 49:538-44.
27. Meltzer HY. Antipsychotic and anticholinergic drugs. In: Gelder MG, Lopez-Ibor Jr JJ, Andreasen NC, editors. New Oxford textbook of Psychiatry. 2nd. Volume. New York: Oxford University Press Inc; 2000; 1315-26.
28. Jensen B. Antipsychotic comparison chart. www.rxfiles.ca/acrobat/Cht-Psyc-Neuroleptics.pdf 2003.
29. Fleischhacker WW. New drugs for the treatment of schizophrenic patients. Acta Psychiatr Scandinavica 1995; 388:24-30.
30. Gren MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia. Am J Psychiatry 1996; 153:321-30.
31. Schulz C, McGorry P. Traditional antipsychotic medications: Contemporary clinical use. In: Buckley PF, Waddington JL editors. Schizophrenia and mood disorders: The new drug therapies in clinical practice. Woburn, MA : Butterworth-Heinemann; 2000; 14-20.

32. Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TR, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of current drug treatment. *Health Technol Assess.* 2006;10(17):iii-iv, ix-xi, 1-165.
33. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:3-57.
34. Taylor D, Paton C, Kerwin R. Schizophrenia. In: *The South London and Maudsley NHS Trust 2003 Prescribing Guidelines*. 7th. ed. London: Martin Dunitz; 2003;7-87.
35. Yüksel N. Antipsikotik İlaçlar. In: *Psikofarmakoloji*. 2. baskı, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003: 69-163.
36. Lieberman JA. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl 11): 68-71.
37. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3):360-69.
38. Invega Uzatılmış Salımlı Tablet Ürün Monografı. Janssen-Cilag.
39. Meltzer H, Kramer M, Gassmann-Mayer C, et al. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week placebo controlled studies. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006; 9:225.
40. Fowler JA, Bettinger TL, Argo TR. Paliperidone extended-release tablets for the acute and maintenance treatment of schizophrenia. *Clin Ther* 2008; 30:231-48.
41. Knegeting R, Baselmans P, Castelein S, Bosker F, Bruggerman R. Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (5):1010-2.
42. Cleton A, Rossenu S, Vermeulen A, Cleton A, Talluri K, Mertens A, et al. A pharmacokinetic model to document interconversion between paliperidone's enantiomers. *Clin Pharmacol Ther* 2006 Feb 1; 79 (2): 55.
43. Dilbaz N, Darçın AE. Antipsikotik ilaçlarla tedavide yeni bir teknoloji; paliperidon. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009;19(Suppl. 2):316-25.
44. WHO Drug Information 2006;20(2):100.
45. Pani L, Marchese G. Expected clinical benefits of paliperidone extended-release formulation when compared with risperidone immediate-release. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009; 6(3):319-31.
46. Tessier C, Nuss P, Staneva G, Wolf C. Modification of membrane heterogeneity by antipsychotic drugs: an X-ray diffraction comparative study. *J Colloid Interface Sci* 2008; 320(2):469-75.
47. Mannens G, Meuldermans W, Snoeck E et al. Plasma protein binding of risperidone and its distribution in blood. *Psychopharmacology*.1994; 114:566-72.
48. Kapur S, Zipursky R, Jones C et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:514-20.

49. Arakawa R, Ito H, Takano A. Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;197(2):229-35.
50. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology*. 1996; 124:57-73.
51. Leysen JE, Janssen PM, Megens AA, Schotte A. Risperidone: A novel antipsychotic with balanced serotonin dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(Suppl):5-12.
52. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci*. 2000; 68: 29-39.
53. Invega (paliperidone) [package insert]. Titusville, NJ:Janssen LP; April 2007.
54. Conley R, Grupta SK, Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(10):1879-92.
55. Vermeir M, Boom S, Naessens I, et al. Metabolism and excretion of a single oral dose of ¹⁴C-paliperidone 1 mg in healthy subjects. Poster presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics; March 8-11, 2006; Baltimore, Md.
56. Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, et al. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study with long-term open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:31-43.
57. Luthringer R, Staner L, Noel N. A double-blind, placebo-controlled, randomized study evaluating the effect of paliperidone extended release tablets on sleep architecture in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharm*, 2007; 22:299–308.
58. Janicak PG, Winans EA. Paliperidone ER: a review of the clinical trial data *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3(6) 869–83.
59. Canuso C, Youssef E, Bossie C, et al. Effects of paliperidone ER in patients with schizophrenia previously treated with risperidone. Presented at the International Congress on Schizophrenia Research, 28 March–1 April 2007, Colorado Springs, CO, USA.
60. Dirks B, Youssef E, Bossie C, et al. Effects of paliperidone ER in patients with schizophrenia previously treated with olanzapine. Presented at the International Congress on Schizophrenia Research, March 28–April 1 2007, Colorado, USA.
61. Gönül AS, Eker Ç, Şimşek F. Antipsikotiklerin Güvenilirlik ve tolerabilitesine yeni bir yaklaşım. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19(Suppl. 2):326-34.
62. Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, Lane R, Hough D, Kramer M, et al. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week placebo-controlled studies. *J. Clin. Psychiatry* 2008; 69, 817–29.
63. Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr. Res.* 2007; 93, 117–30.

64. Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophr. Res.* 2007; 90, 147–61.
65. Knegtering R, Baselmans P, Castelein S, et al. Predominant role of the 9 hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1010–2.
66. Melkersson KI. Prolactin elevation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21:529–32.
67. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 27, 6–14
68. Reiter RJ. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue damage induced by free radicals. *European Journal of Endocrinology* 1996; 134:412-20.
69. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fiziopatolojik Etkileri. 1. baskı, Konya: Mimoza yayınları, 1995:1-132,
70. Gürdal F, Ademoğlu E. *Biyokimya. Nobel Kitap Evi.* 2005: 746-47.
71. Onat T, Emerk K, Sönmez EY. *İnsan biyokimyası.* Ankara: Palme yayıncılık, 2002:487-88.
72. Hue RT, Padmaja S. The reaction of NO with superoxide. *Free Radic. Res. Commun.* 1993; 18: 1620-24.
73. Beckman JS, Carson M, Smith CD, Koppenol WH. ALS, SOD and peroxynitrite. *Nature.* 1993; 18:195-99.
74. Patel RK, McAndrew J, Sellak H, White CR; Jo H, Freeman BA, Darley-USmar. Biological aspects of reactive nitrogen species. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1411:385-400.
75. Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, Lei SZ, Chen HS, Sucher NJ, et al. A redox based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature.* 1993; 364:626-32.
76. Erden M, Bor NM. Changes of reduced glutathione, glutathione peroxidase after radiation in guinea pigs. *Biochemical Med.* 1984; 31:217-27.
77. Erden M. Changes of hexose monophosphate pathway and methemoglobin reductase enzyme activity after radiation guinea pigs. *Comp Biochem Physiol.* 1987; 86:629-633.
78. Mitchell JB, Russo A. The role of glutathione in radiation and drug induced cytotoxicity. *Br J Cancer.* 1987; 55:96-104.
79. Blakely WF. Hydrogen peroxide induced base damage in DNA. *Radiat Res.* 1990; 121:338- 43.
80. Mason RP. Free radical reactions with DNA and its nucleotids. *Basic LIFE Sci.* 1990; 52:119.
81. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.* 1993; 49(3):479-80.

82. İsbir T. Antioksidan Sistemler.Endotel. İzmir Tabip Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu. 1994; 92-8.
83. Gilbert DL, Colton CA. Reactive Oxygen Species in Biological Systems: An Interdisciplinary Approach. Kluwer Academic Publishers, 2002.
84. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003;189:41-54.
85. Sonntag VC. Free-Radical-Induced DNA Damage and Its Repair. Springer- Verlag Berlin Heidelberg New York, 2006.
86. Halliwell B. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase: solutions to the problem of lung with oxygen. *New Phyto* 1974; 73:1075-86.
87. Gökbulut İ. Çeşitli Göğüs Hastalıklarında Bronşial Lavaj Sıvısı ve Plazmada Ksantin Oksidaz ve Adenozin Deaminaz Aktiviteleri ile Nitrik Oksit ve Malondialdehit Seviyeleri. Yüksek Lisans Tezi, Malatya,47, 2000.
88. Kayır H, Uzbay İT. Santral Adenozinerjik Sistem ve Klinik Önemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 2004; 14(3):159-67.
89. Çete S, Arslan F, Yaşar A. Aloe Vera ve Nerium Olfander'in Bazı Mikroorganizmalara Karşı Antiyomikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması ve bu Bitkilerin Siklosporinli Karaciğer Dokusundaki Ksantin Oksidaz Enzim Aktivitesine Etkilerinin İncelenmesi. *G.Ü. Fen Bilimleri Dergisi*. 2005; 18(3):375-80.
90. Valko M, Izakovic M, Mazur M. et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem*. 2004; 266: 37–56.
91. Akyol O, Gokbulut I, Koksall N, et al. The activities of purine catabolizing enzymes in plasma and bronchial washing fluid in patients with lung cancer and pneumonia. *Clin Biochem* 2001; 29: 190-3.
92. Irmak MK, Koltuksuz U, Kutlu NO, et al. The effect of caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury in comparison with tocopherol in rat kidneys. *Urol Res* 2001; 29: 190-3.
93. Üzümlüoğlu Coşkun M. Şizofreni Etyopatogenezinde Oksidatif Stresin Rolü. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 12. Psikiyatri Birimi, 2008.
94. Hoffer A, Osmond H, Smythies J. Schizophrenia: a new approach. *J Ment Sci* 1954; 100: 29-35.
95. 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.
96. Pae CU, Paik IH, Lee C, Lee SJ, Kim JJ, Lee CU. Decreased Plasma Antioxidants in Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2004;50:54–6.
97. Reddy R. Free radical pathology in schizophrenia. X. Dünya Psikiyatri Kongresi 1996:126.
98. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophrenia Research* 2006; 81: 291–300.

99. Yao JK, Leonard S, Reddy RD. Increased Nitric Oxide Radicals in Postmortem Brain From Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2004; 30(4): 923-34.
100. Mahadik SP, Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophr. Res.* 1996; 19:1-17.
101. Reddy RD, Yao JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids.* 1996; 55, 33-43.
102. Sawas AH, Gilbert JC. Lipid peroxidation as a possible mechanism for the neurotoxic and nephrotoxic effects of a combination of lithium carbonate and haloperidol. *Archives Internationales Pharmacodynamie et de Therapie* 1985;276:301-12.
103. Mahadik SP, Parikh V, Khan M, Salat P, Kalla A, Buckley P. Risperidone prevents and restores haloperidol-induced oxidative stress-mediated brain injury. *International Congress on Schizophrenia Research* 2003:112.
104. Shivakumar BR, Ravindranath B. Oxidative stress and thiol modification induced by chronic administration of haloperidol. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics* 1993;265:1137-41.
105. Heikkila RE, Cohen G, Manian AA. Reactivity of various phenothiazine derivatives with oxygen and oxygen radicals. *Biochemical Pharmacology* 1975;24:363-8.
106. Fisher AB. Possible role of free radical formation in clozapine (clozaril)-induced agranulocytosis. *Molecular Pharmacology* 1991;40:846-53.
107. Polydoro M, Schröder N, Lima MNM, et al. Haloperidol- and clozapine-induced oxidative stress in the rat brain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2004; 78: 751-6.
108. Agostinho FR, Jornada LK, Schröder N, et al. Effects of Chronic Haloperidol and/or Clozapine on Oxidative Stress Parameters in Rat Brain. *Neurochem Res.* 2007; 32:1343-50.
109. Reinke A, Martins MR, Lima MS, et al. Haloperidol and clozapine, but not olanzapine, induces oxidative stress in rat brain. *Neuroscience Letters* 2004; 372: 157-60.
110. Pillai A, Parikh V, Terry AV, Mahadik SP. Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: Differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41: 372-86.
111. Martins MR, Petronilho FC, Gomes KM, et al. Antipsychotic-induced Oxidative Stress in Rat Brain. *Neurotoxicity Research* 2008; 13(1):63-9.
112. Kurt E, Emül HM, Oral ET. Atipik Antipsikotikler Antioksidan Sistemi Güçlendiriyor mu?. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2008; 21(1-4):38-44.
113. Quincozes-Santos A, Bobermin LD, Kleinkauf-Rocha J, et al. Atypical neuroleptic risperidone modulates glial functions in C6 astroglial cells. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009; 33: 11-5.
114. Corena-McLeod MdP, Oliveros A, Charlesworth C, Madden B, Liang YQ, Boules M, et al. Paliperidone as a mood stabilizer: A pre-frontal cortex synaptoneurosomal proteomics comparison with lithium and valproic acid after chronic treatment reveals similarities in protein expression. *Brain Research* 2008; 1233: 8-19.

115. Dremencov E, Mansari ME, Blier P. Distinct electrophysiological effects of paliperidone and risperidone on the firing activity of rat serotonin and norepinephrine neurons. *Psychopharmacology* 2007; 194:63–72.
116. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*, 1988; 34(3):497-500.
117. Aebi H. Catalase In: Bergmeyer U, ed. *Methods of enzymatic analysis*. New York and London: Academic Press 1974; 673-77.
118. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70:158-69.
119. Prajda N, Weber G. Malignant transformation-linked imbalance: decreased XO activity in hepatomas. *FEBS Lett* 1975; 59: 245-49.
120. Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer MV, ed. *Methods of enzymatic Analysis*. 2nd ed. New York: Academic Press, 1974;1092-8.
121. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990; 186: 421-31.
122. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36:1440-3.
123. Güleç M, Yılmaz HR, Iraz M, Ağlamış S, Söğüt S. Sisplatin nefrotoksitesisi oluşturulan sıçanların plazma glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz, adozin deaminaz aktiviteleri ve nitrik oksit seviyelerine ginkgo biloba ekstraktının etkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004; 24:585-91.
124. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193:265-75.
125. Brunstein MG, Silveira Jr EM, Chaves LS, Machado H, Schenkel O, Belmonte-de-Abreu P, et al. Increased serum adenosine deaminase activity in schizophrenic receiving antipsychotic treatment. *Neuroscience Letters* 2007;414: 61–4.
126. Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, Channabasavanna SM, Rao BS. CSF amine metabolite in depression, *Biol. Psychiatry* 1992; 31:112–8.
127. Golembiowska K, Zylewska A. Effect of adenosine kinase, adenosine deaminase and transport inhibitors on striatal dopamine and stereotypy after methamphetamine administration. *Neuropharmacology* 2000; 39: 2124–32.
128. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, Ozyurt H, Savas HA. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26:995–1005.
129. Buie LW, Oertel MD, Cala SO. Allopurinol as adjuvant therapy in poorly responsive or treatment refractory schizophrenia. *Ann Pharmacother*. 2006 Dec;40(12):2200-4.
130. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME, et al. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment, *Hum. Psychopharmacol*. 2006; 21:53–9.

131. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, et al. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Archives of Medical Research* 2007; 38: 247-52.
132. Kropp S, Kern V, Lange K, Degner D, Hajak G, Kornhuber J, et al. Oxidative Stress During Treatment With First and Second-Generation Antipsychotics. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2005; 17:227–31.
133. Taneli F, Pırıldar Ş, Akdeniz F, Uyanık BS, Arı Z. Serum Nitric Oxide Metabolite Levels and the Effect of Antipsychotic Therapy in Schizophrenia. *Archives of Medical Research* 2004; 35: 401–5.
134. Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ. Long-term effects of newer antipsychotic drugs on neuronal nitric oxide synthase in rat brain. *Nitric Oxide* 2002;7:297–300.