

Yaygın Gelişimsel Bozukluğu Olan Çocuklarda Plazma Malondialdehit ve Glutasyon Düzeylerinin Araştırılması

Dr. Mücahit Öztürk¹, Dr. Yalçın Güzelhan¹, Dr. Kemal Sayar², Dr. Ümran Tüzün³

ÖZET:

YAYGIN GELİŞİMSEL BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA PLAZMA MALONDIALDEHİT VE GLUTATYON DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Antioksidan savunma sistemleri, şizofreni etyopatogenezinde araştırılması gereken önemli bir alanı oluşturmaktadır. Erişkinlerde bugüne kadar yapılmış çalışmaların sonuçlarının tartışılmaya değer olması, çocuklarda da antioksidan savunma sistemleri üzerine araştırma yapılması düşüncesini uyandırmaktadır.

Yöntem: Bu çalışmamızda DSM-IV tanı ölçütlerine göre yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) tanısı konan 3-12 yaşları arasında 35 çocuğu ve kontrol grubu olarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı konan aynı yaş grubunda 60 çocuğu antioksidan savunma sistemleri açısından karşılaştırdık.

Bulgular: Çalışmamızda önemli serbest radikal temizleyicisi ve antioksidan savunma sisteminin nonenzimatik elemanlarından glutasyon (GSH) ortalama değerinin YGB olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Malondialdehid (MDA) seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tartışma: Bu sonuç erişkin şizofreni hastalarıyla yapılan ve serum MDA düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunan çoğu çalışmanın sonuçlarıyla çelişmektedir. Bu konuda daha büyük bir popülasyon üzerinde yapılmış araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: yaygın gelişimsel bozukluk, şizofreni, malondialdehit, glutasyon, antioksidan savunma sistemi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:155-159

ABSTRACT:

INVESTIGATION OF THE PLAZMA MALONDIALDEHYDE AND GLUTATHIONE LEVELS IN CHILDREN WITH PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDER

Objective: Antioxidant defense systems comprise an important area of investigation in the etiopathogenesis of schizophrenia. The studies in the adult population reveal conflicting results and this points out that the child population should be studied as well.

Method: In this study, we compared children, with pervasive developmental disorder (n=35), and 60 children diagnosed as attention deficit hyperactivity disorder according to DSM-IV criteria on the measures of antioxidant defense systems.

Results: Glutathione (GSH), which is regarded as an important element of antioxidant defense system was found higher in the study (pervasive developmental disorder) group but the difference was not significant. Malondialdehyde (MDA) levels did not show any statistically significant difference.

Conclusions: This result contradicts the results from the adult schizophrenia studies where MDA has been found to be elevated in most studies. However, there is a necessity to reasearch this area on a larger population.

Key words: pervasive developmental disorder, schizophrenia, malondialdehit, glutathion, antioxidant defense systems

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:155-159

GİRİŞ

Serbest radikaller, bir atom ya da molekül yörüngeinde eşleşmemiş bir elektron içeren yüksek oranda reaktif kimyasal ürünlerdir (1,2). Vücutta doğal metabolik yollarla serbest radikaller oluşur, ancak radikal parçalayan antioksidan sistemlerle oluşan serbest radikaller ortadan kaldırıldığından, herhangi bir sitotoksiste ortaya çıkmaz. Ancak bu işleyişin radikaller lehine bozulduğu durumlarda bir dizi patolo-

jik olay ortaya çıkar. Organizmada serbest radikal oluşturan doğal olayların başlıcaları, mitokondrial elektron transportu, heksoz monofosfat yolu, ksenobiotiklerin metabolizması, doğal uyarımla fagositik hücrelerin aktivasyonu, biosentetik ve biokimyasal yıkım olaylarıdır (3,4). Serbest radikallerin hücre dışı etkileri hücreler arası boşluk ve sıvılarda ortaya çıkar. Özellikle eklem ve beyin omurilik sıvılarında antioksidan savunmanın yetersiz olması nedeniyle, bu bölgelerde serbest radikallere bağlı yıkımın daha fazla

¹Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Psikiyatrisi Kliniği, ²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri AD,

³Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fak. Çocuk Psikiyatrisi AD,

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç.Dr. Mücahit Öztürk, Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Kliniği Aksaray İstanbul e-mail: moztur@turk.net

Kabul tarihi: 05.08.2001

olduğu gözlenmektedir (5,6). Hücreler kendilerini serbest radikallerin oluşturacağı hasarlardan korumak için enzimler, antioksidanlar ve serbest radikal yok edicileri gibi detoksifikasyon sistemlerine bağlıdır (7,8). Serbest radikal üretimi, striatumda muhtemelen en çok bulunan nöron tipi olan GABAerjik nöronlarda hasar yapabilir (9,10). Organizmada sürekli serbest radikal üretimi devam ettiğinden bu serbest radikallerin olumsuz etkilerine karşı da birçok savunma sistemi işlemektedir (11,12).

Plazma malondialdehit (MDA) konsantrasyonu enzimatik olmayan oksidatif lipid peroksid parçalanması sonucu oluşur. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkisini gösterir. Glutasyon (GSH), başta karaciğerde olmak üzere pek çok dokuda yüksek düzeylerde bulunan ve glutamat, sistein ve glisinden sentezlenebilen bir tripeptittir. Glutasyon serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur (13,14). Serbest radikallere bağlı olduğu düşünülen klinik durumlar başta bağışıklık sistemi bozuklukları, iskemik durumlar, beslenme bozuklukları, madde ve toksinlerin yol açtığı reaksiyonlar olmak üzere; karaciğerden göze kadar tüm organları içine alabilir (15). Yakın zamana kadar hücre zarı ile ilgili psikiyatrik araştırmaların çoğu lipid membrandaki proteinler üzerine idi. Membran fosfolipidlerinin bu proteinlerin aktivitelerini düzenlemede önemli rol oynadığının anlaşılmasıyla dikkatler bu nokta üzerine yoğunlaşmaya başladı (16). Bu konuda en çok araştırılan hastalıklardan biri şizofrenidir. Şizofrenide membran fosfolipidleri ile ilgili çalışmaların çoğu eritrosit, lenfosit ve trombosit gibi periferik hücrelerde yapılmıştır. Şizofrenide hem beyin hem de bu kan hücrelerinde fosfolipid metabolizmasının bozuk olduğuna dair veriler artmaktadır (3,8,17). Şizofreni hastalarının kan ve fibroblastlarında serbest radikalleri ortadan kaldıran enzimlerle ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Birçok çalışmada, şizofrenilerde kan süperoksit dismutaz (SOD)'larının arttığı bildirilmiştir (18,19). Lipid peroksidasyonu ile ilgili çalışmalarda şizofrenilerde normal bireylere göre lipid peroksidasyonu son ürünü olan malondialdehitin artmış olduğu bulunmuştur. Dopamin metabolizması sonucu açığa çıkan nörotoksik serbest radikallerin hücre ölümüne yol açtığı ve bazı hastalarda hastalığın ilerleyen süreçlerinde pozitif belirtilerin gerileyip yerini negatif belirtilere bırakmasının, bu bölgelerde oluşan hücre hasarlarına bağlı olduğu iddia edilmektedir (10,16). Yaygın gelişimsel bozukluklar, gelişimin

değişik dönemlerindeki şiddetli ve yaygın hasarı içerir (20). Başta otistik bozukluk olmak üzere yaygın gelişimsel bozukluk (YGB)'lar çocukta nörobiyolojik etyolojisi araştırılan en önemli hastalık grubunu oluştururlar. YGB un etyolojisinde daha çok serotonerjik ve dopaminerjik işlevler üzerinde durulmaktadır (21,22). Literatürde, çocukluk çağı ruhsal bozukluklarında serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemlerini araştıran çalışmalar çok az sayıdadır (23,24). Bu konuda erişkinlerde şizofreni ile ilgili araştırmaların çokluğu ve elde edilen sonuçların tartışılmaya değer olması, çocukluk çağı YGB da da serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemlerini araştırma gereğini ortaya koymaktadır.

Bu düşünceyle bu çalışmada klinik belirtiler, etyolojide nörotransmitterlerin rolü ile ilgili yapılan araştırmalar ve tedavide kullanılan ilaçlar yönünden erişkin şizofrenisi ile benzerlik gösterdiği düşünülen çocukluk dönemi YGB da serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM:

Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniğinde izlenmekte olan ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) tanısı konan 3-12 yaşları arasında 35 çocuk çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak DSM-IV tanı ölçütlerine göre dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı konan aynı yaş grubunda 60 çocuk incelendi. Halen enfeksiyonu olanlar, nöroleptik tedaviye bağlı geç diskinjezi gelişmiş olanlar, ağır beslenme bozukluğu olanlar, dahili ve nörolojik bir hastalığı olanlar ve antioksidan tedavi altında olanlar (C vitamini, E vitamini alanlar) çalışmaya dahil edilmedi. Anne babalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çocuklarının çalışmaya katılması konusunda yazılı izin alındı. Biyokimyasal değerlendirmeler için kontrol ve hasta grubu çocuklardan heparinli tüplere 10 ml venöz kan örnekleri alındı. GSH tayini DTNB reaktifi kullanılarak Sauberlich yöntemi ile, MDA tayini ise tribarbitirik asit kullanılarak Okhawa ve Yagi'nin modifiye yöntemi ile İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsünde yapıldı. Tüm parametreler spektrofotometrik olarak değerlendirildi. MDA nmol/gr Hb olarak ve GSH ise mmol/grHb olarak hesaplandı (2).

İstatistiksel hesaplamalar "SPSS for Windows 6.1" paket programında yapıldı. Sayısal değerlerin karşılaştırılmasında student-t testi, yüzde değerlerin ve sıklıkların karşılaştırılmasında ise χ^2 (ki-kare) testi kullanıldı.

BULGULAR:

YGB olan olguların yaş ortalaması 6.69 (sd=2.01), DEHB olan olguların yaş ortalaması 7.16 (sd=2.40) idi. İki grup yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.349$). YGB olgularının 29 (%82)'ü erkek, 6 (%18)'i kız, DEHB olgularının 51 (%85)'i erkek, 9 (%15)'u kızdı. İki grup arasında cinsiyet oranları açısından anlamlı düzeyde bir farklılık yoktu. ($\chi^2=0.238$, $p=0.638$) YGB olgularından 4 (%11.4)'ü, DEHB olgularının 40 (%66.7)'i ilköğretime devam ediyordu. İki grup arasında ilköğretime devam açısından ilere derecede anlamlı fark bulundu ($\chi^2=19.09$, $p=0.001$) (tablo 1).

YGB olan çocukların 29 (%82.8)'u otistik bozukluk, 2 (%5.7)'si Asperger bozukluğu, 2 (%5.7)'si çocukluğun dezintegratif bozukluğu ve 2 (%5.7)'si başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (atipik otizmi de kapsar) tanısı aldı (tablo 2). Çalışmaya alınan YGB olgularının 16 (%45.7)'si nöroleptik, DEHB olgularının 18 (%30)'i stimülan, 9 (%15)'u nöroleptik, 5 (%8.8)'i antidepressan tedavi alıyordu.

YGB olgularının MDA ortalaması 4.99 nmol/g Hb (sd=1.61), GSH ortalaması 8.11 mmol/g Hb (sd=2.31) idi. DEHB olgularının MDA ortalaması 4.70 nmol/g Hb (sd=1.41), GSH ortalaması 7.63 mmol/g Hb (sd=2.31) idi. YGB ile DEHB olgularının MDA ve GSH ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı (sırasıyla $p=0.424$, $p=0.106$) (tablo 3).

YGB olan ve nöroleptik tedavi alan olgularda MDA ortalaması 5.13 nmol/g Hb (sd=1.77), GSH ortalaması 8.37 mmol/g Hb (sd=1.97), ilaç tedavisi almayan olgularda MDA ortalaması 4.74 nmol/g Hb (sd=1.32), GSH ortalaması 7.60 mmol/g Hb (sd=2.43) bulundu. YGB olgularında nöroleptik alan ve almayanlar arasında MDA ve GSH ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.461$).

YGB alt tipleri olan otistik bozukluk, Asperger bozukluğu, çocukluğun dezintegratif bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk olgularının MDA ortalama değerleri ve GSH ortalama değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.437$, $p=0.446$).

Çalışmaya alınan YGB ve DEHB olgularından nö-

Tablo 1. Olgu ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve eğitimleri

	YGB n=35		DEHB n=60		
Yaş ortalaması	6.69 (sd=2.01)		7.16 (sd=2.40)		$p=0,349^*$
Cinsiyet	Erkek 29 (%82)	Kız 6 (%18)	Erkek 51 (%85)	Kız 9 (%15)	$p=0,638^*$
Eğitim	Okula gitmiyor 31(%88.6)	İlköğretim 4 (%11.4)	Okula gitmiyor 20(%43.7)	İlköğretim 40 (%66.7)	$p=0,001^{**}$

*: student-t testi

** : χ^2 testi

Tablo 2. YGB olgularının dağılımı (n=35)

Otistik bozukluk	29 (%82.8)
Asperger bozukluğu	2 (%5.7)
Çocukluğun dezintegratif bozukluğu	2 (%5.7)
Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk (atipik otizmi de kapsar)	2 (%5.7)

Tablo 3. Olgu ve kontrol grubunda plazma MDA ve plazma GSH değer ortalamalarının karşılaştırılması

	YGB n=35	DEHB n=60	
Plazma MDA ortalaması (nmol/g Hb)	4.99 (sd=1.61)	4.70 (sd=1.41)	$p=0.424^*$
Plazma GSH ortalaması (mmol/g Hb)	8.11 (sd=2.31)	7.63 (sd=2.31)	$p=0.106$

MDA:Malondialdehit, GSH:Glutatyon

*: student-t testi

roleptik ilaç kullananlarda MDA ortalaması 4.91 nmol/g Hb (sd:1.64), GSH ortalaması 8.45 mmol/g Hb (sd:2.22), kullanmayanlarda MDA ortalaması 4.74 nmol/g Hb (sd:1.41), GSH ortalaması 7.13 mmol/g Hb (sd:2.20) bulundu. Nöroleptik kullananlarda GSH ortalaması kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p:0.016).

TARTIŞMA

Merkezi sinir sistemi (MSS) bir çok nedenden dolayı serbest radikal hasarına duyarlıdır. Çünkü, MSS de membran lipidleri doymamış yağ asitlerinden zengindir, antioksidan sistemin başlıca elemanlarından olan katalaz aktivitesi zayıftır ve orta derecede süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz aktivitesi vardır (25). MSS'nin diğer hastalıklarında olduğu gibi başta şizofreni olmak üzere ruhsal hastalıkların etyopatogenezinde de serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi birçok araştırmaya konu olmuştur.

Elde edilen sonuçları, literatürde çocuklarla ilgili benzer çalışmaların çok az sayıda olması nedeniyle; kendi içinde ve daha çok erişkin şizofrenisinde elde edilen sonuçlar ışığında tartışmaya çalıştık.

Çalışmamızda YGB olguları ile DEHB olguları lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA açısından karşılaştırılmış ve YGB olgularında MDA ortalama değeri DEHB olgularına göre daha yüksek olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Oysa erişkinlerle yapılan çoğu çalışmada şizofrenlerde serum MDA düzeylerinin sağlıklı bireylere göre oldukça arttığı ve bu artışın sıklıkla artmış olan lipid peroksidasyonuna bağlı olduğu bildirilmektedir (19,26,27). Altuntaş ve ark. nın bir çalışmalarında şizofrenik hastalarla, sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve şizofreni grubunda artmış lipid peroksidasyonu ve buna bağlı artmış MDA düzeyleri bildirilmiştir (28). Prilipko ve ark. nın sağlıklı kontrol olguları ile şizofrenleri karşılaştırdıkları çalışmalarında şizofrenlerin kanlarında lipid peroksidasyonunun yoğunluğunun dramatik biçimde artmış olduğu tespit edilmiştir (29).

Erişkin şizofrenlerde antioksidan savunma sisteminin nonenzimatik yönlerini araştıran çalışmalar daha az sayıdadır. Çalışmamızda önemli serbest radikal temizleyicisi ve antioksidan savunma sisteminin nonenzimatik elemanlarından GSH ortalama değerinin YGB olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuç erişkin şizofreni hastalarıyla ilgili literatürdeki sonuçlarla çelişmektedir (19,30). Al-

tuntaş ve ark. nın çalışmalarında non enzimatik savunma sisteminde önemli yeri olan GSH düzeyleri şizofrenik hasta grubunda azalmış olarak bulunmuştur (28). Gölse ve arkadaşları gelişimsel infantil psikoz tanısı konan çocuklarda eritrosit glutasyon peroksidaz etkinliğinde anormallik saptamışlardır (23). Yorbık ve arkadaşları otistik bozukluğu olan çocuklarda antioksidan sistemleri araştırdıkları çalışmalarında normal çocuklara oranla otistik bozukluğu olan çocuklarda glutasyon peroksidaz etkinliğini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (24). Çocuklarda yapılan bu iki çalışmanın sonuçları çalışmamızın sonucuyla çelişmektedir. Ancak çalışmamızda kontrol grubu olarak normal çocukların alınmaması karşılaştırmanın sağlıklı yapılmasını engellemektedir.

Çalışmamızda nöroleptik kullanan ve kullanmayan tüm olguların MDA ve GSH oranları karşılaştırıldığında nöroleptik kullanan olgularda GSH ortalamasının kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oluşu dikkat çekicidir. Erişkinlerle ilgili çalışmalarda nöroleptik kullanan hastalarda serbest radikal aktivitesindeki artışın nöroleptik kullanımına bağlı gelişen geç diskinezinin bir sebebi olduğu iddia edilmekte ve buna dayanılarak geç diskinezi tedavisinde E vitamini tedavisi araştırılmaktadır (26). Çalışmamızda nöroleptik kullanan çocukların hiçbirinde geç diskinezi belirtileri olmaması ve MDA değerinin yüksek bulunmaması, sonucun çocuklarda yapılacak başka çalışmalar ile karşılaştırılması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemlerinin şizofreni etyopatogenezinde araştırılması gereken önemli bir alan olması ve bu güne kadar yapılmış çalışmaların sonuçlarının tartışılmaya değer olması, çocuklarda da serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemleri üzerine araştırma yapılması düşüncesini doğurmaktadır. Özellikle çocukluk döneminin en ağır ruhsal patolojilerinden biri olan YGB larda daha geniş serili ve sağlıklı kontrol grubunun da içinde olduğu benzer çalışmalara ihtiyaç vardır. Kontrol grubunun sağlıklı çocuklardan oluşmaması ve DEHB etyolojisinde de benzer şekilde nörokimyasal işlevler üzerinde durulması sonuçların tartışılmasında sorun oluşturmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları çocuklarla yapılan benzer çalışmalarla kıyaslama olanağının az olması, bundan sonra yapılacak çalışmalardan elde edilecek sonuçları beklememizi gerektirmektedir. Sonraki çalışmalarda kan ile birlikte beyin omurilik sıvısı çalışmalarının yapılmasının daha sağlıklı tartışmaya zemin hazırlayacağı kanısındayız.

Kaynaklar:

1. Sohol RS. The free radical hypothesis of aging. An appraisal of the current status. *Aging* 1993; 5:3-17.
2. Southam PA, Powi G. Free radicals in medicine : chemical nature and biological reactions. *Mayo Clin Proc* 1993; 63:381-389.
3. Karabulut B, Kabakçı T. Serbest radikaller. *Akademi* 1995; 1:28-35.
4. Fridowich I. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978; 201:875-877.
5. Slater TF. Free radicals in tissue injury. *Br J Cancer* 1987; 55:5-10.
6. Seven A, Candan G. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu. *Klinik Gelişim* 1995; 8:3906-3911.
7. Lohr JB, Cadet JL, Lohr MA. Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia: the possible involvement of free radicals mechanisms. *Schizophrenia Bulletin* 1988; 14:291-296.
8. Nasrallah HA. Neurochemistry and Neuropharmacology of Sschizophrenia. Volume 2. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987.
9. Cadet JL, Lohr J. Possible involvement of free radicals in neuroleptic-induced movemend disorders. Evidence from treatment of tardive dyskinesia with vitamin E. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570:176-185.
10. Elkashef AM, Ruskin PE, Bacher N, Barrett D. Vitamin E in the treatment of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1990; 147:505-506.
11. Lohr BJ, Cadet JL, Lohr M Alpha tocopherol in tardive dyskinesia (Letter). *The Lancet* 1987; 18:913-914.
12. Vaddadi KS. Essential fatty acids an alpha-tocopherol supplementation in tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1991; 1:618-620.
13. Frei B. Natural Antioxidants in Human Health and Disease. Academic Press 1994.
14. Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 1998; 11:342-346.
15. Cross C. Oxygen radicals and human disease. *Ann Int Medicine* 1987; 107:526-545.
16. Andreasen NC. Schizophrenia; from mind to molecule. American Psychiatric Press. 1994.
17. Oldham JM, Riba MB. Review of Psychiatry, vol 13, American Psychiatric Press. 1994.
18. Lohr BJ. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. Some speculations. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1097-1104.
19. Buckman TD, Kling AS, Eiduson S. Glutathion peroxidase and CT scan abnormalities in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1987; 28:1349-1356.
20. DSM IV. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. (Çev) Köroğlu E, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1994.
21. Anderson GM, Freedman DF, Cohen DX. Whole blood serotonin in autistic and normal subjects *J Clin Psychol Psychiatry* 1987; 28:885-900.
22. Cook EH. Autism. review of neurochemical investigation. *Synapse* 1990; 6:292-308.
23. Golse B, Debray-Ritzen P, Durasay P, Puget K, Michelson AM. Alteration in two enzymes: superoxide dismutase and glutathion peroxidase in developmental infantile psychosis. *Rev Neurol* 1978; 134:699-705.
24. Yorbık Ö, Sayal A, Akay C, Söhmen T. Otistik bozukluğu olan çocuklarda antioksidan enzimlerin ve bunlarla ilgili eser elementlerin araştırılması *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2000; 7:173-181.
25. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease; an overview. *Meth Enzymol* 1990; 186:1-89.
26. Mc Creadie RG, Mc Donald E, Wiles D. The nithsoale schizophrenia survey XIV. plasma lipid peroxide and serum vitamin E level in patient with and without tardive dyskinesia and in normal subject. *Br J Psychiatry* 1995; 167:610-617.
27. Smith M, Sandy M, Di Monte D. Free radicals, lipid peroxidations and Parkinson's disease (letter) *The Lancet* 1987; 3-38.
28. Altuntaş İ, Çoşkun İ, Akçay F, Çayköylü A, Anaç S. Şizofrenik hastalarda lipid peroksidasyonu. II. Biyolojik Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, İstanbul, 1998; 46-47.
29. Prilipko LL, Erin AN, Beliaev BS, Piatnitskii AN, Siuniakov SA. Activation of lipid peroxidation in the bodies of schizophrenic and manic-depressive patients. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 1987; 87:100-103.
30. Pavlova O. Comparative studies of lipid peroxidations and antioxidant status in patients with schizophrenic affective and schizoaffective psychosis. X. Dünya Psikiyatri Kongresi Tebliğ Özeti, 1996,104.