

İkiüçlü Bozukluk Hastalarında Ötimik Evrede Artmış Ksantin Oksidaz ve Malondialdehid Düzeyleri

Haluk A. Savaş¹, H. Serdar Gergerlioğlu², Ahmet Gürel³, Salih Selek⁴, Esen Savaş⁵, Esra Koçoğlu⁶, Murat Eren Özen⁴, Hasan Herken¹, Ömer Akyol⁷

¹Doç.Dr. ⁴Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep, ²Yrd.Doç.Dr., Fizyoloji Anabilim Dalı, ⁶Dr., Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ³Doç.Dr., Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Zonguldak, ⁵Dr., Gaziantep Av. Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Gaziantep, ⁷Prof.Dr., Hacettepe Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Halen ötimik ikiüçlü bozuklukta ksantin oksidaz (XO) ve Malondialdehit (MDA) enzim düzeyini ölçen bir çalışma yoktur. İkiüçlü hastalarda oksidan molekül MDA seviyeleri yüksek olduğu bilinmektedir. Remisyon döneminde (ötimik evre) oksidan/antioksidan dengede yer alan XO ve MDA'nın yüksek veya düşük olduğu bilinmemektedir. Bu çalışmada bu moleküllerin düzeylerini ikiüçlü hastaların ötimik evrelerinde ölçmeyi amaçladık. **Yöntem:** 22 ikiüçlü bozukluğu olan ötimik hasta ve 22 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edildi. Bu çalışmada XO ve MDA'nın serum düzeyleri ölçüldü. Bir psikiyatrist tarafından DSM-IV'e göre yapılan değerlendirmede hastanın en azından bir ay ötimik fazda olması çalışmaya dahil edilme ölçütü olarak kabul edildi. **Bulgular:** Hastalarda XO serum düzeylerinin ortalama değeri kontrollerin değerlerinden yüksekti. Ortalama serum MDA düzeyleri ikiüçlü hastalarda kontrollere göre artmış bulundu. XO ve MDA düzeyleri arasında korelasyon vardı. **Sonuç:** Daha önceki çalışmalarda bulunan ikiüçlü bozukluğun akut manik safhasında yüksek oksidatif stres ve remisyonunda (ötimik evre) olan hastalarda da yüksek XO ve MDA düzeyleri bulunması, hastalığın moleküler seviyede oksidatif stresle devam etmekte olduğunu gösterebilir.

Anahtar Sözcükler: Ksantin oksidaz, malondialdehit, iki üçlü bozukluk, oksidan enzimler.

(*Klinik Psikiyatri 2005;8:180-185*)

SUMMARY

Increased Xanthine Oxidase and Malondialdehyde Levels in Euthymic Bipolar Patients

Objectives: There hasn't been any study measuring (Xanthine Oxidase), and MDA (Malondialdehyde) enzymes in euthymic bipolar disorders yet. In bipolar patients, MDA levels were already known to be high. In remission phase (euthymic phase), XO and MDA, are not known to be whether high or low. In this study, we aimed to find out levels of these molecules in euthymic episode of Bipolar Disorder. **Method:** Twenty-two patients with bipolar disorders (İB) in euthymic phase and twenty-two healthy control subjects were included in this study. XO, and MDA have been studied in serum. DSM-IV based (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) diagnosis of BD and being at least for a month in euthymic phase was established by a psychiatrist. **Results:** The mean value of patients' serum XO levels was significantly higher than those of the controls. Mean serum MDA levels were found to be increased in patients compared to controls. There is a correlation between XO and MDA levels. **Conclusion:** High XO and MDA levels in BD (Type I-Euthymic phase) may show that the disease still continues with oxidative stress in molecular level, when combined with the previous findings of high oxidative stress in acute manic phase of BD.

Key Words: Xanthine oxidase, malondialdehyde, bipolar disorder, oxidant enzymes.

GİRİŞ

İkiuçlu bozukluk (İB) yaygın, tekrar eden ve eti-yopatogenezinde psikolojik, sosyal, genetik ve biyokimyasal etmenleri içeren bir hastalıktır. İB ağır ve tekrarlayan duygudurum salınımlarıyla (mani ve depresyon) karakterizedir. Bu hastalık üzerine yapılan biyolojik çalışmalar son zamanlar-da hızlı bir şekilde artmaktadır. Sinir görüntüleme, genetik, biyokimya yeni araştırmaların en çarpıcı yönleridir.

Oksidatif ve antioksidatif moleküller pek çok psikiyatrik bozuklukta çalışılmıştır fakat İB üzerine yoğunlaşan araştırmalar ise çok az sayıdadır. Serbest radikaller merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (Lohr 1991, Kuloğlu ve ark. 2002). Biyolojik sistemlerde radikallerin kaynağı oksijendir (O_2^-) ve genel olarak reaktif oksijen çeşitleri (ROS) olarak isimlendirilirler. Süperoksit anyon radikalının (O_2^-) en önemli enzimatik kaynaklarından birisi ksantin oksidazdır (XO). Bu enzim tüm çekirdekli hücrelerde yer alan metaloflavoproteindir ve pürin nükleotidi metabolizmasında hız kısıtlayıcı enzim olarak hipoksantini ve ksantini ürik aside çevrilmesini katalizler. Bu durumda, bu O_2^- üreten enzimin aktivitesi ksantin dehidrojenazın XO ya proteolitik dönüşümüyle çok yüksek miktarlarda O_2^- üretebilir (Krenitsky ve ark. 1986).

XO doku ve plazmadaki artmış derişimleri çeşitli fizyopatolojik durumlarda gerçekleşebilir (Yildirim ve ark. 2004, Koca ve ark. 2004). Psikiyatrik hastalıklarda yapılan çalışmalarda da yüksek XO aktivitesi bulunmuştur (Zoroglu ve ark. 2004).

Malondialdehit (MDA) poliansatüre yağ asidlerinin oksidasyonuna yol açan temel zincir reaksiyonlarının yıkım ürünüdür ve oksidatif stres için güvenilir bir belirteçdir (Wasowics 1993). Yeni çalışmalar oksidatif stresin çeşitli psikiyatrik hastalıkların fizyopatolojilerindeki rolü olabildiğini göstermişlerdir (Kuloğlu ve ark. 2002, Savas ve ark. 2002, Yanik ve ark. 2004). İlave olarak, pek çok araştırmacı grup çeşitli psikiyatrik hastalıklarda artmış MDA aktivitesini bildirmişlerdir (Kuloğlu ve ark. 2002, Altuntas 2000, Herken ve ark. 2001, Kuloğlu ve ark. 2002b). Bu bulgular artmış MDA yıkım ajanlarının

psikiyatrik hastalıkların fizyopatolojisinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Serbest radikaller ayrıca zarla ilgili proteinlerle de reaksiyona girer ve enzimin ve de nörotransmitterin alım işlevini değiştirebilir (Akyol ve ark. 2002). Bu etkilerin İB etyolojisiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Çünkü nörotransmitter-alım işlevlerinin İB'nin etiopatogenezinden sorumlu olduğu sanılmaktadır (Muakkassah-Kelly ve ark. 1982).

Bu çalışma ulaşabildiğimiz bilgilere göre İB'un ötimik evresinde XO ve MDA düzeylerinin ölçümüne dair ilk çalışmadır. Mevcut çalışmanın gayesi İB'nin ötimik evresinde XO ve/veya MDA'nın düzeylerini ve patogenezdeki muhtemel rolünü araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Fizyoloji A.D., Karaelmas Üniversites-i Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı işbirliğinde gerçekleştirilmiştir.

Hastalar

Bu çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Psikiyatri AD, Duygudurum Bozuklukları Birimi tarafından ayaktan takip edilen 22 (İB, Tıp I, ötimik) hasta dâhil edildi. Kontrol grubu çalışmaya katılmayı kabul eden 22 sağlıklı hastane personelinden seçildi. Vaka ve kontrol grupları yaş, cinsiyet ve sigara içme gibi özellikler açısından benzer dağılımlara sahiptiler. Tüm hastalar duygudurum düzenleyiciler ya da duygudurum düzenleyicilere ilaveten anti-depresan ve/veya antipsikotiklerle tedavi edilmekteydiler. Çalışmaya katılan tüm kişilerden yazılı onay alındı. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu çalışmaya izin verdi. Hastalardan madde bağımlısı, kronik sistemik hastalığı (diyabet, hipertansiyon vs), ağır kafa sarsıntısı veya epileptik bozuklukları olan veya son bir yıl içinde elektrokonvulzif tedavi almış olanlar çalışma dışı bırakıldı. DSM-IV (APA 1994) teşhisi bir psikiyatrist tarafından yapıldı (HAS). Yarı-yapılandırılmış bir form çeşitli sosyodemografik ve klinik verileri ölçmek için kullanıldı. Diğer taraftan kişilerin tıbbi öyküleri gözden geçirildi.

Örnek toplama ve hazırlama: Kan örnekleri rutin

Tablo 1. Çalışmaya dahil olan hastaların ve kontrollerin özellikleri

N	İkiüçlü 22	Kontrol 22	
Yaş (Ortalama ± SD) (Yıl)	34.93 ± 14.78 (18-66)	32.01 ± 9.92 (15-57)	P>0.05
Cinsiyet	12E /10K	11E /11K	P>0.05
Sigara İçenler	13	10	P>0.05

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 1. İkiüçlü hastalarda ve kontrollerde XO ve MDA düzeyleri

	XO (U /ml)	MDA (nmol/ml)
İkiüçlü hastalar (n=22)	0.79±0.19	1.70±0.69
Kontrol (n=22)	0.67±0.14	0.86±0.18
P Değerleri (z skoru)	P=.000 (z=-2.21)	p=.027 (z=-4.91)

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. XO: Ksantin Oksidaz MDA: Malondialdehit

laboratuvar değerlendirilmesi esnasında toplandı. Kan numuneleri sabah saat 08:00 de alındı. Derhal santrifüj (1000 x g, 10 min) yapıldı, santrifüjden sonra serum örnekleri -70°C'de donduruldu.

Ksantin oksidaz (XO) aktivitesinin saptanması

Ksantin oksidaz aktivitesi Prajda and Weber'in yöntemiyle (Prajda ve Weber 1975) spektrofotometrik olarak ksantinün ürik asit oluştururken 293 nm'de absorpsiyon artışı yöntemiyle ölçüldü. Kalibrasyon eğrisi 10-50 milli units/mL standart derişimde XO çözeltileri (Sigma X-1875) kullanılarak bina edildi. Bir aktivite birimi serumda U/ml 37°C ve pH 7.5'da dakikada 1 mol ürik asit oluşturma olarak ifade edildi ve ortalama standart sapma hesaplandı. Değerlendirmeler klinik bilgi verilmeden iletildi. Biyokimyacı kan numunelerinin hasta veya kontrolden gelip gelmediğini bilmiyordu.

MDA saptanması

Serum MDA düzeyleri Draper and Hadley yöntemiyle saptandı (Draper ve Hadley 1990). Bu yöntem MDA'nın tiobarbitürik asitle (TBA) 9°C'de reaksiyon vermesinden oluşur. TBA test reaksiyonunda, MDA ve TBA 532 nm maksimum absorpsiyonda pembe pigment oluşturma reaksiyonu gösterdi. Reaksiyona, pH 2-3, 95°C'de 15 dk devam edildi. Örnek proteinin çökmesi için %10 luk trikloroasetik asidin 2.5 hacmiyle ile karıştırıldı.

Çökelti santrifüj edildi ve supernatan eşit miktarda TBA'nın % 0.67 hacmiyle 15 dakika kaynayan suda reaksiyona sokuldu. Soğutmadan sonra, absorpsiyon 532 nm'de okundu. Değerler standart çözelti değerlerinin serileriyle (1,1,3,3 tetrametoksipropane) kıyaslandı ve sonuçlar nmol/ml olarak ifade edildi.

İstatistikî işlem

SPSS® programı verilerin istatistiksel analizi için kullanıldı. Yaş kıyaslaması için t testi kullanıldı. Cinsiyet dağılımları ve sigara içimi kıyaslaması kıkare testi kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu.

Gruplar arası ayrımların önemi nonparametrik istatistiksel analiz olan Mann-Whitney U testi tarafından yapıldı ve farklar p<0.05 ten küçükse anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde sunuldu.

Bivaryasyon kıyaslamaları Spearman bağlantı katsayısı (r) ve bağlantı düzeltme değerleriyle saptandı. 2 uçlu anlamlılık değerleri kullanıldı.

Lineer regresyon analizi yapıldı. Stepwise yöntemiyle muhtemel karıştırıcı etmenler ayrıştırıldı.

BULGULAR

Hastaların ve kontrollerin sosyal ve demografik verileri [yaş (t= 0.05), cinsiyet (x²=0.09) ve sigara

ıçimi ($x^2=0.82$)] homojenlik gösteriyordu ve gruplar arasında farklılık yoktu ($p>0.05$). Sonuçlar Tablo 1' de özetlenmiştir. İB ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık gözükmemiştir.

İB grubunda ortalama serum XO (0.79 ± 0.19 $\mu\text{mol/L}$) anlamlı bir şekilde kontrollerden yüksekti (0.67 ± 0.14 $\mu\text{mol/L}$) ($z=-2.21$, $p=.027$). Aynı şekilde hastalarda MDA düzeyleri (1.70 ± 0.69 U/ml) kontrollerden yüksekti (0.86 ± 0.18 U/ml) ($z=4.91$, $p=.000$). Tüm biyokimyasal parametreler Tablo 2' de özetlenmiştir.

XO ile ilgili tüm faktörler stepwise lineer regresyon modeline sokuldu. Güvenlik aralığı -0.022 ile -0.002 arasında değişmekteydi. XO'nun bağımsız yordamaları yaş ($\beta = -0.03$, $p = 0.18$), cinsiyet ($\beta = 0.11$, $p = 0.83$) ve sigara içimi ($\beta = -0.16$, $p = 0.55$) idi.

MDA ile ilgili tüm faktörler stepwise lineer regresyon modeline sokuldu. Güvenlik aralığı -1.151 ile -0.536 arasında değişmekteydi. XO nun bağımsız yordamaları yaş ($\beta = 0.21$, $p = 0.20$), cinsiyet ($\beta = 0.02$, $p = 1.94$) ve sigara içimi ($\beta = -0.21$, $p = 0.56$) idi.

Yani XO ve MDA düzeyleriyle ilişkili tanı dışında herhangi bir anlamlı yordayıcı yoktu.

Ayrıca XO ve MDA aktiviteleri birbirleriyle zayıf da olsa bağlantılıydı ($r=.308$).

TARTIŞMA

Çalışmamız sağlıklı kontrollere göre XO ve MDA seviyelerinin arttığını göstermektedir. Daha önce NO oksidan ajan olarak değişik psikiyatrik bozukluklarda çalışılmış ve her bir durumda yükselmiş bulunmuştur. Bu bulgular güçlü bir şekilde NO'nun psikiyatrik bozuklukların oluşumunda önemli bir etyopatolojik rolü olduğuna işaret etmektedir (Lohr 1991). Fakat NO aktivitesiyle yakından ilgili olduğu halde, XO nun psikiyatrik bozukluklardaki rolü değerlendirilmemiştir. Daha önceleri XO, NO, yu HNO (nitroksit radikali) ya bir elektron indirgenmesiyle dönüştürme yeteneği olduğu ve bunun nitratın nitrite ve nitritin NO ya indirgenmesinin analogu olduğu bildirilmiş idi (Harrison 2002, Millar ve ark. 1998, Godber ve ark. 2000, Godber ve ark. 2001). Bir çalışmada NO, anaerobik

koşullarda substrat (hipoksantin ve ksantin) varlığında XO tarafından HNO'ya indirgendiği ve HNO oluşumun da XO'yu inaktive ettiği gösterilmiştir (Saleem ve Ohshima 2004). Eğer NO, XO tarafından anaerobik koşullarda nitritten oluşuyorsa veya reperfüzyonla NO sentaz tarafından üretiliyorsa, hipoksik koşullarda çeşitli enzimleri veya proteinleri inaktive ederek ve sonuçta patolojik koşullarda gözlenen doku disfonksiyonuna katkıda bulunur. İlave olarak, HNO XO'yu inaktive edebilir ve cevap olarak süperoksit ve HNO üretimini dolayısıyla oksidana bağlı doku hasarını sınırlandırabilir (Saleem ve Ohshima 2004).

Akyol ve ark. (2002) şizofreni hastalarında XO ve NO arasında pozitif ilişki buldular. Diğer taraftan, (Delicconstantinos ve Villitou 1996) beyin hücrelerinde NOS ve XO aktivasyonun ONOO- üretimine yol açarak nörotoksistide yıkıma yol açan bir etmen olabileceğini iddia ettiler. Çalışmamızda saptanan yüksek XO seviyelerinin ötimik safhada bile nörotoksisteyi tetikleyici ajan olarak davranmaya devam edebileceğini göstermektedir.

Panik bozukluklu hastalarda yapılan bir çalışmada (Herken ve ark. 2005) tedavi görmüş panik bozukluk hastalarında XO aktivitesinin tedavi öncesine göre düşük bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda ötimik evrede bile XO aktivitelerinin yüksek olması yıkıma bağlı sürecin devam ettiği şeklinde yorumlanabilir.

MDA pek çok çalışmada yıkıcı molekül olarak gözükmektedir. Spesifik olarak panik bozukluk (Kuloglu ve ark. 2002b), obsesif kompulsif bozukluk (Kuloglu ve ark. 2002c) ve sosyal fobi (Kuloglu ve ark. 2004) gibi psikiyatrik bozukluklarda yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak, bu çalışma hastalığın alevlenme belirtilerinin görülmediği ötimik dönemde yapılmış ilk çalışmadır.

Oksidatif molekül olarak MDA ve XO nun ötimik fazda (hastalığın belirtilerinin klinik olarak iyileşmiş olması) yükselmiş olması bu moleküllerin klinik durumdan bağımsız olarak belirtilerin olmadığı dönemde bile yıkım sürecinin devam ettiğini gösterebilir. Hastalığın ileriki aşamalarında (ilk ataktan itibaren başlayan süreç) ötimik dönemlerin süresinin kısaldığı ve nüks sayısının arttığı bilinmektedir. Bu süreç, İB'nin ötimik dönemlerinde

XO ve MDA gibi oksidan moleküllerinin düzeylerinin artması ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, XO ve MDA İB'nin fizyopatolojik süreçlerinde rol alıyor olabilir. Bu çalışmanın sonuçları hastalığın farklı evrelerinde de XO ve MDA'nın rolünün araştırılmasını gerektirmektedir. Yeni çalışmalar İB hastalarının diğer evrelerini (manik, depresif, karışık yahut hipomanik) içerecek

İB'nin XO ve MDA ile ilişkisini daha iyi anlamaya çalışmaya odaklanabilir.

Yazışma adresi: Dr. Salih Selek, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep, selek@gantep.edu.tr

KAYNAKLAR

- Akyol O, Herken H, Uz E ve ark. (2002) The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients: The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26: 995-1005.
- Altuntas I, Aksoy H, Coskun I ve ark. (2000) Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients. *Clin Chem Lab Med*, 38: 1277-1281.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, American Psychiatric Association, Washington DC.
- Deliconstantinos S, Villitou V (1996) NO synthase and xanthine oxidase activities of rabbit brain synaptosomes: peroxynitrite formation as a causative factor of neurotoxicity. *Neurochem Res*, 21: 51-56.
- Draper H, Hadley M (1990) Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*, 186: 421-431.
- Godber BL, Doel JJ, Sapkota GP ve ark. (2000) Reduction of nitrite to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidoreductase. *J Biol Chem*, 275: 7757-7763.
- Godber BL, Doel JJ, Goult TA ve ark. (2001) Suicide inactivation of xanthine oxidoreductase during reduction of inorganic nitrite to nitric oxide. *Biochem J*, 358: 325-333.
- Harrison R. (2002) Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med*, 33: 774-797.
- Herken H, Akyol O, Yilmaz HR ve ark. (2005) Nitric Oxide, Adenosine Deaminase, Xanthine Oxidase And Superoxide Dismutase In Patients With Panic Disorder: Alterations By Antidepressant Treatment. *Hum Psychopharmacol* (baskıda).
- Herken H, Uz E, Ozyurt H ve ark. (2001) Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 6: 66-73.
- Lohr JB (1991) Oxygen radicals and neuropsychiatric illness: some speculations. *Arc Gen Psychiatry*, 48: 1097-1106.
- Koca R, Armutcu F, Altinyazar HC ve ark. (2004) Oxidant-antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol*, 29: 406-409.
- Krenitsky TA, Spector T, Hall WW (1986) Xanthine oxidase from human liver: purification and characterization. *Arch Biochem Biophys*, 247: 108-119.
- Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M ve ark. (2002) Lipid peroxidation and enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Cell Biochem Funct*, 20: 171-175.
- Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E ve ark. (2002) Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*, 46: 27-32.
- Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E ve ark. (2002) Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*, 46: 186-189.
- Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M ve ark. (2004). Antioxidant enzyme and malondialdehyde values in social phobia before and after citalopram treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254: 231-235.
- Millar TM, Stevens CR, Benjamin N ve ark. (1998) Xanthine oxidoreductase catalyses the reduction of nitrates and nitrite to nitric oxide under hypoxic conditions. *FEBS Lett*, 427: 225-228.
- Muakkassah-Kelly SF, Andresen JW, Shih JC ve ark. (1982) Decreased spiperone binding consequent to lipid peroxidation in rat cortical membranes. *Biochem Biophys Res Commun*, 104: 1003-1010.
- Prajda, N, Weber G (1975) Malign transformation-linked imbalance: decreased XO activity in hepatomas. *FEBS Lett*, 59: 245-249.
- Savas HA, Herken H, Yurekli M ve ark. (2002) Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*, 45: 57-61.
- Saleem M, Ohshima H (2004) Xanthine oxidase converts nitric oxide to nitroxyl that inactivates the enzyme. *Biochem Biophys Res Commun*, 315: 455-462.
- Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F ve ark. (2005) Increased NO Levels in Euthymic Bipolar Patients: Impact of Past Episodes. *World J Biol Psychiatry* (Baskıda).
- Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H ve ark. (2003) Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *Clin Chim Acta*, 331: 111-117.
- Wasowics W, Neve S, Peretz A (1993) Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clin Chem*, 39: 2522-2526.
- Yanik M, Vural H, Kocyigit A ve ark. (2003) Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? *Neuropsychobiology*, 47: 61-65.

Yanik M, Vural H, Tutkun H ve ark. (2004) The role of the arginine-nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254: 43-47.

Yildirim A, Altinkaynak K, Aksoy H ve ark. (2004) Plasma xanthine oxidase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities and uric acid levels in severe and mild pre-eclampsia. *Cell Biochem Funct*, 22: 213-217.

Zoroglu SS, Armutcu F, Ozen S, Gurel A ve ark. (2004) Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254: 143-147.

Zoroglu SS, Yurekli M, Meram I ve ark. (2003) Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. *Cell Biochem Funct*, 21: 55-60.