



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**SEMPTOMATİK REMİSYONDA OLAN VE OLMAYAN ŞİZOFRENİ
HASTALARINDA OKSİDATİF METABOLİZMANIN VE OKSİDATİF
DNA HASARININ İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümit Sertan ÇÖPOĞLU

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Osman VIRİT

Haziran 2012

T. C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SEMPTOMATİK REMİSYONDA OLAN VE OLMAYAN ŞİZOFRENİ
HASTALARINDA OKSİDATİF METABOLİZMANIN VE OKSİDATİF
DNA HASARININ İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümit Sertan ÇÖPOĞLU
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Osman VIRİT

Haziran 2012

I. ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Haluk A. SAVAŞ, Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ, Doç. Dr. Osman VIRIT, Yard. Doç. Dr. Ahmet ÜNAL, Yard. Doç. Dr. Feridun BÜLBÜL ve Yard. Doç. Dr. Gökay ALPAK'a teşekkür ederim.

Tez döneminde yaptığı olumlu katkılarından dolayı danışman hocam Doç. Dr. Osman Virit'a ve beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma geçirilen güzel günler için ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Ümit Sertan ÇÖPOĞLU

Gaziantep, 2012

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	VII
V. KISALTMALAR	X
VI. TABLO LİSTESİ	XII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Şizofreni	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Etiyoloji	5
2.4.1. Genetik	5
2.4.2. Çevresel Etkenler	6
2.4.2.1. Obstetrik Komplikasyonlar ve Perinatal Enfeksiyonlar	6
2.4.2.2. Doğum Mevsimi	7
2.4.2.3. Sosyal Etkenler	7
2.4.3. Şizofrenide Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Hipotez	8
2.4.4. Biyokimyasal Teoriler	9
2.4.4.1. Dopamin	9
2.4.4.2. Serotonin	10
2.4.4.3. Glutamat	10
2.4.4.4. Gabaaminobütirik Asit (GABA)	10
2.4.4.5 Noradrenalin	11
2.4.5. Nöroanatomik Teoriler ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları	11
2.4.6. Psikofizyoloji Çalışmaları	11
2.4.7. Hastalık Öncesi Kişilik Özellikleri	12
2.4.8. Psikoanalitik Kuram	12
2.5. Şizofreni Tanısı	13

2.5.1. DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri	13
2.5.2. ICD-10 Tanı Ölçütleri	14
2.6. DSM-IV-TR'ye Göre Şizofreni Alt Tipleri ve Tanı Ölçütleri	14
2.6.1. Paranoid Tip	15
2.6.2. Dezorganize (darmadağınık) Tip	14
2.6.3. Katatonik Tip	15
2.6.4. Ayrışmamış (farklılaşmamış) Tip	15
2.6.5. Tortu (rezidüel) Tip	15
2.7. Tedavi	15
2.7.1. İlk Epizodda Tedavi İlkeleri	15
2.7.2. Farmakolojik Tedavi	17
2.7.3. EKT	18
2.7.4. Psikososyal Tedaviler	18
2.8. Şizofrenide Remisyon Kavramı	19
2.9. Prognoz	19
2.10. Oksidatif Metabolizma	22
2.10.1. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	22
2.10.2. Antioksidan Savunma Sistemleri	22
2.11. Oksidatif Stres ile DNA'da Oluşan Hasarlar ve Hasar Mekanizmaları	23
2.12. Oksidatif DNA Hasarının Bir Göstergesi Olarak 8-Hidroksi-Deoksiguanozin	24
2.13. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres	25
2.14. Şizofreni ve Oksidatif Stres	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Araştırmanın Tipi	28
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	28
3.3. Araştırmanın Evreni	28
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	28
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi	29
3.6. Veri Toplama Araçları:	29
3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	29
3.6.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI)	30
3.6.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	30
3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	30
3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	30

3.7.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü	31
3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması	31
3.7.4. Serumda 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü	31
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	33
4. BULGULAR	34
4.1. Olguların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri	34
4.2. TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG Değerleri	36
5. TARTIŞMA	45
5.1. Şizofreni Hastalarında Oksidatif Stres	45
5.2. Semptomatik Remisyonda Olan ve Olmayan Şizofreni Hastalarında Oksidatif Stres	48
5.3. Şizofreni Hastalarında Oksidatif DNA Hasarının Bir Göstergesi Olan 8-OHdG Düzeyi	55
5.4. Şizofrenide Antioksidan Tedaviler	57
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER	73

III. ÖZET

SEMPTOMATİK REMİSYONDA OLAN VE OLMAYAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA OKSİDATİF METABOLİZMANIN VE OKSİDATİF DNA HASARININ İNCELENMESİ

Dr. Ü. Sertan Çöpoğlu

Uzmanlık Tezi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez danışmanı: Doç. Dr. Osman Vırıt

Haziran 2012, 77 sayfa

Amaç: Şizofrenide oksidatif stresin hastalığın fizyopatolojisinde rol aldığına ilişkin artan kanıtlar vardır. Bununla birlikte şizofrenide oksidatif stres, hastaların remisyonunda olma ve olmama durumlarına göre karşılaştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Aynı zamanda şizofreni hastalarında oksidatif metabolizma ve oksidatif DNA hasarı düzeyini beraber inceleyen bir çalışmaya yaptığımız literatür taramalarında rastlamadık. Bu çalışmada şizofreni hastalarında oksidatif metabolizma ve oksidatif DNA hasarını, hastaların semptomatik remisyonunda olma ve olmama durumlarına göre incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'nde şizofreni tanısı ile takip edilen 26 semptomatik remisyonunda ve 38 semptomatik remisyonunda olmayan 64 şizofreni hastası ve 80 sağlıklı gönüllü alındı. Serum 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), Toplam Antioksidan Seviyesi (TAS), Toplam Oksidan Seviyesi (TOS) ölçümü ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanması Gaziantep Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Bulgular: Şizofreni hastalarında TOS düzeyini kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca hastalar remisyonunda olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılarak veriler analiz edildiğinde, remisyonunda olan grupta remisyonunda olmayan gruba göre TOS ve OSİ anlamlı olarak yüksek, TAS ise anlamlı olarak düşük bulundu. Remisyonunda olan hasta grubunda kontrol grubuna göre TOS ve OSİ anlamlı olarak yüksek, TAS ise anlamlı olarak düşük bulundu. Remisyonunda olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre TOS ve 8-OHdG

anlamli olarak yüksek bulundu. Semptomatik remisyonda olan Şizofreni hastalarında TAS ile hastalık başlangıç yaşı arasında, TOS ve OSİ ile 8-OHdG arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı.

Tartışma: Şizofrenide semptomatik remisyonda olan ve olmayan hastalarda oksidanlar yüksektir. Semptomatik remisyonda olmayan Şizofreni hastalarında oksidatif DNA hasarı yüksektir. Şizofrenide oksidatif metabolizma ve oksidatif DNA hasarı, tedavi öncesi ve sonrası yapılacak ölüm ve klinik incelemelerle daha geniş hasta gruplarında araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, semptomatik remisyon, oksidatif stres, toplam antioksidan seviye, toplam oksidan seviye, oksidatif DNA hasarı, 8-hidroksideoksiguanozin.

IV. ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF OXIDATIVE METABOLISM AND OXIDATIVE DNA DAMAGE IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS IN SYMPTOMATIC REMISSION AND NOT IN SYMPTOMATIC REMISSION

Dr. Ü. Sertan Çöpoğlu

Residency Thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Associate Prof. Dr. Osman Vırit

June 2012, 77 pages

Aim: There are some increasing clues related to the fact that oxidative stress has a role in physiopathology of schizophrenia. On the other hand, the studies comparing oxidative stress in schizophrenia according to the condition of the patients whether they are in remission or not, are fairly restricted. At the same time, in our literature review, we didn't encounter with any study that investigates both oxidative metabolism in schizophrenia patients and oxidative DNA damage level. In this study we aimed at investigating oxidative metabolism and oxidative DNA damage in schizophrenia patients according to the patients' conditions whether they are in symptomatic remission or not.

Method: 64 patients with schizophrenia who were treated in Gaziantep University Department of Psychiatry Psychotic Disorders Unit and 80 healthy volunteers were included. 26 of these schizophrenia patients were in symptomatic remission and 38 of them were not. Serum 8-hydroxideoxiguanosine (8-OHdG), Total Antioxidant Level (TAS), Total Oxidant Level (TOS) evaluation and Oxidative Stress Index (OSİ) calculation were conducted in Gaziantep University Biochemical Laboratory.

Results: TOS level in schizophrenia patients was found to be significantly higher than controls. Besides, when we analyze the data by dividing the patients into two groups being in remission or not, we found that, in the group which was in remission TOS and OSİ were significantly higher, and TAS was significantly lower than in the group which was not in

remission. TOS and 8-OHdG in the group which was not in remission were found to be significantly higher than the control group. In the schizophrenia patients who were in symptomatic remission, there were positive correlations between TAS and the age of the beginning of the illness, TOS and OSI with 8-OHdG.

Discussion: In schizophrenia, oxidants are high both in the patients in remission and in the patients who are not in remission. Oxidative DNA damage is high in the schizophrenia patients who are not in symptomatic remission. Oxidative metabolism and oxidative DNA damage in schizophrenia should be investigated in larger patient groups with the evaluation before and after treatment, and clinical research.

Key Words: Schizophrenia, symptomatic remission, oxidative stress, total antioxidant status, total oxidant status, oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine.

V. KISALTMALAR

AAP	: Atipik Antipsikotik
APA	: American Psychiatric Assosiation
BPRS	: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
BDNF	: Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CAT	: Katalaz
COMT	: Katekol-O-metiltransferaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	: Elektroensefalogram
E-DEHB	: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
EKT	: Elektrokonvulzif Terapi
fMRI	: Fonksiyonel manyetik görüntüleme
GABA	: Gama-amino Bütirik Asit
GSH	: Glutasyon
GSHPx	: Glutasyon Peroksidaz
GST	: Glutation-S-Transferazlar
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
ICD	: International Classification of Diseases
İUB	: İki Uçlu Bozukluk
KGİ	: Klinik Global İzlenim
LSD	: Lizerjik Asit Dietilamid
MDA	: Malondialdehid
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopisi
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NO	: Nitrik Oksit
O₂	: Süperoksit Radikalleri
OH	: Hidroksil Radikalleri
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PANSS	: Positive and Negative Syendrome Scale

PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SR	: Serbest Radikaller
SS	: Standart Sapma
TAP	: Tipik Antipsikotik
TAS	: Toplam Antioksidan Seviyesi
TBARS	: Tiobarbitürik Asit Reaktif Substans
TOS	: Toplam Oksidan Seviyesi
TPEROX	: Toplam Peroksit Seviyeleri
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
XO	: Ksantin Oksidaz
8-OHdG	: 8-hidroksideoksiguanozin
8-OHGua	: C8-hidroksiguanin

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Şizofreni hastalarının akrabalarında şizofreni görülme sıklıkları	7
Tablo 2a. Şizofrenide olumlu prognoz göstergeleri.	21
Tablo 2b. Şizofrenide olumsuz prognoz göstergeleri	22
Tablo 3. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri	36
Tablo 4. Çalışmaya alınan şizofreni hastalarının bir grup olarak kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	38
Tablo 5. Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastalarının kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	39
Tablo 6. Semptomatik remisyonda olan şizofreni hasta grubunun kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	40
Tablo 7. Semptomatik remisyonda olan şizofreni hasta grubu ile semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hasta grubunun TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	41
Tablo 8. Sigara içmeyen şizofreni hastalarının bir grup olarak sigara içmeyen kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	42
Tablo 9. Sigara içmeyen semptomatik remisyonda şizofreni hastalarının sigara içmeyen semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastaları ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	43
Tablo 10. Sigara içen semptomatik remisyonda olan şizofreni hasta grubu ile sigara içen semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hasta grubunun TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	44
Tablo 11. Semptomatik remisyonda paranoid şizofreni hasta grubu ile semptomatik remisyonda olmayan paranoid şizofreni hasta grubunun TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması	45

VII. ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Oksidatif stresin DNA hasar mekanizmaları. 25
- Şekil 2.** Standart kalibrasyon eğrisi 34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni; davranışın bilişsel, emosyonel, algısal ve diğer yönlerini kapsayan, değişkenlik gösteren, fakat derinden yıkıcı psikopatolojik olan bir klinik sendromdur. Görünümü hastadan hastaya ve zamanla değişkenlik gösterir, fakat hastalığın etkisi her zaman ağırdır ve çoğunlukla uzun sürelidir (1). Hastalığın temel belirtileri; varsanılar, sanrılar, dezorganize konuşma ve hareketler, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar, psikososyal işlevsellikte bozulmadır (2). Şizofreni tüm toplumlarda ve coğrafi alanlarda görülür (1). Sıklık ve yaşam boyu yaygınlık oranları tüm dünyada neredeyse eşittir. Şizofrenin yaygınlık oranı kadın ve erkeklerde eşit oranda ve %1 olarak bildirilmiştir (1). Bugün için net olan şizofreninin uzun dönemde farklı gidiş özellikleri gösterebileceğidir ve hastalık her zaman yıkımla sonlanmasa da çoğu hasta için belirgin ve uzun süreli olumsuz sonuçları olmaktadır (1).

Şizofreninin çok sayıda etkenin bir araya gelmesi ile oluşan bir hastalık olduğu görüşü kabul edilmektedir (3). Bu görüşe göre kişilerin şizofreni için genetik bir yatkınlığı olabilir, fakat bu yatkınlığa başka faktörler eklenmedikçe hastalık ortaya çıkmamaktadır (3). Bu faktörler mutasyon oluşumuna ya da gen ekspresyonunda değişikliğe neden olan doğum komplikasyonları, beslenme gibi biyolojik ve daha az oranda psikolojik etkenleri kapsayan çevresel etkenlerdir (3).

Reaktif oksijen metabolitleri/serbest radikaller (ROM/SR) normal insan metabolizmasının bir parçasıdır. Ancak belli bir yoğunluğu aşarsa veya buna karşı oluşan antioksidan yanıtta yetersizlik olursa, bu metabolitler lipit peroksidasyonu, DNA hasarı ve enzim inaktivasyonu ile hücre ve doku hasarına yol açabilmektedir. Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipit ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı savunulmuştur (4). Şizofrenide oksidatif stresin konu alındığı bir derlemede oksidatif stresin şizofreni patofizyolojisinde yer alabileceği, şizofreni hastalarında gözlenen lipit, protein ve DNA'daki oksidatif hasarın hücrenin yaşayabilmesi ve fonksiyonuna zarar vererek hastalığın gidişatını bozduğu belirtilmiştir (5). Deneysel modeller göstermektedir ki oksidatif stres şizofreni hastalarında davranışsal ve moleküler anormallileri dikkat çekici bir biçimde indükler (5). Bütün veriler dikkate alındığında çalışmaların büyük

çoğunluğu göstermektedir ki oksidatif hasar kronik ve tedavi edilen şizofreni hastalarında olduğu gibi, hiç tedavi edilmemiş ve erken evre şizofreni hastalarında da vardır (6). Oksidatif stres şizofreninin ana nedeni değilse de şizofreni patofizyolojisinde büyük bir role sahiptir (6). Oksidatif stresin değişik mekanizmalarıyla şizofrenide yer aldığı kabul edilmektedir (6).

Oksidatif DNA hasarı şizofreni etyolojisinde üzerinde durulan ve oksidatif stresin şizofrenide hastalık oluşumu ya da klinik belirtilerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içerdiğinden, çeşitli kationları bağlama yeteneğine sahip büyük bir anyon durumundadır. $Fe^{+2/+3}$ ve $Cu^{+1/+2}$ iyonları ya negatif yüklü DNA ya sürekli bağlı bulunurlar ya da oksidatif stres altında hücre içi demirli ve bakırlı proteinlerden ayrılarak DNA'ya bağlanırlar. Bu bağlanma ile DNA'yı H_2O_2 'nin hedefi haline getirirler (7).

DNA hasarına neden olan etkenler endojen (yanlış eşleşmeler, insersiyon ve delesyonlar, deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, baz kayıpları, replikasyon hataları ve oksidatif hasar) ve eksojen (kimyasal ajanlar ve UV radyasyon, iyonize radyasyon gibi fiziksel ajanlar) olarak iki grupta değerlendirilebilir (8). Oksidatif hasar ile baz ve şeker modifikasyonları, kovalent çapraz bağlanmalar, tek ve çift zincir kırıkları gibi çok sayıda DNA hasar ürünü oluşabilmektedir (9).

Cu^{+2} iyonları en çok Guanin-Sitozince zengin bölgelerde bulunduğu için, DNA'da en fazla oksidatif hasara maruz kalan baz guanindir. Bu iyonların polianyonik karakterde olan DNA'nın özellikle guanin bazlarına yüksek afinite ile bağlandığını ve H_2O_2 ile etkileşime girerek DNA hasarını başlattığını gösterilmiştir. Bu nedenle en yaygın olarak ölçümlenen baz hasarı 8-OHdG'dir (10). 8-hidroksideoksiguanin (8-OHdG) DNA'da hidroksil radikali, serbest oksijen ve tek elektron oksidanlarının oluşturduğu DNA lezyonlarının en çok görülenidir (11). 8-hidroksi-guanin ve 8-hidroksideoksiguanin (8-OHdG) baz eksizyon tamiri, nükleotit eksizyon tamiri gibi major oksidatif DNA hasarı tamir ürünlerini temsil eder (11).

Biz çalışmamızda şizofreni etiyolojisinde önemli yeri olan oksidatif stresin DNA üzerine olan olası oksidatif hasarını tespit edebilmek amacıyla, semptomatik remisyonda olan şizofreni hastaları ile semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastalarını sağlıklı kontrollerle oksidatif stres düzeyleri ve oksidatif DNA hasarı açısından karşılaştırmayı ve oksidatif stres düzeyleri ile oksidatif DNA hasarı arasında bir ilişkinin bulunup bulunmadığını incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

Şizofreni; davranışın bilişsel, emosyonel, algısal ve diğer yönlerini kapsayan, değişkenlik gösteren, fakat derinden yıkıcı psikopatolojik olan bir klinik sendromdur. Görünümü hastadan hastaya ve zamanla değişkenlik gösterir, fakat hastalığın etkisi her zaman ağırdır ve çoğunlukla uzun sürelidir (1). Hastalığın temel belirtileri; varsanılar, sanrılar, dezorganize konuşma ve hareketler, uygunsuz duygulanım, bilişsel kayıplar, psikososyal işlevsellikte bozulmadır (2).

2.2. Tarihçe

Şizofreni ile ilgili ilk tanımlamalardan en bilineni Fransa’da Philippe Pinel (1745-1846) tarafından yapılmıştır (12). Pinel bu hastaların çoğunu “düşünme yeteneğinin ortadan kalkması ya da bozulması (demans)” diye adlandırdığı bir kategoriye sokmuştur (12). Pinel’e yakın olarak İngiltere’de Haslam (1764-1844) “genç kişilerde olan bir delilikten” söz etmiştir (12). Avusturya’lı psikiyatrist olan Benedict Agustin Morel (1809-1873) “juvenil demans” diye adlandırdığı genç olgular bildirmiştir (12). Almanya’da Karl Kahlbaum (1828-1899) katı postür ve mutizmle karakterize bir durum olarak “katatoni” tanımını yapmıştır (12). Öğrencisi Ewald Hecker de (1843-1909) uygunsuz, saçma manyerizmler, aşırı derecede regresif davranışlar ve anlamsız, saçma düşünmeyle seyreden psikotik tabloları “hebefreni” olarak adlandırmıştır (12). Psikozların sınıflandırılmasında betimleyici yaklaşım, özellikle Emil Kraepelin ile gelişme göstermiştir. Kraepelin 1898’de demans praecox, katatoni, hebefreni ve daha önce paranoid demans diye adlandırdığı durumların aynı hastalık sürecinin alt tipleri olabileceğini ileri sürmüştü ve bu durumu ifade etmek için “Dementia Praecox” terimini önermiş ve daha sonra bunu nüks ve remisyonlarla seyreden manik-depresif psikozdan ayırmıştır (12). 1911 yılında ise İsviçre’li bir psikiyatri profesörü olan Eugen Bleuler “Dementia Praecox” yerine yunanca akıl yarılması anlamına gelen ‘şizofreni’ terimini ilk kez kullanan kişi olmuştur (13). Bu terim ile düşünce, duygu ve davranışlar arasındaki bölünmeyi (schisms) belirtmeye çalışmış, “Dementia Praecox” tanımının kapsamını da eleştirerek, bu durumunun tek bir hastalıktan çok, heterojen bir grup olduğunu belirtmiştir (13). Bleuler, erken başlangıç ve şiddetli yıkımın sadece ağır vakalarda görüldüğünü ve şizofreninin mutlaka yıkımlı bir gidişe sahip olmasının gerekmediğini vurgulamıştır. Bleuler’e göre

şizofrenide gerçek patoloji düşünce sürecindeki çağrışım kaybıdır; sanrı ve varsanılar ise bu çağrışım bozukluğuna ikincil olarak ortaya çıkmaktadır (13). Bleuler şizofrenide dört belirtinin temel semptom olduğunu belirtmiştir.

Bunlara ‘Dört A Belirtisi’ adını vermiştir. Bunlar:

- 1- Autism (otizm)
- 2- Assosiasyon bozukluğu (düşünce akışı bozuklukları)
- 3- Affekt Bozukluğu (duygulanım bozuklukları)
- 4-Ambivalans’tır (13).

1930’larda Kurt Schneider şizofreni için patognomik olarak kabul edilen birincil sıra belirtileri tanımlanmıştır. Bunlar; düşünce çekilmesi, düşünce yayılması, düşünce okunması, yorum yapan, tartışan, emir veren işitsel varsanılar, somatik varsanılar, sanrılı algılama, duygu ve davranışların başkalarının etkisi altında olduğu sanrılarıdır (14). ABD’de DSM III’ün 1980’de basılmasıyla birlikte psikiyatride önemli bir değişiklik olmuştur (12). Bu basım, ruhsal hastalıkları betimleyici klinik özelliklerine göre tanımlayıp gruplayarak sınıflama ve tanı koymayı ruhsal işlevselliğe ilişkin kuramlar ve kanıtlanmamış etiyolojik varsayımlara dayandıran önceki çalışmalardan oldukça farklıdır (12). DSM-III ile tanı ölçütleri dışına itilen Bleulerci kavramlar daha ayrıntılı tanımlamalarla araştırma ölçeklerine dönüşerek klinik değerlendirme sürecine geri döndüler ve 1994 yılında yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı (DSM-IV)’sında tanı ölçütleri arasında negatif belirtilere de yer vererek bu dönüşü resmileştirdi (13).

2.3. Epidemiyoloji

Şizofreni tüm toplumlarda ve coğrafi alanlarda görülür (1). Sıklık ve yaşam boyu yaygınlık oranları tüm dünyada neredeyse eşittir (1). Dünya Sağlık Örgütü’nün verilerine göre şizofrenin bir yıllık sıklığı binde 0.07 ile 0.14 arasında değişmektedir (3). Şizofreninin nokta yaygınlığı ise yüzde 0.06 ile 1.7 arasında bulunmuştur (3). Önceki bildirimler şizofreninin yaşam boyu yaygınlığını her toplum için %1’e yuvarlamış olsa da 1960-2000 arasında 46 ülkede yapılmış araştırmalara dayanan yakın zamanlı bir sistematik gözden geçirme, yaşam boyu yaygınlık tahminlerinin geniş bir aralıkta (1000 kişide 4.6 ile 9.2 arası), heterojen bir dağılım gösterdiğini bildirmiştir (15). Türkiye’de yapılan bir sistematik gözden geçirmede ise Türkiye’de şizofreni yaşam boyu yaygınlığı (1000 kişide 8.9) farklı ülkelerde yapılmış araştırmaların sonuçlarına dayanan bir sistematik gözden geçirmenin bildirdiği değerden (1000 kişide 4.0) daha yüksektir (15).

Şizofreninin başlangıç yaşı erkeklerde 20-25 ve 30-35 yaşları arasında iki kez tepe yaparken kadınlarda hastalık başlangıcı erkeklerden ortalama 5 yıl daha geç olarak ortaya çıkmaktadır (12). 30'lu yaşlara kadar kadın/erkek oranı erkek lehine fazla iken, 40 yaşından sonra bu oran kadınlar lehine iki kat olarak artmaktadır (12). Hastalığın 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra başlaması nadirdir (1, 16). Şizofreni tanısı alanlarda evlilerin oranı toplum ortalamasının altındadır (3). Şizofreni prevalansı sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda % 2.5, yüksek olanlarda ise % 0.5 olarak verilmektedir (12). Şizofreni kentlerde kırsal alanlara göre daha sık görülür (1). Kentlerde şizofreninin daha sık görülmesi önceleri sosyal kayma fenomenine bağlanırken, daha sonra yapılan çalışmalarda kentleşme derecesinin şizofreni için göreceli risk olduğu tespit edilmiştir (1). Enlemlere göre şizofreni insidans ve prevalansının incelendiği bir çalışmada erkeklerde yüksek enlemlerin yüksek şizofreni insidansı ile anlamlı olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir (17).

2.4. Etiyoloji

Şizofreninin çok sayıda etkenin bir araya gelmesi ile oluşan bir hastalık olduğu görüşü kabul edilmektedir (3). Bu görüşe göre kişilerin şizofreni için genetik bir yatkınlığı olabilir, fakat bu yatkınlığa başka faktörler eklenmedikçe hastalık ortaya çıkmamaktadır (3). Bu faktörler mutasyon oluşumuna ya da gen ekspresyonunda değişikliğe neden olan doğum komplikasyonları, beslenme gibi biyolojik ve daha az oranda psikolojik etkenleri kapsayan çevresel etkenlerdir (3). Etiyolojide rol oynayan önemli etkenler şunlardır:

2.4.1. Genetik

Şizofreni ve şizofreni ile ilişkili bozuklukların şizofreni hastalarının yakınlarında genel topluma nazaran yüksek oranlarda görülmesi genetik etkenlerin rolünü desteklemektedir (1). Şizofreni etiyojisinde genlerin rol aldığı açık olarak kanıtlanmış olmasına rağmen gerçekte çok az hastalık primer olarak genetik orijinlidir ve birçok hastalıkta genler etiyojide risk faktörleri olarak kabul edilmekte, fakat bazı çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkması için gerekli olduğu kabul edilmektedir (18). Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından elde edilen genetik epidemiyolojik sonuçlar, şizofreninin genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak gelişen multifaktöriyel bir hastalık olmakla beraber şizofrenide poligenik kalıtımın varlığını da göstermiştir (19, 20). Yeni genom tarama projeleri ve daha önce bu yönde yapılan çalışmalar, 1q, 2q, 5q, 6q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q ve 22q kromozomları üzerinde yer alan bazı gen bölgelerinin şizofreni için aday gen bölgeleri olduğunu göstermektedir (19). Bağlantı analizi çalışmaları ise, neuregulin-1 (NRG1, 8p21-p12), dysbindin (DTNBP1, 6p22.3),

proline dehydrogenase (PRODH2, 22q11.21), G72 (13q34), D-amino acid oxidase (DAAO, 12q24) ve catechol-O-methyltransferase (COMT, 22q11.21) gen bölgelerinin hastalığın etiolojisinde bir şekilde rol aldığını göstermektedir (19). Tablo 1’de şizofreni hastalarının akrabalarında şizofreni görülme sıklıkları gösterilmiştir.

Tablo 1. Şizofreni Hastalarının Akrabalarında Şizofreni Görülme Sıklıkları (21, 22).

Genel Toplum	%1
Hasta Eşleri	%2
Birinci derece akrabalar	
Anne-baba	%6
Kardeşler	%9
Bir ebeveyni şizofren olan çocuklar	%17
İki ebeveyni de şizofren olan çocuklar	%46
Çift yumurta ikizi	%17
Tek yumurta ikizi	%48
İkinci derece akrabalar	
Amca-teyze	%2
Yeğenler	%4
Torunlar	%5
Anne ya da babadan birisi aynı olan kardeş	%6
Üçüncü derece akrabalar	
İlk kuzenler	%2

2.4.2. Çevresel Etkenler

Çevresel etkenler gebe kalma sırasında, gebelik süresince, doğum ve gelişim süresince maruz kalınan biyolojik, fiziksel ve psikososyal etkenleri içermektedir (23). Şizofreninin, güçlü bir genetik komponent ile nörogelişimsel bir hastalık olduğu hipotezi, genlerin embriyonik nörogelişimi kontrol ettiği, fakat çevrenin bunu modifiye ettiği, çevresel etkenlerin genotiple etkileşip nöropatoloji ve bilişsel defektlerle sonuçlandığı şeklinde açıklanabilir (23).

2.4.2.1. Obstetrik Komplikasyonlar ve Perinatal Enfeksiyonlar

Şizofreni hastalarında, sağlıklı kontrollere ve hastaların sağlıklı kardeşlerine göre doğum öncesi ve doğum komplikasyonu öyküsünün daha fazla olduğu bildirilmiştir (24).

Özellikle üç grup komplikasyonun anlamlı olarak şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilmiş: (I) Gebelik komplikasyonları (kanama, diyabet, Rh uyuşmazlığı, preeklampsi); (II) Fetal gelişim bozuklukları (düşük doğum ağırlığı, baş çevresinin kısa olması, konjenital malformasyonlar); (III) Doğum komplikasyonları (rahim atonisi, asfiksi, acil sezeryan uygulanması (3). Özellikle fetal hipoksi ile sonuçlanan annelerdeki preeklampsinin şizofreni riskini 9 kat arttırdığı tespit edilmiştir (23). Doğum ve gebelik komplikasyonları şizofrenide ailesel beyin venriküler genişlemesi riskini öngörebilme ile ilişkili bulunmuştur (23). Şizofrenik annelerin diğer annelerden daha fazla sigara içtiği ve sigara içmenin maternal şizofrenik durum ile azalmış doğum ağırlığı arasında ilişkiye neden olduğu tespit edilmiş (25).

Şizofrenide viral enfeksiyon hipotezi, kış aylarında doğmuş olmanın ve virüs epidemileri ile sık karşılaşma riskinin yüksek olması ve bu geçirilmiş enfeksiyonların hastalığı başlatacak şekilde beyin dokularını enfekte etmesi ile veya maruz kalınan enfeksiyonlara karşı oluşan immün cevabın sonucu olarak meydana gelen beyin hasarının süregelen bir enfeksiyon olmadan zamanla şizofreni gelişimine neden olduğu şeklinde açıklanabilir (1). Maternal ürogenital enfeksiyonlara maruz kalmanın konjenital santral sinir sistemi anomalileri için bir risk faktörü ve şizofreni ile ilişkili olduğu bilinmektedir (26). Değişik ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmaların büyük bir kısmı gebelik sırasında maternal influenza maruziyetinin şizofreni gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (27). Anne karnında viral ve bakteriyel enfeksiyonlara maruz kalmanın bu enfeksiyonlara cevap olarak oluşan sitokinlerin salınımı ve ateş oluşumu ile beyin gelişimini etkilediği ve şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (28).

2.4.2.2. Doğum Mevsimi

Yapılan çalışmalarda şizofreni tanısı almış kişilerin daha çok kış ve ya ilkbahar aylarında doğmuş olduklarını göstermiştir (3). Bunun nedeni olarak ise yılın bu dönemine özgü hava şartları, enfeksiyonlar, beslenme, ağır metaller gibi dış materyaller, maternal hormonlar ve doğum sonrası bebeğin gelişimini etkileyen faktörlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (29).

2.4.2.3. Sosyal Etkenler

Düşük sosyoekonomik düzey yüksek şizofreni oranları ile ilişkili bulunmuştur (30). Bu ilişki düşük sosyoekonomik düzeylerin stresli yaşam olayları, enfeksiyon, doğum öncesi yetersiz bakım ile şizofreniye yatkınlık oluşturduğu şeklinde ve diğer bir görüş ise

şizofreninin sosyal ve iş hayatını olumsuz olarak etkileyerek bu hastaların daha alt sosyoekonomik seviyelere kaymalarına neden olmasıdır şeklinde açıklanmaktadır (30).

Stres yatkınlık kuramı şizofreni için nörodinamik bir modeldir (13). Yaşantısal etkenler doğal yapıdaki biyoloji ve genetik yatkınlıkla etkileşerek şizofrenik bir sürecin doğmasına neden olmaktadır (13). Şizofreniye özgü bir yaşam olayı tariflenememekle birlikte hastalığın nükslerinden önceki sürelerde ve akut şizofreni belirtilerinin başlamasından önce kişinin yaşadığı ağır stresli yaşam olaylarının varlığından bahsedilmektedir (31).

Göç etmiş kişilerde şizofreni sıklığı artmış olarak bulunmuştur. Göçün göç eden kişiler için adaptasyon, şehirleşme sorunları gibi dezavantajlarla stresli yaşam koşulları oluşturarak şizofreniye yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Yine göçmenlerde artmış esrar kullanım sıklığı da şizofreniye neden olabilmektedir (32). Sosyal desteğin azlığı ve göreceli sosyal yalıtım şizofreni için bir risk faktörüdür (33).

Kentleşme ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen Danimarka'da yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre beş farklı kentleşme düzeyinde büyük şehirlerden küçük şehirlere gittikçe şizofreni sıklığının azaldığı ve şizofreninin ortaya çıkmasından önce yüksek derecede kentselliğe maruz kalmanın şizofreni gelişme riskini artırdığı tespit edilmiştir (34, 35). Kentleşme ve şizofreni arasında bir nedensellik ilişkisi olup olmadığının nedensellik modelleri çerçevesinde tartışıldığı bir makalede elimizdeki verilerin kentleşme ile şizofreni arasında bir nedensellik ilişkisi olabileceğine işaret ettiği fakat bu ilişkinin kesinlik derecesinin henüz oldukça düşük olduğu ve kent etkisinin bir risk belirteci olduğu sonucuna varılmıştır (34).

Şizofreni hastalarında evlilerin oranı toplum ortalamasının altındadır (3). Evlenmemiş olmak şizofreni için bir risk faktörü olarak değerlendirilirken, hastalığın da evlenme olasılığını azalttığı göz önünde bulundurulmalıdır (12).

2.4.3. Şizofrenide Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Hipotez

Bu hipoteze göre etyolojik faktörler hastalığın başlamasından çok önce normal nöronal gelişimi etkiler ve belirli nöronlar ve/veya nöronal devrelerin hasarlanması sonucu hastalık ortaya çıkmaktadır (13). Hasar gören nöronların hemen değil de bir süre sonra hastalığa yol açmaları şizofreniyi otizm, frajil X sendromu veya Down sendromu gibi diğer nörogelişimsel hastalıklardan farklı kılmaktadır (13). Hastalığın etyolojisi kesin olarak aydınlatılamasa da, anormal nöronal olgunlaşmanın (nöronal ve glial hücre göçü, denritik ve aksonal dallanma ve budanma, programlı hücre ölümü) veya stres, travma, enfeksiyon ve madde kullanımı gibi diğer nedenlerin hastalığın başlamasında rol alabileceği düşünülmektedir (13). Çeşitli hayvan

modellerinde beyin gelişimi sırasında oluşturulan değişikliklerin erişkin hayvanda psikozla ilişkili olduğu kabul edilen bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir (36).

Şizofrenide nörodejenerasyona yol açabilecek, özellikle N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin hipo ya da hiperaktif olmaları ile ilgili birçok mekanizma tarif edilmektedir (13). Antioksidan mekanizmaların yetersizliği ve membran metabolizma bozukluklarının da nöronal yıkımda rol oynadığı ifade edilmektedir (13).

2.4.4. Biyokimyasal Teoriler

2.4.4.1. Dopamin

Şizofrenide dopamin hipotezi yani dopaminerjik aktivitede artış, D2 reseptör uyarımında artış (pozitif semptomlar), D3 reseptörlerinde artış (duygudurum ve bilişsel etkiler) hala en eski fakat önemli görüşlerindendir (37). Bu hipoteze göre şizofrenide temel sorunun dopaminerjik hiperaktivasyon olduğu ve bunun için tedavi girişimi olarak dopaminin etkili olduğu postsinaptik dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi gerektiği öngörülmüştür (13). Bu teoriyi destekleyen kanıtlar; beyin omurilik sıvısı (BOS) metabolitlerinin incelenmesi, postmortem çalışmalar, amfetamin gibi psikostimülanların merkezi sinir sisteminde dopamin aktivasyonu ile normal kişilerde psikotik belirtilere neden olması, yine amfetaminin psikotik hastalarda klinik tabloyu ağırlaştırılması, postsinaptik dopamin reseptör blokajı yapan nöroleptiklerin hastalarda tedavi edici etkilerinin olması, dopamin hiperaktivasyonuna işaret eden homovalinik asit ve dopamin metabolitlerinin BOS, kan, idrar örnekleri ve postmortem beyin dokularında tespit edilmesi olarak özetlenebilir (13). Dopaminerjik nöroanatomi mezolimbik-mezokortikal sistem, nigrostriatal sistem, tuberoinfundibuler sistem şeklinde üç nöronal sistemden oluşmaktadır ve antipsikotik ilaçlar etkilerini mezolimbik-mezokortikal sistemdeki dopamin reseptörleri üzerinden göstermektedir (3). Nigrostriatal sistemdeki dopamin reseptör blokajı antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkilerinden, tuberoinfundibuler sistemdeki dopamin reseptör blokajı ise prolaktin salgısındaki artıştan kaynaklanan hormonal yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır (3). Mezolimbik sistemdeki dopamin artışı hastalığın pozitif belirtilerinden, mezokortikal sistemdeki dopamin yetersizliğinin ise negatif belirtilerden ve bilişsel kayıplardan sorumlu olduğu kabul edilmektedir (38). Bununla ilişkili olarak D2, D3, D4 reseptör duyarlılığındaki artışlar pozitif belirtilerden, D1 ve D5 reseptör duyarlılığındaki azalmalar negatif belirtilerden ve bilişsel işlevlerdeki kayıptan sorumlu tutulmuştur (39).

2.4.4.2. Serotonin

LSD gibi serotonerjik halusinojenlerin algı bozuklukları, varsanılar, dikkatte azalma, duygudurum labilitesi ve formal düşünce bozukluğuna yol açması serotoninin şizofreni patofizyolojisindeki önemine işaret etmektedir (30). Serotonerjik sistem dopaminerjik sistem üzerindeki inhibitör rolüyle de önemlidir (37). Serotonin 5-HT 1A reseptörleri otere-septördür ve fonksiyonları Gai proteinleri aracılığıyla düzenlenir (37). Şizofrenide Gai protein düzeylerinin düştüğü ve 5-HT1A reseptörlerinin bu etkiyi kompanse etmek üzere upregüle olduğu düşünülmektedir (37). Bu görüşten hareketle 5-HT1A reseptör antagonistlerinin şizofreninin negatif ve bilişsel belirtilerini düzelttiği düşünülmektedir (37). Serotonin 2A reseptörlerinin de şizofreni nöropatolojisi ve tedavisinde yer aldığına, yine serotonin 2 reseptör gen polimorfizminin şizofreni ile ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (40). Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarında dorsolateral prefrontal korteks, anterior singulat korteks, hipokampus ve striatumda serotonin 2A reseptör mRNA düzeyleri düşük olarak tespit edilmiştir (40). Bir makalede merkezi sinir sisteminde düşük serotonin 2A reseptör düzeylerinin hastalığın erken evrelerinde de var olabileceği ve bu düşüklüğün şizofreni gelişme riskini artırdığı, bu veriler neticesinde serotonin 2A reseptör düzeylerinin düşüklüğünün şizofreni riski artışını gösteren bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir (41).

2.4.4.3. Glutamat

Glutamat, nöronal büyümeyi sağlayan ve gabaaminobütirik asitin (GABA) ön maddesini oluşturan bir aminoasittir. Şizofrenide beyin gelişiminin erken dönemlerinde glutamat yolları ile ilgili bir bozukluk oluşmaktadır (42). Striatumda sonlanan glutamaterjik nöronların son uçlarında dopamin reseptörleri, dopaminerjik nöronların son uçlarında da glutamat reseptörleri vardır (42). Glutamat reseptörleri uyarıldığında dopamin iletimi, dopamin reseptörleri uyarıldığında da glutamat iletimi azalır (42). Talamik filtre hipotezine göre glutamaterjik nöronlar normal çalıştığında talamik filtreyi kapatır (42). Glutamat sistemindeki bozuklukta talamik filtre açık kalır ve korteks aşırı uyarana maruz kalarak psikotik belirtilerin başlamasına neden olur (42).

2.4.4.4. Gabaaminobütirik Asit (GABA)

GABA'nın en önemli gelişimsel rolü sinapsların olgunlaşmasındaki etkisidir. Prenatal dönemde henüz glutamaterjik sinapslar olgunlaşmamışken GABA'nın hem eksitatör hem inhibitör etkileri vardır (43). Şizofrenide GABA azalmasının dopaminerjik hiperfonksiyona neden olması, prefrontal kortekste GABA değişikliklerinin şizofreni için patolojik bir

özelliğ olabileceğini düşündürmektedir (44). Şizofreni hastalarında prefrontal korteks GABA' erjik reseptör artışı GABA miktarındaki azalmayı kompanse etmek için olmaktadır (44).

2.4.4.5 Noradrenalin

Şizofreni hastalarının bir kısmında noradrenalin hiperaktivasyonu ve bununla ilişkili olduğu düşünülen α_2 reseptör duyarlılığında azalma ve adenilat siklaz-CAMP sisteminde bozukluk tespit edilmiştir (45). Noradrenajik sistemdeki bozukluğun şizofreni hastalarında sık relapsa zemin hazırladığı görüşü de bildirilmektedir (45).

2.4.5. Nöroanatomik Teoriler ve Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Şizofren hastalarda MRI ile yapılan incelemelerde bildirilen yapısal bozukluklar başlıca şunlardır;

1. Beyin hacminin genel olarak azalması ya da gri madde hacminde bölgesel azalmalar,
2. İnferomedial gri madde azalması nedeniyle üst bölgelerdeki hacim azalmasının alt serebral bölgelere göre daha fazla olması,
3. Frontal, temporal loblar, süperior temporal girus gibi belirli bazı lob ve giruslarda, amigdala ve/veya hipokampus gibi bazı özel meziotemporal bölgelerde küçülme,
4. Kaudat-putamen gibi bazı subkortikal nükleusların hacminde büyüme,
5. Korpus kallozumun şeklinde ya da büyüklüğünde değişimler (46, 47).

Fonksiyonel manyetik görüntüleme (fMRI) nöronal aktiviteye bağlı olarak beyin kan akımındaki oksijen düzeyi değişikliklerine duyarlı bir yöntemdir ve şizofren hastalarda yapılan çalışmaların sonuçları frontal aktivitede sağlıklı kontrollere göre farklı bir patern görüldüğü tespit edilmiştir (47).

Şizofren hastalarda yapılan PET çalışmaları talamus metabolizmasının artmış, azalmış ya da değişmemiş olduğuna ilişkin çelişkili sonuçlar vermiştir. Bir çalışmada normal kontrol grubuna göre azalmış bulunan talamus aktivitesi şizofrenideki filtreleme bozukluğunu destekler görünmektedir (47, 48).

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) yöntemiyle beyinde bazı moleküllerin konsantrasyonları ölçülebilmektedir ve MRS çalışmaları sonucunda dorsolateral prefrontal kortekste fosfomonoesteraz düzeylerinde azalma, fosfodiesteraz düzeylerinde artma bulunmuştur (47, 49, 50).

2.4.6. Psikofizyoloji Çalışmaları

EEG çalışmalarında frontal ve temporal bölgelerde belirgin olmak üzere düşük frekans bantlarında aktivite artışı, bazı çalışmalarda ise alfa ve beta bantlarında güç artışından söz edilmektedir (44). Hastalarda %25 oranında izlenen paroksizmal boşalım ve keskin dalgalar epiletiform bir anormalliğin yanında antipsikotiklerin de olası etkilerini düşündürmektedir (44). Uyarılmış potansiyel çalışmalarında görsel uyarılmış potansiyellerde P100 dalga latansında gecikme ve amplitüd küçülmesi gözlenmiştir (44).

2.4.7. Hastalık Öncesi Kişilik Özellikleri

Bleuler, şizofreninin başlangıcından önce var olan çeşitli psikotik olmayan anormalliklerden söz etmiştir (51). Daha sonra değişik hastalarda şizofreni epizoduna öncülük eden somatik yakınmalar, obsesyon ve kompulsif davranışlar, anksiyete, panik, depresif belirtiler ve diğer psikopatolojik özellikler gözlemlenmekle birlikte şizofreninin klinik özellikleri ile ilgili heterojenite ve belirsizlikler, prodromal belirtilerin tanımlanması ve değişik prodromal belirti örüntülerinin varlığında da kendini gösterir (51). DSM-IV hem prodromal ve hem de rezidüel belirtileri oldukça hafif ya da A tanı ölçütünde belirtilen pozitif belirtilerin eşikaltı biçimleri olarak belirtmektedir (51). Bu kişiler sanrısız yoğunlukta olmayan olağandışı veya acayip çeşitli inanışlarını dile getirebilirler (referans veya büyüsel düşünceler gibi), olağandışı algısal yaşantıları olabilir (biçimlenmiş varsanılar olmadan görünmeyen bir kişinin veya gücün varlığını hissetme gibi) (51). Konuşmaları genellikle anlaşılabilir ancak konu dışı, belirsizliklerle dolu veya ileri derecede soyut ya da somuttur; davranışları acayip olabilir de ileri derecede dezorganize değildir (kendi kendine mırıldanma, acayip ya da açıkça değersiz nesnelere toplama gibi) (51). Bu belirtilerin yanı sıra negatif belirtiler de sık görülür ve çoğu zaman oldukça ağır olabilir, kişi toplumdan uzaklaşabilir, daha önceden zevk aldıkları etkinliklere karşı ilgilerini yitirirler, daha az konuşkan ve meraklı bir hale gelebilirler ve zamanlarının çoğunu yatarak geçirebilirler (51). Başlangıç bazen çocukluk dönemi veya 30'lu yaşlarda da olmakla birlikte, genellikle ergenlik ve erken yetişkinlik çağlarında olmaktadır (51). Seyri inceleyen çalışmalar, ilk psikotik ataktan önce olguların yaklaşık %75'inde yıllarca süren negatif ve özgün olmayan belirtilerle belirgin bir prodromal evre olduğunu göstermektedir (51, 52).

2.4.8. Psikanalitik Kuram

Psikanalitik tedavi yöntemlerinin şizofrenik hastalarda belirgin bir yararı olmaması, öte yandan, biyolojik yöntemlerle daha iyi sonuçlar alınması; ayrıca yeni beyin görüntüleme tekniklerinin çok zengin veriler sağlaması şizofreni etiyolojisini açıklamaya yönelik

kuramların psikanalitik, hatta genel olarak psikolojik düzlemde biyolojik düzleme kaymasını sağlamıştır (53). Freud, paranoyanın temelinde yatan şeyin eşcinsel impulsların bir patlama göstermesi olduğunu, kötülük görme sanrılarını ise eşcinsel aşkın ters yüz edilerek yadsınması çabaları olarak yorumlamıştır (53). Ego psikolojisi kuramına göre şizofrenide temel sorun “hatalı ego sınırı” ile ilişkilidir, bu kişilerin psikolojik olarak ego yatırımını yapmadığı ve dolayısıyla hasta kendi ile kendi olmayanı birbirinden ayıramayıp kendi öznelliğini bir nesnellik olarak yaşamaya başlar (44). Nesne ilişkileri kuramı ise çocukta güven ve sevgi duygusunun oluşmadığı durumlarda çocuğun doyumunu dış gerçeklikte değil fantezileşmiş içsel yaşantılarda bulmaya yöneleceğini ve dış gerçeklerden kaçıp şizofrenik bir uyuma doğru gideceğini savunur (44).

2.5. Şizofreni Tanısı

Günümüzde Hastalıkların ve Bunlarla İlişkili Sağlık Sorunlarının Uluslar arası İstatistiksel Sınıflandırması 10. Baskı (ICD-10) ve DSM-IV-TR tanı sistemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Klinik uygulamada en sık kullanılan tanı ölçütleri DSM-IV-TR ölçütleridir.

2.5.1. DSM-IV-TR tanı ölçütleri

DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı için hezeyan ve varsanların varlığı gerekli değildir. Hastada saptanan bozukluğun üçten beşe kadar listelenen belirtilerden ikisinin varlığında şizofreni tanısı konulabilir. DSM-IV-TR’ ye göre şizofreni tanı ölçütleri şöyledir (54):

A. Karakteristik Belirtiler: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması.

- (1) Hezeyanlar (sanrılar)
- (2) Halüsinasyonlar (varsanılar)
- (3) Dezorganize konuşma
- (4) İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
- (5) Negatif belirtiler, yani affektif donukluk, aloji (konuşamazlık) ya da avolasyon (istek kaybı)

Not: Sanrılar bizar ise, ya da varsanılar kişinin davranışları veya düşünceleri hakkında sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin bir birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa, A tanı ölçütünden sadece bir belirtinin olması yeterlidir.

B. Toplumsal veya Mesleki İşlev Bozukluğu: İş yaşantısında, kişilerarası ilişkilerde, kendine bakım gibi alanlarda önemli bozulmaların olması.

C. Süre: Bozukluğun süregiden belirtilerinin en az 6 ay süreyle devam etmesi. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle kendini gösterebilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır. Çünkü ya (1) aktif evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif evre belirtileri sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde Kullanımının/Genel Tıbbi Durumun Dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç vb.) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan İlişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.

2.5.2. ICD-10 Tanı Ölçütleri

DSM IV-TR'nin aksine ICD-10 tanı için birden dörde kadar olanlardan en az birinin belirgin olmasını veya ikisinin daha az belirgin olmasını veya beşten sekize kadar olan belirtilerden en az ikisinin bir ay veya daha uzun süre varlığını gerekli kılar. Bir aydan daha kısa süren için benzer durumlar şizofreni benzeri bozukluklar olarak isimlendirilir. Şizofreni tanısı koymak için altı aylık süre ikisinde de geçerlidir (14).

ICD-10'a göre şizofreni tanısı için 9 semptom önemlidir:

1. Düşünce yankılanması, sokulması, çekilmesi, yayınlanması.
2. Kontrol edilme, etkilenme ve edilgenlik sanrıları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri ya da duyuları etkileyen), sanrılı algılama.
3. Hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan işitme varsanıları ya da bedenin belli bölgelerinden gelen sanrısız sesler.

4. Tümüyle olanak dışı, kültüre uygun olmayan, süreklilik gösteren diğer sanrılar
Örneğin, dinsel ya da siyasal kimliğe ya da inanç üstü güç ve yeteneklere sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyadan yabancılarla iletişime girebilme, vb).
5. Herhangi türden inatçı varsanılar. Bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen, gelip geçici ya da yarı sistemli sanrılarla ya da aşırı değer kazanmış fikirlerle birlikte olmalı ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır.
6. Düşünce akışında kopma ve başka düşünce sokulmaları; bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık (enkoherans), uygunsuz konuşma ya da neolojizm.
7. Katatonik davranış (eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve stupor).
8. Negatif Belirtiler (örneğin, belirgin konuşma azlığı, apati, duygusal tepkilerde küntleşme, ya da uygunsuzluk, vb.). Bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ve sosyal performansın düşmesine yol açarlar. Bu belirtilerin depresyona ya da antipsikotik ilaç tedavisine bağlı olmadığını bilmesi gerekir.
9. Tüm davranışlarda değişme. Kişiliğin bazı yönleri ile ilişkili belirgin ve sürekli nitelik değişiklikleri; bunlar ilgi yitimi, amaçsızlık, tembellik, kendi kendisi ile uğraşma ve sosyal çekilme biçiminde ortaya çıkabilir (55).

ICD-10'da şizofreni 10 alt grupta incelenmiştir. DSM-IV-TR'den farklı olarak postşizofrenik depresyon ve basit şizofreni yer almıştır. Ancak bu gruplara uymayanlar için başka ve belirlenmemiş tanı grupları bulunmaktadır.

2.6. DSM-IV-TR'ye Göre Şizofreni Alt Tipleri ve Tanı Ölçütleri

2.6.1. Paranoid Tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

- A.** Bir ya da birden fazla sanrı ya da sıklıkla iştirme varsanılarının olması.
- B.** Şunlardan hiçbirinin bulunmaması: Dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranış, donuk ya da uygunsuz affekt.

2.6.2. Darmadağın (Dezorganize) Tip

A. Aşağıdakilerden hepsi belirgindir:

- (1) Dezorganize konuşma.
- (2) Dezorganize davranış.
- (3) Donuk ya da uygunsuz affekt.

B. Katatonik tip için tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

2.6.3. Kasılakalmış (Katatonik) Tip

Aşağıdakilerden iki veya daha fazlası klinik görünümüne hakimdir.

- 1) Katalepsi (balmumu esnekliğini de kapsamalı) ya da stupor ile karakterize motor hareketsizlik
- 2) Amaçsız ve dış uyarıdan etkilenmeyen aşırı motor aktivite.
- 3) Aşırı negativizm (tüm girişimlere hareketsiz direnç ya da hareket ettirme girişimlerine rağmen katı postürü sürdürme) ya da mutizm.
- 4) Postür alma, bunun da kanıtı olarak istemli hareketlerde tuhafliklar (uygunsuz ve bizar postürlerin takınılması), stereotipik hareketler, belirgin mannerizm veya belirgin grimasın ilr belirlendiği üzere istemli davranışlarda acayipliklerin olması.
- 5) Ekolali veya ekopraksi.

2.6.4. Ayrışmamış (Farklaşmamış) Tip

DSM-IV-TR'deki A ölçütleri karşılanmıştır ancak paranoid, dezorganize, katatonik tip tanı ölçütleri tam olarak karşılanmaz.

2.6.5. Tortu (Rezidüel) Tip

Aşağıdaki ölçütler karşılanmıştır:

- A) Belirgin sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmaması.
- B) Negatif semptomların ya da A ölçütündeki iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçiminin varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır.

2.7. Tedavi

2.7.1. İlk Epizodda Tedavi İlkeleri

İlk şizofreni epizodunun tedavisinde odak nokta psikotik belirtilerin hızla ve hastanın yaşamını daha fazla etkilemeden giderilmesidir (56). İlk psikotik dönemde tedavi seçiminden daha önemli olan ayırıcı tanının dikkatlice yapılmasıdır. Psikotik özellikli duygudurum bozukluklarının yanı sıra madde kullanımına veya tıbbi nedenlere bağlı psikotik durumların şizofreniyle karışabileceği unutulmamalıdır (56). Stabil hale gelmiş hastalarda bile antipsikotik ilacın değiştirilmesi %50 oranında relapsa yol açabileceğinden akut tedavi için

ilaç seçilirken bunun idame tedavisi için uygun olup olmadığı baştan etraflıca düşünülmelidir (56). Tedaviden yararlanma şansını en yüksek olduğu bu dönem aynı zamanda hastan ve yakınlarının tanıyı kabullenme ve tedavi işbirliği konusunda en isteksiz olduğu dönem olduğundan dolayı aile ve hastaya hastalığın doğası, alevlenmeyi önlemede etkili etkenler, tedaviden beklenti ve tedavi konusunda dikkat edilmesi gerekenler konusunda ayrıntılı bilgi verilmesi gerekmektedir (56). Gerek pozitif belirtilerin ön planda olduğu gerekse pozitif ve negatif belirtilerin birlikte görüldüğü durumlarda ilk tedavi seçeneğinin yeni kuşak antipsikotikler arasından seçilmesi uygundur (56).

2.7.2. Farmakolojik Tedavi

Beyinde mezolimbik, mezokortikal, nigrostriatal ve tuberoinfundibuler olmak üzere dört farklı dopaminerjik yolak tanımlanmıştır (57). Klasik antipsikotikler tüm dopaminerjik yollarda dopamin reseptör blokajı yapan bileşiklerdir (57). Mezolimbik sistemde dopamin reseptörlerinin blokajı, pozitif psikotik belirtileri giderici etkisiyle antipsikotik tedavinin temelini oluşturur (57). Ancak diğer üç dopaminerjik yoldaki dopamin reseptörlerinin blokajı antipsikotik tedavinin istenmeyen yan etkilerinden sorumludur (57). Mezokortikal alandaki dopaminerjik blokajın şizofreninin negatif belirtilerini şiddetlendirdiği düşünülmektedir (57). Nigrostriatal dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi ise akatizi, distoni, tremor, rijidite, akinezi, bradikinezi gibi ekstrapiramidal yan etkilerden sorumludur (57). Tuberoinfundibuler yoldaki dopaminerjik blokaj prolaktin düzeyinde artışa yol açabilmektedir (57).

Tipik antipsikotik (TAP) ilaçlar klasik veya ilk kuşak antipsikotikler olarak da adlandırılan dopamin reseptör antagonistleridir ve güçleri dopamin D2 reseptörlerine olan afiniteleri ile direkt ilişkilidir (58). D2 reseptör ligandları ve PET kullanılarak yapılan çalışmalar dopamin reseptör antagonistlerinin D2 reseptörlerinin yaklaşık %80'ini kapadıklarında etkili olduklarını göstermiştir (58). Daha yüksek orandaki tutulum daha fazla EPS yan etkilerine yol açmaktadır (58). Tipik antipsikotikler son zamanlara kadar şizofreninin esas tedavisini oluşturmuşlardır (58). Fakat akut psikotik alevlenmede hastaların %30'u tipik antipsikotiklere yeterli yanıt vermemektedir (58, 59). Tipik antipsikotiklerin negatif ve duygudurum belirtileri ile bilişsel yıkım üzerine etkileri sınırlıdır ve özellikle birincil negatif belirtiler TAP ilaçlara yanıt vermemekte, bu belirtiler bilişsel yıkım, kötü sosyal ve mesleki işlevselliğe neden olabilmektedir (58, 59).

Atipik antipsikotiklerin (AAP) ortak özellikleri serotonin dopamin antagonisti etkilerinin olmasıdır (60). AAP'ler D2 ve 5-HT2A blokajı gibi ortak özelliklerin dışında farklı

reseptörlere afiniteleri (α_1 , antihistaminik, adrenerjik ve antimuskarinik), farklı yarı ömürlerinin olması, D2 reseptörlerine afiniteleri ve bağlanma farklılıkları ile farklı CYP 450 sistemlerini etkilemeleri nedeniyle farklı ilaç etkileşmelerine neden olmalarından dolayı çok farklı yan etkilerinin olması nedeniyle aslında heterojen bir gruptur (60). AAP'ler TAP'lerle karşılaştırıldığında daha yüksek 5HT2/D2 blokaj oranına sahiptir ve/veya mezolimbik dopamin sistemine özgüllükleri striatal dopamin sistemine özgüllüklerinden fazladır (58). Atipikliğin bir diğer göstergesi de AAP'lerin D2 reseptörlerinden hızlı ayrılabilme özelliğidir (58). Yan etkilerin en aza indiği ve hastalık belirtilerinin gözlenmediği dozda antipsikotik ilaç kullanımı, antipsikotik kullanılmadığında görülen %60-70 olan yıllık depresme riskini %30'un altına düşürmektedir (58). İdame tedavide süre için günümüzde çok sayıda atak geçiren veya son 5 yılda 2 atak geçirmiş olan hastalara belirsiz bir süre (veya yaşam boyu) idame tedavi önerilmektedir (58).

2.7.3. Elektrokonvulzif terapi (EKT)

Şizofrenide ilk sıra tedavi antipsikotiklerdir, yine de EKT de bir tedavi seçeneği olabilir (61). Şizofrenide EKT'nin etkinliğinin atipik antipsikotiklerle kıyaslandığı herhangi bir çalışma yoktur (61). Şizofrenide EKT'nin etkinliği ile ilgili kanıtların en güçlü olduğu hastalar, hastalık süresi daha kısa, akut başlangıçlı, daha yoğun affektif belirtileri olan hastalardır (61, 62). Bir çalışmada EKT'nin ilk atak şizofrenide özellikle kısa erimde etkili olduğu bildirilmiştir (61, 63). Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) EKT Rehberi'ne göre şu özellikler şizofrenide EKT'ye iyi yanıt göstergesidir (64).

- Ani/yakın zamanda başlamış pozitif belirtiler,
- Katatoni,
- EKT'ye iyi yanıt öyküsü.

2.7.4. Psikososyal Tedaviler

İlaçların şizofrenik bozuklukların belirtilerinin çoğunu azalttığı ya da ortadan kaldırdığı, uzun süreli kullanılmalarıyla relaps oranlarını düşürdüğü çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Fakat ilaç tedavisi tek başına şizofrenik bozuklukları tam olarak iyileştirememektedir. Antipsikotik ilaçlara iyi yanıt veren hastalarda bile toplumsal ilişkilerde sınırlılık, yaşam kalitesinde kötüleşme, bilişsel belirtiler, rezidüel belirtiler, iş kaybı ya da iş veriminde düşme görülebilmektedir (65, 66). Şizofrenide ilaç tedavilerinin ruhsal tedaviler, aile tedavisi, rehabilitasyon çalışmaları ve toplumsal destek programlarıyla bir arada uygulanması daha faydalı olacaktır (67). Psikososyal yaklaşımla hedeflenenler; hastaya

hastalığı ile ilgili psiko eğitimler vererek hastalığının belirti ve özellikleri, tedavi yöntemleri, hastalığın gidişi ve sonlamı hakkında bilgiler verilerek hastayı kendi tedavisine dahil etmek; bu şekilde relapsı önlemek ve azaltmak; belirtilerin şiddetini ve komorbiditeyi azaltmak; aile içi ve kişiler arası ilişkileri geliştirerek toplumsal işlevselliği artırmak; gerçekçi beklentiler oluşturarak günlük yaşam etkinliklerini yerine getirmesini sağlamak ve yaşam kalitesini artırmaktır (68).

2.8. Şizofrenide Remisyon Kavramı

Şizofreni hastalarında remisyonun değerlendirilmesi için 2005 yılında ABD’li bir çalışma grubu (The Remission in Schizophrenia Working Group) tarafından önerilen ölçütler geliştirilmiş ve yayımlanmıştır (69). Bu ölçülere göre remisyon, hastaların temel belirti ve semptomlarında, ilk şizofreni tanısının konmasında kullanılan eşğin altında olmasını sağlayacak derecede bir düzelme ve bu düzelme ile semptomların, hastanın davranışını anlamlı derecede etkilemeyecek kadar düşük yoğunlukta olması olarak tanımlanmıştır (69). Bu remisyon tanımı için önerilen ölçütler zaman temelli ve semptom temelli olmak üzere iki bileşenden oluşmaktadır (69, 70). Semptom temelli bileşen için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğindeki aşağıda belirtilen sekiz maddenin tümünde eşzamanlı olarak 3 veya 3’ten daha düşük skorların olması eşik düzey olarak kabul edilmiştir (69, 70). Bu maddeler: 1. Sanrılar; 2. Olağandışı düşünce içeriği; 3. Varsanlı davranış; 4. Düşünce dağınıklığı; 5. Postür ve kişiye özgü hareketler; 6. Duygulanımda küntleşme; 7. Sosyal geri çekilme; 8. Spontanlıkta azalma olarak belirlenmiştir (69, 70). Remisyon tanımının zaman temelli bileşenini ise aynı çalışma grubu, hastaların tanımlanan semptomatik düzelmeyi sürdürmeleri gereken en az süreyi altı ay olarak belirlemiştir (69, 70).

2.9. Prognoz

Kraepelin ve Bleuler şizofreninin kronik ve yıkımla giden bir hastalık olduğunu söylese de günümüzde uzunlamasına yapılan çalışmaların verileri, antipsikotik kullanan hastaları da kapsamaktadır ve daha iyimser bir prognoz göstermektedir (1). Şizofreni her zaman ciddi bir hastalık olmakla birlikte, hastaların bir kısmında göreceli olarak daha iyi bir gidiş görülebilmektedir (1). Bugün için net olan şizofreninin uzun dönemde farklı gidiş özellikleri gösterebileceğidir ve hastalık her zaman yıkımla sonlanmasa da çoğu hasta için belirgin ve uzun süreli olumsuz sonuçları olmaktadır (1). İzlem çalışmaları, şizofreni hastalarının yaklaşık %55’inin orta derecede iyi, %45’inin daha ağır şekilde sonuçlanacağını göstermiştir (1). Hastalığın gidişi genelde alevlenmeler ve remisyonlar şeklindedir (71). Her

bir relapsı, hastanın işlevselliğinde daha fazla kayıp izler (1). Ölüm oranı şizofreni hastalarında genel nüfusa göre iki kat yüksektir. Şizofreni hastalarında en önemli ölüm nedenleri intihar, kazalar ve diğer hastalıklardır (71). Şizofreni hastalarında olumlu ve olumsuz prognoz göstergeleri tablo 2a ve tablo 2b’de gösterilmiştir.

Tablo 2a. Şizofrenide Olumlu Prognoz Göstergeleri (44).

- Hastalık öncesi kişiliğin sağlıklı olması: Çevreye uyum sağlayabilme, sağlıklı kişiler arası ilişki kurabilme, sağlıklı ve dengeli duygusal ve cinsel yaşamın olması.
- Hastalık öncesi işlevselliğin sağlıklı olması. Sağlıklı bir ev ve aile yaşamının, sağlıklı okul ya da iş yaşamının olması.
- Zeka düzeyinin normal olması.
- Orta ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olması.
- Kadın cinsiyet.
- Evli olmak.
- Prenatal komplikasyonların olmaması.
- Ailede şizofreni öyküsünün bulunmaması.
- Hastalığın yirmili yaşlar ve sonrasında başlaması.
- Hastalığın akut biçimde başlaması (72).
- Hastalığın bir stresle bağlantılı olarak ortaya çıkması.
- Hastalık başlangıcında konfüzyon ve atipik belirtilerin varlığı.
- Dezorganizasyon ve negatif ve bilişsel belirtilerin olmaması (tartışmalı).
- Depresif belirtilerin varlığı.
- Hastalık alt tipinin katatonik, paranoid olması.
- Yapısal beyin anomalisi ve patolojisinin bulunmaması (39).
- Nörokognisyonun iyi olması.
- Hastalık belirtilerinin “ego distonik” olması.
- Hastanın tedavi uyumunun iyi olması.
- Tedaviye erken başlanması: Katatoni tabloları, intihar, bağımlılık gibi durumlar yönünden olumsuz sonuçları önleyebilir.
- Hastaneye yatış sayısı ve süresinin az olması.
- Ailenin hasta, hastalık ve tedaviye karşı olumlu tutumu.
- Ailede sağlıklı duygu dışı vurumunun varlığı.

Tablo 2b. Şizofrenide Olumsuz Prognoz Göstergeleri (44).

- Hastalık öncesi kişiliğin sağlıksız olması: Çevreye uyum sağlayamaması, sağlıklı kişiler arası ilişki kuramaması, sağlıksız ve dengesiz duygusal ve cinsel yaşamın olması ve şizotipal, şizoid kişilik yapısı özelliklerinin olması.
- Hastalık öncesi işlevselliğin sağlıksız olması: Ev, okul, aile ya da iş yaşamının sağlıksız olması, sosyal işlevselliğin iyi olmaması.
- Zeka düzeyinin düşük olması.
- Düşük sosyoekonomik düzeyde olması.
- Erkek cinsiyet.
- Hiç evlenmemiş olması.
- Prenatal komplikasyon varlığı.
- Ailede şizofreni öyküsünün bulunması.
- Hastalığın erken yaşta (20 yaş öncesi) başlaması.
- Hastalığın sinsi ve belirgin olmayan biçimde başlaması.
- Hastalığın bir stresle bağlantılı olmadan ortaya çıkması.
- Hastalık başlangıcında konfüzyon gibi belirtilerin olmaması.
- Negatif ve bilişsel bozukluk belirtilerinin varlığı ve yoğunluğu (tartışmalı).
- Dezorganizasyon olması.
- Hastalık alt tipinin basit ya da hebefrenik olması.
- Obsesif kompulsif belirtilerin varlığı.
- Hastalık öncesinde ya da hastalıkla birlikte alkol kullanımı olması.
- Yapısal beyin anomalisi: Ventriküler genişleme ya da atrofi, gibi yapısal anormalliklerin izlenmesi.
- Nörokognisyonun normal olmaması.
- Hastalık belirtilerinin “ego sintonik” olması: hastanın yaşadığı sanrı ve varsanı gibi belirtilerden rahatsız olmaması ve bunları kabullenmesi.
- Hastanın tedavi uyumunun iyi olmaması.
- Tedaviye geç başlanması: Katatoni, intihar, komorbid bağımlılık gibi durumlar yönünden olumsuz sonuçlara neden olabilirse de, defisitler gidışe çok fazla etkili değildir.
- Sosyal izolasyon: Hastanın sosyal yönden izole bir yaşam sürmesi.
- Hastaneye yatış sayısı ve süresinin çok olması, giderek önemini kaybettiği çalışmalarla gösterilmektedir.
- Ailenin hasta, hastalık ve tedaviye karşı olumsuz tutumu.

- Ailede sağlıksız duygu dışa vurumunun varlığı.

2.10. Oksidatif Metabolizma

Serbest radikaller, radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar (73). Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir (73).

Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir (73). Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri bulunsa bile genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır (74). Biyolojik sistemlerde oksidanların kaynağı genelde oksijendir ve genel olarak reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak isimlendirilirler (75).

2.10.1. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipit ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı savunulmuştur (4). ROT aşırı miktarda üretildiğinde veya enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında zincirleme tepkimelerle hücre hasarı veya ölümü gerçekleşebilir (4). Ayrıca ROT hücre zarındaki proteinlerle tepkimeye girip nörotransmitter fonksiyonlarını bozabilir (76).

Serbest radikaller proteinlere olan etkileri ile enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (77, 78). Hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar (79, 80).

2.10.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizması mevcuttur ve hücreler savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı koymaktadır (81). Savunma sistemleri serbest radikal tutucuları ve bazı enzimlerden oluşurmaktadır (81).

Antioksidanlar enzimatik olanlar ve olmayanlar diye iki sınıfta değerlendirilebilir. Enzimatik antioksidanlar; Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px), Süperoksit Dismutaz (SOD), Mitokondrial Sitokrom Oksidaz, Katalaz (CAT), Glutation-S-Transferazlar (GST), Glutatyon

Redüktazdır. Enzimatik olmayan antioksidanlar; vitamin C (Askorbik Asit), karoten (Vitamin A ön maddesi), vitamin E (α -Tokoferol), melatonin, seruloplazmin, albumin, ürik asit, bilirubin, sistein, transferin ve laktoferrindir.

2.11. Oksidatif Stres ile DNA’da Oluşan Hasarlar ve Hasar Mekanizmaları

DNA hasarına neden olan etkenler endojen (yanlış eşleşmeler, insersiyon ve delesyonlar, deaminasyon ve metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, baz kayıpları, replikasyon hataları ve oksidatif hasar) ve eksojen (kimyasal ajanlar ve UV radyasyon, iyonize radyasyon gibi fiziksel ajanlar) olarak iki grupta değerlendirilebilir (8). Oksidatif hasar ile baz ve şeker modifikasyonları, kovalent çapraz bağlanmalar, tek ve çift zincir kırıkları gibi çok sayıda DNA hasar ürünü oluşur (9).

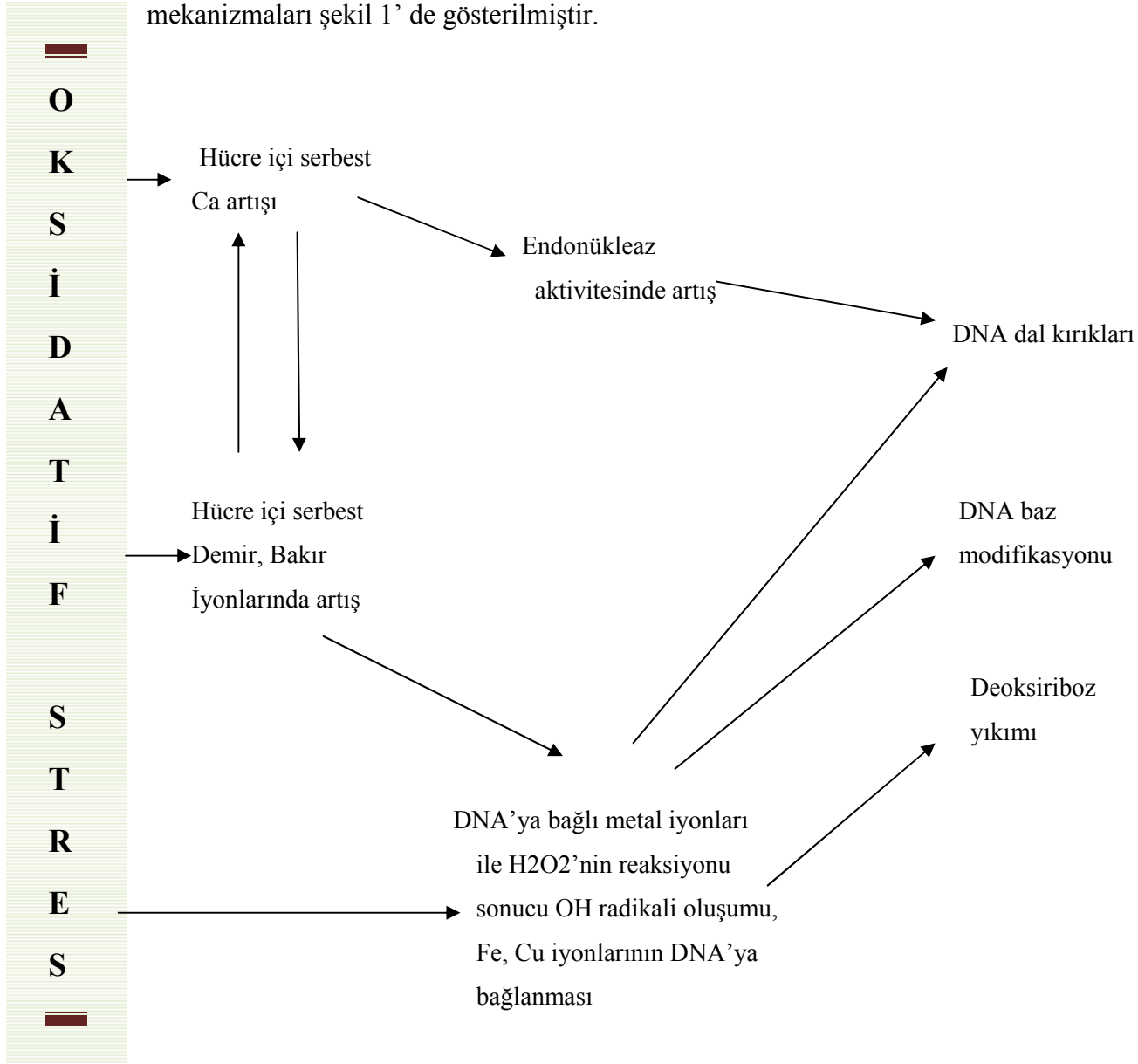
İnsan vücudundaki her hücrede günde tahmini olarak 20000 civarında DNA hasarına neden olan reaksiyon meydana gelmektedir (82, 83). Bu hasarın büyük bir bölümü reaktif oksijen türevleri (ROT) tarafından gerçekleşmektedir (82).

Hidroksil radikali DNA’nın şeker parçaları ile karbon atomlarından bir H• atomu ayırarak tepkimeye girer (84). Buna ilave olarak oluşan bu karbon merkezli şeker radikalleri, çeşitli şeker ürünleri, baz-şeker radikalleri ile abazik bölgeler, zincir kırıkları ve DNA-protein çapraz bağlantıları meydana gelir (84). Hidroksil radikali pürin ve pirimidin bazları ile etkileşir ve bu bazlarda değişik modifikasyonların oluşmasına neden olur (84). DNA baz lezyonları ölümcül, mutajenik veya DNA polimeraz aktivitesine bağlı olarak her iki şekilde de sonuçlanabilir (85). Oksidatif olarak indüklenen DNA hasarlarından en sık gözlenen mutasyonlar Sitozin-Timin transisyonlarıdır (85).

DNA-protein çapraz bağlantıları da serbest radikal tepkimeleri sonucu meydana gelir (84). Aromatik ve sülfür bazlı aminoasitlerin serbest oksijen (O₂) tarafından oksidasyonu protein hasarının ana yolunu temsil eder (86). DNA zincirindeki bölünmeler okside olmuş aminoasitler tarafından düzenlenir (86). Peptit kaynaklı DNA hasarı, protein DNA komplekslerinin içinde çapraz reaksiyonların, serbest oksijen türevlerinin toksik etkileri ile oluştuğunu düşündürmüştür (86).

Biyolojik membranları kolayca geçen hidrojen peroksit nükleusa penetre olur ve demir ve bakır iyonları ile reaksiyona girerek hidroksil radikaline dönüşür (87). Demir iyonları kromozomlarda, bakır iyonları ise H₂O₂ bağımlı DNA hasarı oluşturucu etkisi ile DNA ve kromatinlerde izole dilmiştir (87). Metal iyonları hücrelerden oksidatif stresin sonucu olarak salınmış ve sonrasında DNA’ya bağlanmış olabilir (87). Oksidatif stres hücre içi serbest Ca’un artmasına neden olur ve bu da DNA’ya bağlanarak DNA’yı oksidatif hasarın hedefi

haline getiren hücre içi serbest demir ve/veya bakır iyonlarının artmasına neden olur (87). Oksidatif stres hücrede DNA'nın omurgasında yarılmalara neden olan nükleaz enzimlerinin aktivasyonu gibi bir seri metabolik olayı tetikleyerek DNA hasarına neden olur (87). Oksidatif stres hücre içi serbest Ca'ü artırarak apoptoz mekanizmasına benzer şekilde DNA'yı parçalayan Ca bağımlı endonükleazları aktive eder (87). DNA'nın oksidatif hasardan korunması için demir şelatörleri ve radikal temizleyicilerinin birlikte kullanılmalarının önemli fayda sağladığı öne sürülmüştür (87). Oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarı mekanizmaları şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 1. Oksidatif Stresin DNA Hasar Mekanizmaları

2.12. Oksidatif DNA Hasarı Belirteci Olarak 8-Hidroksi-Deoksiguanozin

Nükleer ve mitokondrial DNA'da 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) ve 8-oxo-7,8-dihidro-2-deoksiguanozin (8-oxodG) serbest radikallerin indüklediği oksidatif lezyonların hakim olan formlarıdır ve oksidatif stres ve karsinogenez için yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir (88). Bu belirteç önceleri sigara, asbest, ağır metaller ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi kansere neden olan ajanlara maruz kalınması sonrası insanlardaki DNA hasarını tespit etmek için kullanılmıştır (88). Son yıllarda 8-OHdG kanseri de içeren birçok hastalıkta bir risk faktörü olarak araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (88). Hidroksil radikali ile DNA zincirindeki guanin gibi nükleobazlar arasındaki etkileşim ile C8-hidroksiguanin (8-OHGua) formasyonu oluşur ve bu yapıdan bir elektronun çıkarılması sonucu 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) meydana gelir (88). Diğer nükleobazların da hidroksil radikali ile etkileşimi aynı şekilde olur, ancak 8-OHdG lezyonu göreceli olarak daha kolay oluşması ve promutajenik olması nedeniyle en çok görülen oksidatif DNA lezyonudur (88). 8-OHdG'nin mutajenik potansiyeli baz eşleşmelerindeki belirliliğin kaybı, komşu pirimidinlerin yanlış okunması veya karşı lezyonlara adenin eklenmesiyle desteklenir (88).

8-OHdG Kasai ve Nishiruma tarafından 1984'te pişirilmiş gıdalardaki ısıtılmış glukozda izole edilmesi ile keşfedilmiştir (88). Kasai ve Nishiruma mutajenler oldukça anstabil yapılar oldukları için onları izole etmenin zorluğundan dolayı, karsinojenler ve mutajenlerle reaksiyone giren, özellikle guanin gibi nükleik asit bazları tarafından oluşan guanin deriveleri gibi tuzak reaktif mutajenlerin kullanıldığı bir yöntem geliştirdiler (88, 89). Daha sonraki çalışmalarda insan organlarında, lökosit DNA'sında ve idrarda oksidatif stres, diyet, kanser sıklığı ve yaşlanma ile ilişkili olarak 8-OHdG seviyeleri analiz edilmiştir (88). Bu çalışmaların sonucu olarak 8-OHdG'nin oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri tarafından meydana gelen insanlardaki kanser riski, dejeneratif hastalıkları içeren yaşlanma süreçleri, yaşam stili ve diyetin etkilerini gösteren önemli bir belirteç olduğu kanıtlanmıştır (88, 90-93).

8-OHdG DNA'da hidroksil radikali, serbest oksijen ve tek elektron oksidanlarının oluşturduğu DNA lezyonlarının en çok görülenidir (11). 8-OHdG baz eksizyon tamiri, nükleotit eksizyon tamiri gibi major oksidatif DNA hasarı tamir ürünlerini temsil eder (11). Genel olarak oksidatif hasarlı DNA'nın tamir edilebildiği ve tamir ürünlerinin kan dolaşımına salındığı ve oradan da daha ileri düzeyde metabolize edilmeden idrara geçtiği kabul edilir (11). Geçtiğimiz birkaç on yılda 8-OHdG genişçe çalışılmış ve oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılmıştır (11).

2.13. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

Major depresyonda glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler, zinko, vitamin E ve C, glutatyon ve CoQ10 gibi antioksidanlar ve total antioksidan kapasite düşük olarak bulunmuştur (94). Major depresyonda reaktif oksijen türevleri ile DNA hasarı, artmış 8-OHdG düzeyleri ile beraber olarak bildirilmiştir (94). Depresyonda artmış peroksit ve ksantin oksidaz düzeyleri gibi artmış reaktif oksijen türevleri, artmış malondialdehit düzeyleri, yağ asitlerinin oksidatif hasarı, NO-tirozinle ölçülen nitrozatif protein hasarı tespit edilmiştir (94). Yapılan bir metaanalizde oksidatif stres göstergelerinin bipolar bozuklukta artış gösterdiği ve oksidatif stresin bipolar bozukluk patofizyolojisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (95). Tedavi almayan ve lityum tedavisi alan manik hastalarla yapılan bir çalışmada, enerji metabolizması ve nöroplastisite yollarındaki disfonksiyonla ilişkili olarak manik dönemde hastalarda oksidatif stres parametrelerinin ve antioksidan savunmaların arttığı ve manide lityum kullanımı antioksidan etkilerinin olabileceği gösterilmiştir (96).

Ağır bilişsel bozukluğu olan yaşlılarda SOD ve GSH düzeylerindeki anlamlı düşüklük, MDA seviyelerinde de önemli artış tespit edilmiş ve serbest radikal ve antioksidan savunma sisteminin yaşlılıktaki değişik patolojik bozukluklarla ilişkili olabileceği, özellikle nörolojik-psikotik bozuklukların ortaya çıkışında anahtar rol oynayabileceği öne sürülmüştür (97).

Erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda (E-DEHB) oksidatif stresin incelendiği bir çalışmada toplam oksidan seviyenin arttığı, olasılıkla buna cevap olarak da antioksidan seviyenin arttığı ve sonuç olarak E-DEHB'de oksidatif stresin arttığı ve oksidatif dengenin bozulduğu gösterilmiştir (98).

Artan kanıtlar otizmde artmış oksidatif stresin çevresel, genetik ve immünolojik etkenler gibi hastalık sürecinde yer aldığını göstermektedir (99).

2.14. Şizofreni ve Oksidatif Stres

Şizofrenide antioksidan savunma sisteminin düzeyini belirlemek için yapılan araştırmalarda SOD, GSH-Px, CAT enzim aktiviteleri, vitamin E ve C seviyeleri incelenmiştir (606). Bazı tersine verilerin de olmasına rağmen yapılan çalışmaların büyük bir kısmı şizofreni hastalarında antioksidan savunma sistemi seviyelerindeki düşüklüğü göstermiştir (606). Değişik ölçme teknikleri, farklı materyallerde çalışma, antipsikotik tedaviye maruziyet, hasta örneklerini hastalığın değişik dönemlerinde alma, hastalığın etiolojisindeki farklılıklar, farklı etnik orijin, farklı yaşam tarzı ve diyet alışkanlıkları gibi birçok faktör birbirine zıt bazı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir (6). Çelişkili sonuçlar antioksidan enzimlerin yaygın olarak kırmızı kan hücrelerinde ölçümünden da kaynaklanabilir çünkü yaşlanma süreci ile kırmızı kan hücrelerindeki antioksidan enzim seviyeleri düşüş

göstermekte ve bu da sonuçlarda farklılıklara yol açabilmektedir (6). Bunlara ilave olarak malondialdehit (MDA) kış mevsimi ile karşılaştırıldığında yaz mevsiminde daha yüksek olma eğilimindedir (6). Antioksidan enzim seviyeleri olasılıkla psikotik bozukluğun çok erken evrelerinde bile düşük seviyelerde olabilir ve ayrıca tedavi şekline, psikopatolojinin şiddetine veya çevresel etkenlere bağlı olarak değişebilir (6). Diğer taraftan düşük antioksidan savunma, geç dönem kronik antipsikotik tedavi gören hastalarda da mevcuttur (6).

Bütün veriler dikkate alındığında çalışmaların büyük çoğunluğu göstermektedir ki oksidatif hasar kronik ve tedavi edilen şizofreni hastalarında olduğu gibi hiç tedavi edilmemiş ve erken evre şizofreni hastalarında da vardır (6). Oksidatif stres şizofreninin ana nedeni değilse de şizofreni patofizyolojisinde büyük bir role sahiptir (6). Oksidatif stresin değişik mekanizmalarıyla şizofrenide yer aldığı kabul edilmektedir (6). Reaktif ürünlerin muhtemel kaynaklarından biri dopamin metabolizmasıdır (6). Dopaminin hidrokinon yapısı fizyolojik durumlar altında moleküler oksijen tarafından hidrojen peroksiti (H₂O₂) oluşturmak için ve o-kinonla uyumlu olarak enzimatik olmayacak şekilde okside olabilir (6). Katekolamin ve poliansature yağ asitlerinin (PUFA) enzimatik olmayan oksidasyonu, beyindeki antioksidan sistemde bir eksiklik ile beraber lipit peroksidasyonundaki artış, membran akışkanlığının, bütünlüğünün ve permeabilitesinin etkilenmesi ile sonuçlanabilir (6). Beyindeki yüksek demir içeriğinden dolayı dopaminin otooksidasyonu artmış hidrojen peroksit konsantrasyonlarının muhtemel kaynağıdır (6). Yükselmiş dopamin seviyelerinden kaynaklanan oksidatif stres striatal glutamaterjik nörotransmisyonu artırarak ve geç başlangıçlı sürekli olarak kalıcı santral sinir sistemi hasarına yol açabilir (6).

Şizofreni hastalarında oksidatif stres ile oluşan lipit peroksidasyonu, oksidasyonla oluşan modifiye proteinler ve DNA hasarını gösteren belirteçler araştırılmıştır (6). 8-OHdG mutajenik ve karsinojenik potansiyele sahip bir moleküldür ve DNA hasarından kaynaklanan yüksek 8-OHdG düzeyleri postmortem olarak şizofreni hastalarının hipokampusünde tespit edilmiştir (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'ne başvuran şizofreni hastalarında semptomatik remisyonda olan şizofreni hastaları ile semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastalarını sağlıklı kontrollerle oksidatif stres değerleri ve oksidatif DNA hasarı düzeyi açısından karşılaştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır. Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 05.05.2011 tarihinde 05/2011-61 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en gelişmiş ili olup, 2011 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçlarına göre Gaziantep'in toplam nüfusu 1.753.596 olup 1.556.149'ı il merkezinde yaşamaktadır (100). Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki tek araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'ne başvuran ve şizofreni tanısı alan hastalar alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi'nde ayaktan takip edilen, araştırmanın dahil edilme kriterlerine uyan 38 semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastası, 26 semptomatik remisyonda şizofreni hastası ve 80 sağlıklı kontrol oluşturmaktadır.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

Araştırmanın dâhil edilme ölçütleri; Hastalar için 18-65 yaş arasında, DSM IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul

etmek. Kontrol grubu için ise herhangi bir psikiyatrik ve ek tıbbi hastalığı veya öyküsü olmamak ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmek.

Araştırmanın dışlama ölçütleri; Hipertiroidi, hipotiroidi, diyabet ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olan hastalar, alkol, madde bağımlılığı olan hastalar, gebeler, orta ve ağır derecede zeka geriliği olanlar, ağır kafa travması öyküsü olanlar, antioksidan ajan kullanımı (vitamin E, vitamin C, N-asetil sistein), ksantin oksidaz inhibitörü kullanımı (allopurinol, folik asit), ağır derecede nörolojik hastalıkları olanlar (epilepsi, serebrovasküler olay, Parkinson hastalığı vb.), ve ileri derecede şişman olanlardı.

3.5. Araştırmanın Yürütülmesi

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar Birimi 2000 yılından itibaren haftanın belirli bir gününde şizofreni ve diğer psikotik bozukluğu olan hastaların takip ve tedavilerinin yapıldığı bir birimdir. Bu birimde, ilk başvuru anında her hastanın sosyodemografik verileri kaydedilmektedir. Daha sonra her görüşmede rutin olarak PANSS ve KGI ölçekleri doldurulmakta, yan etkiler ve tedavi değişiklikleri, psikotik bozukluklar birimi sosyodemografik ve klinik takip formuna kaydedilmektedir. Psikotik Bozukluklar Birimi'nde takip edilen hastalar içerisinde, Mayıs 2011 ile Kasım 2011 tarihleri arasında muayene için gelen şizofreni tanısı almış hastalardan araştırmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 64 şizofreni hastası ve 80 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Hastaların tıbbi kayıtları ve izlem notları incelendi; yaş, cinsiyet gibi iki eş hastalıklar, kullandığı ilaçlar ile sigara içip içmediği not edildi.

Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri antekubital venden 12 saatlik açlık dönemini takiben alındı. Alınan kanlar düz biyokimya tüplerine aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm'de beş dakika santifüj edilerek serumları ayrıldı.

Ayrılan serumlar TAS, TOS, 8-OHDG çalışılmak üzere -80⁰C'de saklandı. Gaziantep Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda serumlarda TAS, TOS, 8-OHDG ölçülüp OSİ hesaplandı.

3.6. Veri Toplama Araçları:

3.6.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:

Hastanın sosyodemografik verilerini, ne kadar süredir hastalık öyküsünün olduğunu, hikayesini, özgeçmişini, mental durum muayenesini, DSM-IV ölçütlerine göre eksen tanılarını içermektedir. Yarıyapılandırılmış görüşme çizelgesi kullanılarak hastaların yaşı,

cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu, yaşam şekli, mesleki durumu, erkek hastaların askerlik durumları, sigara gibi sosyodemografik veriler ile EKT öyküsü, daha önce hastanede yatış öyküsü, hastalık süresi, hastalık alttipi, kullanılan tedavi ve ek ilaçlar, ek tıbbi ve psikiyatrik hastalık varlığı, boy ve kilo değerleri ve vücut kitle indeksi, gibi klinik veriler değerlendirildi (Bkz Ek 1).

3.6.2. Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI):

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI), her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (101). Hastalığın şiddetinin ya da hastalık belirtilerindeki düzelmeye genel olarak değerlendirildiği 3 itemli bir ölçektir. Yarı yapılandırılmış bir ölçek olup görüşme sırasında doldurulur. İlk iki item (hastalığın şiddeti ve genel düzelmeye) yedili, son item (etkinlik endeksi) ise dördümlü likert tipindedir. Görüşmeci, hastalıkla ilgili genel tecrübesine dayanarak, hastalığın şiddetini ya da düzelmeye derecesini 0 (hasta değil) ile 7 (en ağır hastalardan) arasında derecelendirir. 1- normal, hasta değil, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta. (Bkz Ek 2).

3.6.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir (102). Maddelerin 7 tanesi pozitif belirtileri, 7 tanesi negatif belirtileri, 16 tanesi ise genel psikopatoloji belirtilerini içermektedir. Her sorudaki yedi puanlı değerlendirmede psikopatolojinin artan düzeyleri yansıtılmaktadır: 1= Yok, 2= Çok hafif, 3= Hafif 4= Orta 5= Orta/ağır 6= Ağır 7= Çok Ağır. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması, Kostakoğlu ve arkadaşları (103) tarafından yapılmıştır. (Bkz Ek 3).

3.7. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.7.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Reaktifler

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (104).

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözülerek hazırlanır.

Reaktif-2: 7,5 mM hirojen peroksit 75mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

İlke

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksihidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (104).

TAS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka tam otomatik TAS (Total Antioksidan Status) kiti ile Tokyo Boeki Prestige İ24 otoanalizöründe yapılmıştır.

3.7.2. Total Oksidan Seviyesi (TOS) Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (105).

Reaktifler

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H_2SO_4 çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total hacimde 250 μM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana çözelti içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

İlke

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (105).

TOS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka tam otomatik TOS (Total Oksidan Status) kiti ile Tokyo Boeki Prestige İ24 otoanalizöründe yapılmıştır.

3.7.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (106).

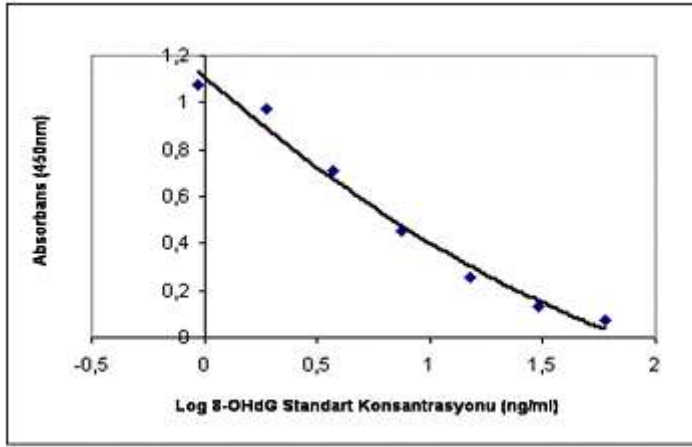
3.7.4. Serumda 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümü

Bir oksidatif hasar belirteci olan 8-OHdG'nin serumdaki miktarını ölçmek için çalışmamızda Notrhwest kit (Northwest, NWLSS 8-OHdG ELISA High Sensitivity kit, Vancouver, Kanada) kullanılmıştır. Rekabetçi bir ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) kiti olan Northwest, NWLSS 8-OHdG ELISA High Sensitivity kiti, DNA molekülündeki oksidatif hasarın doku, serum ve plazmada ölçümü için uygundur. ELISA çalışması Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A. D. ELISA laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce – 80°C'de saklanan serum örnekleri oda ısısına gelene kadar bekletildi. Çözünen her bir serum, büyük moleküler ağırlıktaki maddelerin uzaklaştırılması amacıyla Millipore microcon santrifüj filtrelerinden (cut off 10,000) geçirildi. Her bir serum 2 mL'lik filtrelere konularak 14000 rpm'de 10 dakika santirfüj edildi.

1. Serum örneği ya da standarttan 50 µL her bir kuyucuğa etmek için eklendi.
2. 50µL PBS boş kuyucuklara eklendi.
3. 50µL seyreltilmiş primer antikor boş kuyucuklar haricindeki her bir kuyucuğa test etmek için eklendi.
4. İki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
5. Plaka yapışkan bir şeritle kapatıldı ve sonra 4 °C' de bir gece inkübasyona bırakıldı.
6. Plakalar Elx 50 yıkama ünitesinde 250µL Wash Buffer ile 3 kez yıkandı.
7. 100µL seyreltilmiş sekonder antikor her bir kuyucuğa eklendi.
8. İki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
9. Plakalar sızdırmaz yapışkan bir şeritle kapatılıp oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı.
10. Plakalar Elx 50 yıkama ünitesi ile 3 kez yıkandı.
11. 100µL çalışma TMB maddesi her bir kuyucuğa eklendi.
12. İki yana hafifçe sallanarak uygun şekilde karışması sağlandı.
13. Oda sıcaklığında karanlıkta 15 dakika ikübasyona bırakıldı.
14. 100µL bitirme solüsyonu eklendi.
15. Ölçüm 450nm absorbansta Elx 800 cihazında (Bio Tek Instruments) yapıldı.

16. Standart eğri ELISA kiti içinde mevcut olan standardize edilmiş örneklerden elde edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Standart Kalibrasyon Eğrisi

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Cinsiyet gibi iki değerli değişkenler ve oranların karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için non-parametrik Mann-Whitney U testi, çoklu karşılaştırmalar için non-parametrik Kruskal-Wallis testi ve parametrik T testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson ve Spearman'ın bağıntı analizleri kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya 64 şizofreni hastası ve 80 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların 26'sı semptomatik olarak remisyonda iken 38'i semptomatik olarak remisyonda değildi. Semptomatik remisyonda olan şizofreni hastalarının 16'sı (%61.5) erkek, 10'u (%38.5) kadındı ve yaş ortalamaları 34.69 ± 7.69 'du. Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastalarının 26'sı (%68.4) erkek, 12'si (%31.6) kadındı ve yaş ortalamaları 35.61 ± 10.2 'ydi.

Semptomatik remisyonda şizofreni hastaları ile semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastaları kontrol grubu ile yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmazken ($p > 0.05$), hem semptomatik remisyonda şizofreni grubunda hem de semptomatik remisyonda olmayan şizofreni grubunda sigara içme oranı kontrollerden anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$).

Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri tablo 3'te gösterilmiştir.

Semptomatik remisyonda olan şizofreni hastaları ile semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastaları birbirleri ile cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim durumu ve çalışma durumu açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Semptomatik remisyonda olan şizofreni hastalarında okur yazar olmayan yoktu ve üniversite bitirenlerin sayısı ve halen bir işte çalışanların sayısı daha yüksekti, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3).

Semptomatik remisyonda olan şizofreni hastaları ile semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastaları birbirleri ile hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastalık alt tipi (paranoid olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirilmiştir), soygeçmişlerinde psikiyatrik hastalık olup olmaması, kullandıkları ilaçlar (tipik antipsikotik, atipik antipsikotik, depo antipsikotik ve bunların kombinasyonları şeklinde değerlendirilmiştir), vücut kitle indeksi, madde kullanım öyküsü, sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 3. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Semptomatik remisyonda olan şizofreni (N: 26)	Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni (N: 38)	P değeri
Medeni hal			p>0.05
Evli	14 (%53.8)	25 (%65.8)	
Bekar	9 (%34.6)	10 (%26.3)	
Dul/boşanmış	3 (11.5)	3 (%7.9)	
Çalışma durumu			p>0.05
Çalışıyor	9 (%56.2)	7 (%43.8)	
Çalışmıyor	17 (%35.4)	31 (%64.6)	
Eğitim			p>0.05
Okur yazar değil	0	2 (%5.3)	
İlkokul	7 (%26.9)	19 (%50)	
Ortaokul	5 (%19.2)	8 (%21.1)	
Lise	6 (%23.1)	6 (15.8)	
Üniversite	8 (%30.8)	3 (%7.9)	
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama±ss)	22.61±5.96	23.76±8.25	p>0.05
Hastalık süresi (ortalama±ss)	12,08±8,70	11,84±8,98	p>0.05
Hastalık türü			p>0.05
Paranoid olanlar	21 (%80,8)	24 (%63,2)	
Paranoid olmayanlar	5 (%19,2)	14 (%36,8)	
Yatış öyküsü			p>0.05
Var	19 (%73,1)	33 (%86,8)	
Yok	7 (%26,9)	5 (%13,2)	
EKT öyküsü			p>0.05
Var	7 (%26.9)	19 (%50)	
Yok	19 (%73,1)	19 (%50)	
Madde öyküsü	0	3 (%100)	p>0.05

4.2. TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri

Çalışmaya alınan şizofreni hastaları (semptomatik remisyonda olan ve olmayan) bir grup olarak kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında TAS ve 8-OHdG değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). TOS ve OSİ değerleri şizofreni hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (TOS $p<0.001$; OSİ $p<0.001$) (Tablo 4).

Hastalık süresi 10 yıl ve altında olan hastalar ile hastalık süresi 10 yıldan fazla olan hastalar TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Fakat hastalık süresi 10 yıldan fazla olan hastalarda 8-OHdG düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir artış gösteriyordu ($p= 0.079$) (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya alınan şizofreni hastalarının bir grup olarak kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması

	Şizofreni hastaları (N: 64)	Kontrol (N: 80)	P değeri
TAS (ortalama±ss)	0.93±0,21	0.94±0.18	0.707
TOS (ortalama±ss)	27.84±16.80	16.40±9.11	p<0.001
OSİ (ortalama±ss)	31.66±21.53	17.98±10.39	p<0.001
8-OHdG (ortalama±ss)	8.16±4.80	7.05±3.24	0.124

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi; **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi
8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hasta grubu kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG ortalama değerleri açısından karşılaştırıldığında TAS ve OSİ değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hasta grubunda kontrol grubuna göre TOS ve 8-OHdG anlamlı olarak yüksekti (TOS $p=0.022$, 8-OHdG $p=0.030$) (Tablo 5).

Tablo 5. Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastalarının kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması

	Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni (N: 38)	Kontrol (N: 80)	P değeri
TAS (ortalama±ss)	0.98±0.20	0.94±0.18	0.288
TOS (ortalama±ss)	24.23±15.71	16.40±9.11	0.022
OSİ (ortalama±ss)	25.77±17.37	7.98±0.39	0.078
8-OHdG (ortalama±ss)	8.92±5.67	7.05±3.24	0.030

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi; **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi
8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

Semptomatik remisyonda olan şizofreni hasta grubu kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında 8-OHdG değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). semptomatik remisyonda olan şizofreni hasta grubunda kontrol grubuna göre TAS anlamlı olarak düşük ($p=0.041$), TOS ve OSİ anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Semptomatik remisyonda olan şizofreni hasta grubunun kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması

	Semptomatik remisyonda şizofreni (N: 26)	Kontrol (N: 80)	P değeri
TAS (ortalama±ss)	0.85±0.19	0.94±0.18	0.041
TOS (ortalama±ss)	33.11±17.25	16.40±9.11	p<0.001
OSİ (ortalama±ss)	40.26±24.33	17.98±0.39	p<0.001
8-OHdG (ortalama±ss)	7.06±2.87	7.05±3.24	0.968

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi; **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi
8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

Semptomatik remisyonda olan şizofreni hasta grubu ile semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hasta grubu TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında iki hasta grubu arasında 8-OHdG açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hasta grubunda, semptomatik remisyonda olan şizofreni hasta grubuna göre TAS anlamlı olarak yüksek ($p=0.011$), TOS ve OSİ anlamlı olarak düşüktü. (TOS $p=0.029$, OSİ $p=0.007$). 8-OHdG değeri semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastalarında, semptomatik remisyonda olan şizofreni hastalarından daha yüksekti fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7).

Tablo 7. Semptomatik remisyonda olan şizofreni hasta grubu ile semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hasta grubunun TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması

	Semptomatik remisyonda şizofreni (N: 26)	Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni (N:38)	P değeri
TAS (ortalama±ss)	0.85±0.19	0.98±0.20	0.011
TOS (ortalama±ss)	33.11±17.25	24.23±15.71	0.029
OSİ (ortalama±ss)	40.26±24.33	25.77±17.37	0.007
8-OHdG (ortalama±ss)	7.06±2.87	8.92±5.67	$p>0.05$

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi; **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi
8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

Sigara içmeyen şizofreni hastaları sigara içmeyen kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında TAS ve 8-OHdG değerleri açısından fark yoktu ($p>0.05$). Sigara içmeyen şizofreni hasta grubunda TOS ve OSİ değerleri sigara içmeyen kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti (TOS $p=0.002$; OSİ $p=0.001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Sigara içmeyen şizofreni hastalarının bir grup olarak sigara içmeyen kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması

	Sigara içmeyen hastalar (N: 25)	Sigara içmeyen kontrol (N: 67)	P değeri
TAS (ortalama \pm ss)	0.91 \pm 0.21	0.94 \pm 0.19	0.432
TOS (ortalama \pm ss)	29.75\pm19.06	15.76 \pm 8.29	0.002
OSİ (ortalama \pm ss)	34.70\pm24.67	17.23 \pm 9.32	0.001
8-OHdG (ortalama \pm ss)	8.01 \pm 4.44	6.87 \pm 3.33	0.265

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi; **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi
8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

Sigara içmeyen semptomatik remisyonunda olan şizofreni hasta grubu ile sigara içmeyen semptomatik remisyonunda olmayan şizofreni hasta grubu TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında TAS ve 8-OHdG değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Sigara içmeyen semptomatik remisyonunda olan şizofreni hasta grubunda TOS ve OSİ değerleri sigara içmeyen semptomatik remisyonunda olmayan şizofreni hasta grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (OSİ $p=0.044$; TOS $p=0.033$) (Tablo 9).

Tablo 9. Sigara içmeyen semptomatik remisyonunda şizofreni hastalarının sigara içmeyen semptomatik remisyonunda olmayan şizofreni hastaları ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması

	Sigara içmeyen remisyonunda şizofreni (N: 11)	Sigara içmeyen remisyonunda olmayan şizofreni (N:14)	P değeri
TAS (ortalama±ss)	0.88±0.20	0.95±0.21	0.609
TOS (ortalama±ss)	39.20±17.63	22.32±17.22	0.033
OSİ (ortalama±ss)	46.28±24.39	25.60±21.53	0.044
8-OHdG (ortalama±ss)	7.97±2.75	8.04±5.53	0.501

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi; **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi
8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

Sigara içen semptomatik remisyonunda olmayan şizofreni hastalarında sigara içen semptomatik remisyonunda şizofreni hastalarına göre TAS ve 8-OHdG düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (TAS=0.006, 8-OHdG=0.006) (Tablo 10).

Tablo 10. Sigara içen semptomatik remisyonunda olan şizofreni hasta grubu ile sigara içen semptomatik remisyonunda olmayan şizofreni hasta grubunun TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması

	Sigara içen remisyonunda şizofreni (N: 15)	Sigara içen remisyonunda olmayan şizofreni (N:24)	P değeri
TAS (ortalama±ss)	0.83±0.18	1.01±0.20	0.006
TOS (ortalama±ss)	28.64±16.09	25.35±15.03	0.462
OSİ (ortalama±ss)	35.85±24.14	25.87±14.95	0.116
8-OHdG (ortalama±ss)	6.40±2.87	9.44±5.80	0.006

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi; **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi
8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

Semptomatik remisyonda olan paranoid şizofreni hastaları ile semptomatik remisyonda olmayan paranoid şizofreni hastaları TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG ortalama değerleri açısından karşılaştırıldığında TOS açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Semptomatik remisyonda olmayan paranoid şizofreni hastalarında, semptomatik remisyonda olan paranoid şizofreni hastalarına göre TAS ve 8-OHdG anlamlı olarak yüksek (TAS $p=0.005$, OSİ $p=0.049$), OSİ değeri ise anlamlı olarak düşüktü ($p=.045$) (Tablo 11).

Tablo 11. Semptomatik remisyonda paranoid şizofreni hasta grubu ile semptomatik remisyonda olmayan paranoid şizofreni hasta grubunun TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırılması

	Remisyonda Paranoid şizofreni (N: 21)	Remisyonda olmayan paranoid şizofreni (N: 24)	P değeri
TAS (ortalama±ss)	0.85±0.16	1.00±0.19	0.005
TOS (ortalama±ss)	31.93±17.46	25.27±16.29	0.155
OSİ (ortalama±ss)	38.16±22.32	26.18±17.30	0.045
8-OHdG (ortalama±ss)	6.88±2.52	8.84±4.32	0.049

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, **TOS:** Total Oksidan Seviyesi; **OSİ:** Oksidatif Stres İndeksi
8-OHdG: 8 hidroksideoksiguanozin

Semptomatik remisyonda olan paranoid şizofreni hastaları (N:21) kontrol grubu ile (N:80) ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında; 8-OHdG değerinde gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Remisyonda olan paranoid şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre TAS anlamlı olarak düşük ($p=0.030$), TOS ve OSİ anlamlı olarak yüksekti (TOS $p<0.001$; OSİ $p<0.001$).

Semptomatik remisyonda olmayan paranoid şizofreni hastaları (N:24) kontrol grubu (N: 80) ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG ortalama değerleri açısından karşılaştırıldığında; TAS ve OSİ değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). TOS ve 8-OHdG değerleri ise semptomatik remisyonda olmayan paranoid şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (TOS $p=0.027$; 8-OHdG $p=0.006$).

Paranoid şizofreni hastaları (N:45) ile paranoid olmayan şizofreni hastaları (N:19) TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Paranoid şizofreni hastaları kontrol grubu ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri açısından karşılaştırıldığında; TAS ve 8-OHdG değerleri açısından gruplar arası fark yoktu ($p>0.05$). TOS ve OSİ değerleri paranoid şizofreni hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

Hastaların kullandığı ilaçlar tek atipik, ikili atipik, üçlü atipik, tpik+atipik, risperidon consta+atipik, flupentiksol depo+atipik, zuklopentiksol+atipik olarak gruplandırıldığında kullanılan bu ilaç grupları ile TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Semptomatik remisyonda olan şizofreni hastalarında TAS ile hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif korelasyon ($p=0.42$, $r=0.401$), TOS ile 8-OHdG arasında pozitif korelasyon ($p=0.016$, $r=0.469$), OSİ ile 8-OHdG arasında pozitif korelasyon vardı ($p=0.001$, $r=0.603$).

Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastalarında TAS, TOS, OSİ ve 8-OHdG değerleri ile KGI, hastalık süresi (yıl), hastalık başlangıç yaşı, PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel ve PANSS toplan ölçek skorları arasında herhangi bir korelasyon yoktu.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda şizofreni hastalarında TOS düzeyini kontrollerden yüksek bulduk. Ayrıca hastalar kendi içinde remisyonunda olan ve olmayan olarak iki gruba ayırarak verileri analiz ettiğimizde, remisyonunda olan grupta remisyonunda olmayan gruba göre TOS ve OSİ yüksek, TAS ise düşük olarak bulundu. Remisyonunda olan hasta grubunda kontrol grubuna göre TOS ve OSİ yüksek, TAS ise düşük bulundu. Remisyonunda olmayan hasta grubunda kontrol grubuna göre TOS ve 8-OHdG yüksek bulundu. Semptomatik remisyonunda olan şizofreni hastalarında TAS ile hastalık başlangıç yaşı arasında, TOS ve OSİ ile 8-OHdG arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı.

Tartışmanın ilk bölümünde oksidatif stres parametreleri çalışmaya alınan şizofreni hastalarının hepsi bir grup olarak ele alınıp değerlendirilecek, daha sonra semptomatik remisyonunda olan ve olmayan şizofreni hasta gruplarında ayrı ayrı değerlendirilecektir. İkinci bölümde ise oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olan 8-OHdG tartışılacaktır.

5.1. Şizofreni Hastalarında Oksidatif Stres

Bu bölümde çalışmaya alınan şizofreni hastalarının hepsi bir grup olarak ele alınıp oksidatif stres parametreleri değerlendirildi. Çalışmamızda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla TOS düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Psikiyatrik bozukluklarda ve özellikle şizofrenide oksidanların arttığına dair pek çok veri bulunmaktadır.

Şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın aynı yöntemle araştırıldığı bir çalışmada TOS düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (107). Şizofreni hastalarında oksidan parametreler TOS dışında başka belirteçlerle de incelenmiştir. Akyol ve arkadaşları (76) şizofreni hastalarında nitrik oksit (NO), ksantin oksidaz (XO) ve lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan plazma tiobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) seviyelerini sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Değişik çalışmalarda şizofreni hastalarının eritrositlerde (108, 109), plazmasında (110, 111), yüksek lipit peroksidasyon ürünleri tespit edilmiştir. Zhang ve arkadaşları (112) kronik şizofreni hastalarının plazmasında MDA seviyelerini yüksek olarak bulmuş. Şizofreni hastalarında MDA seviyelerinin araştırıldığı 17 çalışma ile 761 şizofreni hastası ve 451 kontrolün

verilerinin değerlendirildiği bir metaanalizde sonuç olarak şizofreni hastalarında MDA seviyelerindeki güçlü artışın varlığı doğrulanmıştır (113). Şizofrenide oksidatif stres ile ilgili 35 çalışmanın değerlendirildiği başka bir metaanalizde şizofreni hastalarında TBARS ve NO seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (114). Şizofreni hastalarında serebral spektroskopi ve oksidatif stresin beraber incelendiği bir çalışmada şizofreni hastalarında artmış serebral mitokondrial oksidatif fosforilasyon düzeyleri bulunmuştur (115). Sarandöl ve arkadaşları (116) şizofreni hastalarında tedavi öncesi plazma MDA ve beyin hasarının göstergesi olan serum S100B düzeylerini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuş ve tedavi sonrası bu değerlerde anlamlı değişiklik olmadığını göstermiştir. Othmen ve arkadaşları (108) şizofreni hastalarında plazma TBARS düzeyini, bu hastaların etkilenmemiş yakınlarından yüksek bulmuştur. Şizofreni hastalarında bizim çalışmamız ve diğer birçok çalışmada da gösterilen oksidan artışının hastalığın fizyopatolojisinde önemli bir yere sahip olabileceğinden dolayı, şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın hastalık seyri boyunca hastaların klinik durumları, uygulanan tedavilerle ilişkisi yapılacak daha ayrıntılı çalışmalarla araştırılmalıdır. Oksidan yüksekliğinin değerlendirilmesi hastalığın takip ve tedavi hedefleri açısından önemli bir yere sahip olabilir.

Diğer psikiyatrik bozukluklarda da oksidan artışını gösteren çalışmalar vardır. Kliniğimizde yapılan total oksidan seviyelerinin (TOS) incelendiği şizoaffektif bozukluk (117), ötimik dönemdeki iki uçlu bozukluk (İUB) (118), psikotik özellikli olan ve olmayan manik dönemdeki İUB (119), erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (98) hastalarının değerlendirildiği çalışmaların hepsinde hasta gruplarında TOS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Literatürde genel olarak şizofreni hastalarında oksidan artışını destekleyen çalışmalar olmasına rağmen oksidanların azaldığı veya değişmediğini gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Vırt ve arkadaşları (120) şizofreni hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında TOS seviyesinde anlamlı farklılık tespit etmemiştir. Pazvantoglu ve arkadaşları (121) şizofreni hastalarında serum total peroksit seviyelerinde (TPEROX) kontrollere göre anlamlı bir değişiklik tespit etmemiştir. Martins ve arkadaşları (122) antipsikotiklerin sıçan beyindeki oksidan metabolizma üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmada olanzapin ve aripiprazol sonrası prefrontal kortekste TBARS seviyesini azalmış olarak bulmuştur. Aynı çalışmada haloperidol, klozapin, olanzapin ve aripiprazol sonrası serebral kortekste TBARS seviyeleri azalmış, hipokampüste ise TBARS seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda TAS düzeylerinde şizofreni hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Şizofreni hastalarında antioksidan parametrelerin incelendiği çalışmalarda genel olarak TAS düzeyi kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunmuş ve şizofreni hastalarında antioksidan bir yetmezliğin olabileceğine işaret edilmiştir (120, 123, 124). Yakın zaman da yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında TAS düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (107). Li ve arkadaşları (125) ilk epizod ve hiç tedavi edilmemiş şizofreni hastalarında TAS düzeyini kontrollerden anlamlı olarak düşük bulmuş ve sonuç olarak oksidatif stresin şizofreninin erken dönemlerinde meydana geldiği, şizofreni patogenezinde ve muhtemelen negatif şizofreni semptomatolojisinde önemli rol oynayabileceği ifade edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda antioksidan kapasite diğer bazı parametreler ile de değerlendirilmiştir. Dadheech ve arkadaşları (126) şizofreni hastalarında SOD ve GSH-Px düzeylerini anlamlı düşük olduğunu göstermiştir. Reddy ve arkadaşları (127) ilk atak şizofreni hastalarında yaptığı bir çalışmada major plazma antioksidanı albumin, ürik asid ve bilirubinin düzeylerinin şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Şizofrenide oksidatif stres ile ilgili 35 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde şizofreni hastalarında SOD aktivitesinin dezorganize şizofrenide azaldığı, GSG-Px ve CAT aktivitelerinin ise şizofreni hastalarında değişiklik göstermediği tespit edilmiş (114). Othmen ve arkadaşları (108) şizofrenik hastalar ve onların etkilenmemiş kardeşlerinde SOD ve CAT aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuştur. GSH-Px aktivitesi ise şizofrenik hastalarda kontrollerden anlamlı düşükken, şizofreni hastalarının etkilenmemiş yakınlarında kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Kliniğimizde yapılan total antioksidan seviyelerinin (TAS) incelendiği erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, ötimik dönemdeki iki uçlu bozukluk (İUB), şizoaffektif bozukluk, psikotik özellikli olan ve olmayan manik dönemdeki İUB hastalarının değerlendirildiği çalışmaların hepsinde hasta gruplarda TAS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (98, 117, 118, 119).

Literatürde şizofreni hastalarında antioksidan düzeyleri genel olarak düşük olarak tespit edilmiş olsa da antioksidan düzeylerinin değişmediğini veya arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Yao ve arkadaşları (128) GSH-Px aktivitesinin kronik şizofreni hastaları ile normal kontroller arasında anlamlı farklı olmadığını göstermiştir. Matsuzawa ve arkadaşları (129) şizofreni hastalarının posterior medial frontal korteksindeki GSH seviyelerinin kontrolden farklı olmadığını göstermiştir. Kuloğlu ve arkadaşları (130) şizofreni ve İUB hastalarında

SOD aktivitesini kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Kunz ve arkadaşları (131) şizofreni hastalarında SOD aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuş ve SOD aktivitesindeki artışın oksidatif strese kompanseuar bir cevap olarak olabileceğini ifade etmiştir. Sarandöl ve arkadaşları (116) şizofreni hastalarında tedavi öncesi RBC-SOD aktivitesini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuş ve tedavi sonrası SOD değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığını göstermiştir. Zhang ve arkadaşları (132) şizofreni hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası SOD aktivitesini inceledikleri çalışmada, iki haftadır tedavi görmeyen şizofreni hastalarında SOD aktivitesini anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Hastalar çift kör olarak risperidon ve haloperidol ile tedavi edildikten sonra SOD aktivitesi ve PANSS pozitif skorları her iki grupta da tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Bu farklı ve çelişen verilerin farklı ölçüm teknikleri kullanımı, incelenen materyal (eritrosit, plazma, serum vb.), nöroleptiğe maruz kalma, hatalığın farklı evrelerinde örnek alma, farklı etnik orijin, yaşam tarzı ve diyet özelliklerinden kaynaklanabileceği ifade edilmektedir (133, 134).

Çalışmamızda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla OSİ değeri yüksek olarak bulunmuştur. Literatürde şizofrenide oksidan metabolizmayı inceleyen çalışmalar içerisinde OSİ düzeyi az miktarda çalışmada araştırılmıştır ve bu çalışmaların genelinde OSİ düzeyi bizim çalışmamızla uyumlu olarak şizofreni hastalarında kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın incelendiği bir çalışmada OSİ şizofreni hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (107). Vırt ve arkadaşları (120) şizofreni hastalarında OSİ değerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Uma Devi ve arkadaşları (135) total peroksitlerin (TP) total antioksidan kapasiteye (TAS) oranı olarak hesapladıkları OSİ değerini şizofreni hastalarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Pazvantoğlu ve arkadaşları (121) OSİ ile şizofreni başlangıç yaşı arasında anlamlı negatif korelasyon ve PANSS negatif skorları arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir.

5.2. Semptomatik Remisyonda Olan ve Olmayan Şizofreni Hastalarında Oksidatif Stres

Çalışmamızda şizofreni hastaları semptomatik remisyonda olanlar ve semptomatik remisyonda olmayanlar olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Semptomatik remisyonda olan şizofreni hasta grubunda kontrol grubuna göre TOS ve OSİ değerleri anlamlı olarak yüksek,

TAS düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hasta grubunda ise kontrol grubuna göre TOS düzeyi anlamlı yüksek bulunurken, TAS ve OSİ değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır.

Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastalarında TAS düzeyinin kontrol grubundan farklı olmaması kompensatuar bir artış olarak yorumlanabilir.

Şizofreni hastalarında oksidatif stres ile ilgili bir çok çalışma olmasına rağmen, semptomatik remisyonda şizofreni hastalarının oksidatif parametreleri ile ilgili daha önce yapılmış herhangi bir çalışmaya yaptığımız literatür taramalarında rastlamadık. Bizim çalışmamızın verileri bu konudaki ilk veriler olması açısından özgündür. Oksidatif metabolizmanın klinik durum ile nasıl değişiklik gösterdiğini daha iyi anlayabilmek için aynı şizofreni hastalarının aktif hastalık dönemindeki ve remisyona girdikten sonraki oksidatif parametrelerinin karşılaştırılmasını hedefleyen klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kunz ve arkadaşları (131) şizofreni, İUB depresif dönem, İUB manik dönem ve ötimik dönemdeki İUB hastalarında SOD ve TBARS düzeylerini incelediği çalışmasında SOD aktivitesi ve TBARS düzeylerini şizofreni, manik, depresif ve ötimik dönemdeki İUB hastalarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Bu çalışmada oksidan ve antioksidanların İUB hastalarında hastalık dönemlerinden bağımsız olarak yüksek olduğu görülmektedir. Savaş ve arkadaşlarının (136) kliniğimizde yaptığı bir çalışmada ötimik dönemdeki İUB hastalarında XO ve MDA seviyeleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve hastalığın moleküler düzeyde oksidatif stresle devam ediyor olabileceği ifade edilmiştir. Yumru ve arkadaşları (137) ötimik dönemdeki İUB hastalarında kontrollere göre TAS, TOS ve OSİ değerleri anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Savaş ve arkadaşları (138) İUB ötimik dönemdeki hastalarda NO düzeyi ve SOD aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Selek ve arkadaşları (139) depresif, manik ve ötimik İUB hastalarında oksidatif dengeyi bozduğu düşünülen prolidaz aktivitesini kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. İUB depresif, manik ve ötimik dönemleri arasında prolidaz aktivitesi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Andrezza ve arkadaşları (116) İUB depresif, manik ve ötimik dönemdeki hastalarda yaptığı ve serum protein S100B, TBARS, SOD, GSH-Px ve CAT aktivitelerini incelediği çalışmada İUB hastalarında hastalık dönemlerinden bağımsız olarak TBARS düzeylerini yüksek olarak bulmuştur. SOD aktivitesi depresif ve manik İUB hastalarında güçlü şekilde yüksek iken, ötimik İUB hastalarında kontrollere göre anlamlı bir fark gözlenmemiştir. GSH-Px aktivitesi ötimik hastalarda anlamlı olarak yüksekken, depresif ve manik İUB hastalarında anlamlı fark gözlenmemiştir. CAT

aktivitesi ise manik ve ötimik hastalarda anlamlı olarak düşük bulunurken, depresif hastalarda anlamlı fark bulunmamış.

Yukarıdaki çalışmalarda ötimik İUB hastalarında oksidan artışını gösteren veriler bizim çalışmamızla benzerken, bu hastalarda genel olarak tespit edilen antioksidanlardaki artış bizim çalışmamızda semptomatik remisyonda şizofreni hastalarındaki kontrollere göre düşük bulunan TAS düzeyi ile çelişiyor görünmektedir.

Major depresif bozukluk tanısıyla fluoksetin ile tedavi edildikten sonra remisyona giren hastaların tedavi öncesi ve sonrası TAS, SOD, CAT, GSH-Px ve MDA düzeylerinin incelendiği bir çalışmada tedavi öncesi SOD ve CAT aktiviteleri ile MDA düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuş. GSH-Px aktivitesinde depresyon ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamış. Bu çalışmada plazma TAS düzeyi depresif hastalarda kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunmuş. Bu veri antioksidan enzimler artmasına rağmen TAS düzeyinin azaldığını göstermesi bakımından dikkat çekici ve farklı görünmektedir. 3 aylık tedavi sonrasında remisyona giren depresif hastalarda yukarıdaki parametrelerde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiş. Tedavi sonrası SOD ve GSH-Px aktivitesi azalmış, MDA düzeyi azalmış, CAT aktivitesi ve TAS düzeyi artmış, fakat bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değilmiş (140). Bu çalışmada depresif dönemdeki antioksidan defans sistemindeki eksikliğin hastaların remisyona girmesi sonrası da devam etmesi bizim çalışmamızla uyumlu olarak değerlendirilebilir. Hastalar TAS düzeyinden bağımsız olarak farklı klinik görünümde olabilir.

Çalışmamızda semptomatik remisyonda olan şizofreni hasta grubu ile semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hasta grubu TAS, TOS, OSİ değerleri açısından karşılaştırıldığında, semptomatik remisyonda olan şizofreni hasta grubunda TOS ve OSİ semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek, TAS ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Gama ve arkadaşları (141) kısmi remisyonda olan, belirgin semptomları olan ve kötüleşmiş durumdaki erkek şizofreni hastalarında SOD ve TBARS seviyesini inceledikleri çalışmada, belirgin semptomu olan grupta TBARS seviyesini kötüleşmiş gruptan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada kısmi remisyonda olan şizofreni hastalarının TBARS seviyesi kötüleşmiş hastalardan anlamlı olmasa da yüksek olarak bulunmuş. SOD aktivitesi klinik durumlar arasında anlamlı değişiklik göstermemiştir. Bu çalışmada da antioksidan enzim olan SOD aktivitesinin klinik durumlardan etkilenmediği görünmektedir.

Selek ve arkadaşları (142) tarafından kliniğimizde yapılan İUB depresif dönemdeki hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası NO ve SOD düzeylerinin incelendiği çalışmada

hastalarda tedavi öncesi NO düzeyleri anlamlı olarak yüksek ve SOD aktivitesi anlamlı olarak düşük bulunmuş. Bir aylık tedavinin sonunda NO düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğü ve normal düzeyine ulaştığı, SOD aktivitesinin ise anlamlı şekilde yükseldiği fakat normal düzeye ulaşamadığı tespit edilmiş. Bu çalışmada sonuç olarak NO düzeyinin normalleşmesine rağmen düşük SOD aktivitesinin devam etmesi İUB depresif dönemde oksidatif bir dengesizliğin olduğuna işaret edebilir denmiştir. Kronik olarak düşük SOD aktivitesinin oksidatif stres ile baş etme kapasitesinin yetersizliği ile ilişkili olabileceğine işaret edilmiştir. Bu çalışmada tedavi ile oksidanların anlamlı olarak düştüğü ve antioksidanların ise anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda hastalar mevcut tedavilerine devam etmekteydiler ve kullanılan ilaçlar tipik, atipik, uzun etkili antipsikotik ve bunların kombinasyonu şeklinde sınıflandırıldığında oksidatif stres değerleri açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Bazı klinik çalışmalarda antioksidan enzim aktiviteleri ve oksidan düzeyleri ile antipsikotik tedaviler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stres parametrelerinin yapılan çalışmalarda farklılık göstermesi kullanılan ilaçlara bağlı olabilir. Antipsikotik kullanımı ve oksidan metabolizmanın incelendiği bazı çalışmalarda TAP'lerin oksidanları artırdığı ve antioksidanları düşürdüğü, AAP'lerin ise tam tersi şekilde oksidanları düşürdüğü ve antioksidanları artırdığı gösterilmiştir. Singh ve arkadaşları haloperidol kullanan şizofreni hastalarında olanzapin kullananlara göre anlamlı yüksek TBARS düzeyi ve anlamlı düşük SOD aktivitesi olduğunu göstermiştir (143). Krop ve arkadaşları (144) lipit peroksidasyon ürünlerinin TAP ile tedavi sonrası, AAP ile tedavi edilenlerden anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Parikh ve arkadaşları (145) yaptıkları hayvan çalışmasında kronik haloperidol kullanımının rat beyinde MnSOD, Cu-ZnSOD ve CAT aktivitelerinde anlamlı düşüşe neden olduğunu, buna paralel olarak lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan hidroksialkenal seviyelerinde belirgin bir artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Pilai ve arkadaşları (146) 90 ve 180 gün haloperidol verilen her iki grupta da MnSOD ve Cu-ZnSOD aktivitelerinde anlamlı düşüklük ve hidroksialkenal seviyesinde anlamlı artış olduğunu göstermiştir. CAT aktivitesi hafifçe düşerken, GSH-Px aktivitesinde değişiklik görülmemiş. Diğer bir taraftan AAP'ler antioksidanları artırarak ve TBARS gibi oksidatif hasar belirteçlerini düşürerek oksidatif durumu iyileştirebilirler (147, 148). Kurt ve arkadaşları (149) atipik antipsikotiklerden risperidon ve sülpiridin bir antioksidan olan ürik asit üzerine etkisi bulunamazken, klozapin, olanzapin ve ketiapin tedavi sonrası ürik asit düzeyini anlamlı olarak yükseltmişlerdir. Quing ve arkadaşları (150) atipik antipsikotiklerin SOD mRNA ekspresyonunu hafifçe artırdığını, oysa haloperidolün SOD mRNA ekspresyonunu güçlü bir

şekilde artırdığını göstermiştir. Martins ve arkadaşları (122) olanzapin ve aripiprazol sonrası ratlarda prefrontal kortekste TBARS seviyesini düşük olarak bulmuş. Aynı çalışmada haloperidol, klozapin, olanzapin ve aripiprazol sonrası serebral kortekste TBARS seviyelerini azalmış, hipokampüste ise TBARS seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını tespit etmiştir.

Yukarıdaki çalışmalara zıt olarak AAP'lerin oksidanları artırdığı ve antioksidanları düşürdüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur. Zhang ve arkadaşları (151) risperidonun şizofreni hastalarında SOD aktivitesini anlamlı olarak düşürdüğünü göstermiştir. Pilai ve arkadaşları (146) klozapin, risperidon, ziprasidon ile lipit peroksidasyonunda artış olduğunu, fakat olanzapinin aynı etkiyi yapmadığını göstermiştir. Dakhale ve arkadaşları (152) yeni tanı almış şizofreni hastalarında tedavi öncesi ve sonrası SOD aktivitesi, MDA ve askorbik asit düzeylerini inceledikleri çalışmada şizofreni hastalarında tedavi öncesi SOD aktivitesi ve MDA düzeyini kontrollerden anlamlı olarak yüksek ve askorbik asit düzeyi ise anlamlı düşük olduğunu, AAP (klozapin, risperidon, olanzapin, ketiapin, ziprasidon) ile 8 haftalık tedavi sonrası hastalarda tedavi öncesine göre SOD aktivitesinde ve MDA düzeyinde anlamlı düşüş olduğunu, askorbik asit düzeyinin ise anlamlı olarak yükseldiğini göstermiştir. Ziprasidon, risperidon ve olanzapin verilen grupta 90 günün sonunda hidroksialkenal seviyesinde herhangi bir değişiklik tespit edilmemiş, 180 günün sonunda klorpromazin, ziprasidon ve risperidon verilen grupta hidroksialkenal düzeyinde anlamlı artış görülürken olanzapin verilenlerde fark görülmemiştir. Ziprasidon verilenlerde 90 ve 180 günün sonunda antioksidan enzim aktiviteleri anlamlı olarak düşük bulunmuş (146). Nöroleptik tedavinin oksidatif hasarı ve lipit peroksidasyonunu alevlendirebileceği olasılığının daha sonraki çalışmalarda sistematik olarak incelenmesi gereken bir konu olduğu ifade edilmektedir (110).

TAP ve AAP kullanımı ile oksidatif parametreler arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yao ve arkadaşları (128) haloperidolün TAS, SOD ve CAT aktivitesi üzerine anlamlı bir etkisini olmadığı göstermiştir. Bu bulgu ile antioksidan defans sistemindeki değişiklikler tedaviden ziyade durumsal veya kişisel özelliklerle ilişkilendirilmiştir. Bazı yazarlar uzun süre tipik ve atipik antipsikotik kullanımının oksidan ve antioksidan kapasitede benzer etki yaptığını göstermiş, şizofreni hastalarında çalışılan antioksidan enzim aktivitesi ve oksidatif hasar belirteçlerindeki değişikliklerin antipsikotik tedaviden bağımsız olduğunu ve hastalığın patofizyolojik süreçlerini yansıttığına işaret etmişlerdir (6, 112, 151). Parikh ve arkadaşları (145) risperidon, olanzapin ve klozapin kullanımının antioksidan enzim aktivitelerinde ve hidroksialkenal seviyesinde herhangi bir değişiklik yapmadığı göstermiştir. Gama ve arkadaşları (154) klozapin ve haloperidol

kullanan şizofreni hastalarında SOD aktivitesi ve TBARS düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada SOD aktivitesi ve TBARS düzeylerini şizofreni hastalarında kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada SOD aktivitesi kullanılan ilaca göre anlamlı farklılık göstermezken, TBARS düzeyleri klozapin kullanan hastalarda haloperidol kullananlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda semptomatik remisyonda şizofreni hasta grubunda TAS ve hastalık başlangıç yaşı arasında zayıf orta derece pozitif korelasyon vardı. TAS'ın hastalık ne kadar erken yaşlarda başlarsa o kadar düşük ve hastalık ne kadar ileri yaşlarda başlarsa o kadar yüksek bulunması, şizofreni hastalarında erken hastalık başlangıcının antioksidan savunma sistemini olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastalarında TAS, TOS, OSİ, 8-OHdG düzeyleri ve KGI, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel ve PANSS toplan ölçek skorları arasında anlamlı herhangi bir korelasyon yoktu.

Vırit ve arkadaşları şizofreni hastalarında oksidatif parametrelerle yaş, hastalık süresi arasında korelasyon olmadığını, TOS ve KGI arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. Şizofreni hasta ve kontrol gruplarında sigara içme durumu ve TOS arasında korelasyon bulunmamıştır. TAS ve PANSS negatif alt ölçekleri arasında korelasyon bulunmazken, TAS ile KGI, PANSS pozitif, genel psikopatoloji alt ölçek skorları ve PANSS toplam skoru arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (120). Şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın incelendiği bir çalışmada TAS, TOS, OSİ değerleri ve sigara sayısı, vücut kitle indeksi (VKİ), hastalığın başlama yaşı ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon bulunmazken, TOS, OSİ değerleri ve PANNS puanı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. TAS ile PANNS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (107). Üstündağ ve arkadaşları (123) TAS ve negatif sendrom ölçek skorları arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu göstermiştir. Pazvantoğlu ve arkadaşları (121) bizim çalışmamıza benzer şekilde TAS ve hastalık başlama yaşı arasında anlamlı pozitif korelasyon, PANSS negatif ve PANSS toplam skorları ile negatif korelasyon bulmuş. Yao ve arkadaşları (124) ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında TAS ve semptom şiddeti arasında anlamlı ve ters korelasyon olduğunu göstermiş. Matsuzawa ve arkadaşları (129) şizofreni hastalarında posterior medial frontal korteksteki GSH seviyeleri ve kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeğindeki (BPRS) negatif semptom alt ölçeği ve SANSS toplam puanı arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu göstermiş. Ancak GSH ile BPRS toplam puanı, BPRS pozitif semptom alt ölçek puanı arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Zhang ve arkadaşları

(112) SOD aktivitesi ve PANSS pozitif alt ölçeği, PANSS negatif alt ölçeği ve PANSS toplam puanı arasında anlamlı pozitif korelasyon; CAT aktivitesi ve PANSS negatif alt ölçeği, PANSS genel psikopatoloji alt ölçeği arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu bulmuştur. GSH-PX ve MDA ile klinik psikopatoloji arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Gama ve arkadaşları (155) şizofreni hastalarında kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği ve TBARS arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu göstermiş ve BDNF yüksekliğinin oksidatif hasara karşı kompensatuar bir mekanizma olarak ortaya çıktığını ifade etmiştir. Aynı çalışmada BDNF düzeyi ve SOD aktivitesi, yaş, ilk atak yaşı, hastalık süresi, ortalama antipsikotik dozu arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Li ve arkadaşları (125) TAS ve PANSS negatif alt ölçek skorları arasında anlamlı olmaya meyilli ters korelasyon olduğu göstermiştir. Ranjekar ve arkadaşları (134) antioksidan enzim aktiviteleri, TBARS düzeyleri, yağ asitleri ve PANSS skorları arasında korelasyon olmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda paranoid şizofreni hastaları, paranoid olmayan şizofreni hastaları ile TAS, TOS, OSİ değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır. Vırit ve arkadaşları (120) bizim bulgumuza benzer şekilde paranoid olan ve olmayan hasta grubunda oksidatif stres değerleri açısından herhangi bir anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Gama ve arkadaşları (141) paranoid, dezorganize ve farklılaşmamış alt tiplerde TBARS açısından fark tespit etmemiştir. Pazvantoğlu ve arkadaşları (121) hastalık alt tiplerinde TPEROX açısından fark olmadığını, OSİ açısından karşılaştırıldığında rezidüel alt tipte OSİ değerinin paranoid alt tipten anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuştur. Herken ve arkadaşları (109) rezidüel alt tipte paranoid alt tipten anlamlı yüksek SOD aktivitesi, paranoid alt tip hariç diğer tüm şizofreni alt tiplerinde kontrollere göre belirgin olarak yüksek GSH-Px aktivitesi olduğunu göstermiştir. Üstündağ ve arkadaşları (123) TAS düzeyini paranoid alt tipte diğer alt tiplerden yüksek olarak bulmuştur. Zhang ve arkadaşları (112) SOD ve GSG-Px aktivitesini paranoid ve rezidüel alt tiplerde dezorganize alt tip ve kontrollerden anlamlı olarak düşük bulmuştur.

Çalışmamızda sigara içmeyen şizofreni hasta grubunda TOS ve OSİ değerleri, sigara içmeyen kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti. Yine sigara içmeyen semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastalarında, sigara içmeyen semptomatik remisyonda şizofreni hastalarına göre TOS ve OSİ düşük, TAS ise yüksekti fakat TAS yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Şizofreni hastalarını %40-90'ı sigara içmektedir ve değişik populasyonlarla karşılaştırıldığında büyük ölçüde yüksek miktardadır. Bu yüksek oran kültürler ve ülkelerde

devam etmektedir. Bu yaygın sigara içmeye neyi neden olduğu tam olarak anlaşılamamıştır, ama onlar antipsikotik tedavinin yan etkilerini azaltmak, negatif belirtileri yatıştırmak veya şizofreni ile ilişkili bilişsel kayıpları azaltmak için bunu denemektedirler (156, 157). Nikotin oksidatif stresi indükleyebildiği in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (158). Sigara içenlerin plazmasında artmış peroksidasyon ürünleri gösterilmiştir (159). Değişik çalışmalarda sigara içen şizofreni hastalarında artmış oksidatif stres ve düşük antioksidan parametreler gösterilmiştir (160). Üstündağ ve arkadaşları (123) şizofreni hastalarında sigara içenlerin TAS düzeyini sigara içmeyenlerden anlamlı olarak daha düşük bulmuş, sigara içen hastalardan 0-10 yıldır hasta olanlar ile 10 yıldan fazla süredir hastalığı olanlar arasında TAS seviyesi açısından fark tespit edilmemiştir.

Yukarıdaki verilere zıt olarak sigara kullanımının oksidatif metabolizmada olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır. 104'ü sigara içen, 26'sı sigara içmeyen 130 şizofreni hastası ile yapılan bir çalışmada PANSS skorları sigara içenlerde içmeyenlerden anlamlı düşük, daha çok sigara içenlerde negatif belirtiler anlamlı daha az olarak bulunmuş. CAT aktivitesi sigara içenlerde içmeyenlerden anlamlı olarak daha yüksek, yüksek SOD aktivitesi daha çok sigara içme ile korele olarak bulunmuş. MDA sigara içenlerde içmeyenlerden anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (161).

Reddy ve arkadaşları (127) antioksidan defans sistemindeki yetmezliğin şizofreninin erken dönemlerinde ve tedavi etkilerinden bağımsız olarak ortaya çıktığını göstermiş ve buna ek olarak düşük antioksidan seviyeleri olan hastalarda bu durumun sigara içme durumundan bağımsız olduğu göstermiştir. Yao ve arkadaşları (124) şizofreni hastalarında TAS düzeyini kontrollerden anlamlı olarak düşük bulmuş. Bu düşüklüğün yaş, antipsikotik tedavi, ilaçsız kalınan dönem veya relaps durumları ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

5.3. Şizofreni Hastalarında Oksidatif DNA Hasarının Bir Göstergesi Olan 8-OHdG

Çalışmamızda semptomatik remisyonda olmayan şizofreni hastalarında 8-OHdG düzeyini kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulduk. Semptomatik remisyonda olan hastalarda ise 8-OHdG düzeyi kontrollere göre anlamlı olarak farklı değildi. Bu veri şizofrenide hastalık belirtilerinin aktif olarak devam etmesinin, oksidatif DNA hasarının artışıyla biyolojik olarak karşılığını bulduğunu, bu nedenle hastalık belirtilerinin hızlı ve yeterli ölçüde düzeltilmesinin ne denli önemli olduğunu göstermektedir.

Vücudun diğer organları ile karşılaştırıldığında özellikle beyin serbest radikallerin (SR) hasarlayıcı etkilerinden daha kolayca etkilenir (162). Şizofreni hastalarında postmortem

olarak yapılan bir çalışma hipokampüste 8-OHdG düzeylerinin psikiyatrik hastalığı olmayan kontrollerden 10 kat yüksek olduğunu gösterilmiştir (163). Young ve arkadaşları (164) şizofreni ve kontrol grupları arasında endojen ve H₂O₂'nin indüklediği DNA hasarı seviyesinde anlamlı farklılık tespit etmemiş. Şizofreni hastalarında istatistiksel anlamlı olmayan yüksek hücresel DNA hasarı ve plazma protein karbonil seviyeleri bulmuştur. Psimades ve arkadaşları (165) şizofreni hastalarında kontrollere göre DNA hasarının farklı olmadığını göstermiştir. Şizofreni hastalarında dış etkilere karşı DNA hasarında hafifçe artmış duyarlılık ve DNA tamir kapasitesindeki az miktardaki azalmanın kontrollere göre istatistiksel anlamlı olmadığını ifade etmiştir.

Andrezza ve arkadaşları (166) İUB depresif, manik ve ötimik dönemdeki hastalarda yaptığı ve serum protein S100B, TBARS, SOD, GSH-Px ve CAT aktivitelerini incelediği çalışmada İUB hastalarında depresif ve manik dönemlerde beyin hasarının bir göstergesi olduğu düşünülen serum S100B düzeylerini yüksek olarak tespit ederken, ötimik hastalarda yüksek olmadığını göstermiştir. Andrezza ve arkadaşları (167) başka bir çalışmada İUB hastalarında kontrol grubuna göre artmış DNA hasarı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada hücresel DNA hasarı Commet assay (CA) yöntemi diye adlandırılan tek hücre elektroforez tekniği ile ölçülmüştür. DNA hasarı cinsiyet, kullanılan ilaçlarla farklılık göstermemiştir. Depresif ve manik atakların şiddeti DNA hasarı ile ilişkili bulunmuştur. Forlenza ve arkadaşları (168) major depresyon hastalarında 8-OHdG düzeyini kontrollere göre anlamlı yüksek bulmuştur. Bu çalışmada rekürren depresif atak geçiren hastalarda oksidatif DNA hasarı tek depresif atak geçirenlerden daha yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada alkol bağımlılarında 8-OHdG ve MDA düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada 8-OHdG ve MDA düzeyleri ile alkol yoksunluk şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bir haftalık detoksifikasyon sonrası MDA düzeyi anlamlı düşerken, 8-OHdG düzeyinde anlamlı düşüş olmamış ve kontrollerden anlamlı olarak yüksek olmaya devam etmiştir (169). Bir çalışmada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda 8-OHdG ve MDA düzeyleri kontrollerden anlamlı olarak düşük bulunmuş (170). Travma sonrası stres bozukluğu hastalarında yapılan bir çalışmada idrar 8-OHdG düzeyleri kontrollerden anlamlı farklı bulunmamıştır (171). Hayvan çalışmalarında oksidatif stresin beyin bazı bölgelerini farklı olarak etkilediği 8-OHdG düzeylerinin yine bazı beyin bölgelerinde değişiklik göstermesi ile gösterilmiştir. Orta beyin, kaudat, putamen ve hipokampüste yüksek 8-OHdG düzeyleri tespit edilmiş. Bununla birlikte serebellum, kortex, pons ve medullada düşük 8-OHdG düzeyleri bulunmuştur. Bazal DNA hasarındaki bu

bölgesel farklılıklar DNA'dan 8-OHdG'yi uzaklaştırmadaki bölgesel kapasite ile ters olarak korele olduğu ifade edilmiştir (173).

Çalışmamızda semptomatik remisyonda şizofreni hasta grubunda TOS ve 8-OHdG düzeyleri arasında zayıf orta derece pozitif korelasyon, OSİ ve 8-OHdG düzeyleri arasında ise orta derece pozitif korelasyon vardı. Bu verilerden yola çıkılarak şizofreni hastalarında oksidanların ve oksidatif stres indeksinin artışının oksidatif DNA hasarına neden olacak kadar ciddi etkilerinin olduğu ve oksidatif stresin belki de oksidatif DNA hasarı üzerinden şizofreni fizyopatolojisinde rol alabileceği sonucuna varılabilir.

5.4. Şizofrenide Antioksidan Tedaviler

Şizofreni hastalarında oksidan metabolizmadaki bozukluk ve özellikle antioksidanların yetersizliği hipotezi, antioksidan tedavileri ve oksidatif metabolizmadaki değişikliği düzeltmeyi hedefleyen tedavileri gündeme getirmiş. Yapılan çalışmalar ve bildirilen olgu sunumları omega 3 yağ asitleri, vitamin E, vitamin C ve NAC ekleme tedavileri üzerinde durmaktadır.

Psikiyatrik hastalıklarda NAC kullanımı ile ilgili artan veriler vardır. Bağımlılık, OKB, tikotilomani, bipolar bozukluk ve şizofreni hastalarında NAC kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır.

N-asetilsisteinin (NAC) glutatyon seviyelerini eski haline getirmek için kullanıldığı bilinmektedir. Glutatyon primer endojen antioksidandır, reaktif oksijen ve nitrojen radikallerini nötralize eder. Glutatyon hücredeki oksidatif dengeyi yönetmeden sorumludur. Glial hücreler nöronal hücrelerden ve destek nöronal glutatyon üretiminden çok yüksek glutatyon seviyesine sahiptir. NAC oksidanları direk olarak temizleyebilir, özellikle hidroksil radikalini, $\cdot\text{OH}$ ve hipokloriti redükte eder. Oral olarak alınan glutatyon karaciğer ve barsaklarda hızlıca hidrolize uğradığından glutatyon seviyelerini yeterince düzeltemez. Fakat oral olarak alınan NAC plazma sistein seviyelerini ve sonucunda plazma glutatyon seviyelerini artırır. Hayvan modellerinde NAC'ın kan beyin bariyerini başarılı bir biçimde geçerek beyin glutatyon seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. NAC'ın antiinflamatuvar özelliği de olduğu bilinmektedir ve bu şekilde oksidatif yollarda rol alarak psikiyatrik hastalıklarda yararlı etkileri olabileceği ifade edilmektedir (173).

Şizofrenide tedavisinde NAC'ın muhtemel yararlı etkilerinin hastalıkta yer alan birçok nörotransmitter yolunun etkileşimi ile sonuçlanan oksidatif ve inflamatuvar sistemlerin etkileşimini içeren oksidatif stres ve glutamaterjik disfonksiyonu hedef almasıyla olabileceği

ifade edilmektedir (173). NAC'ın tüm sayılan bu olası etki mekanizmaları yanında oksidatif DNA hasarını tedavi etkisi olabileceği akla gelmekte ve bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada şizofreni hastalarında NAC ekleme tedavisi olarak verilmiş. Negatif ve pozitif semptom ölçeklerinde iyileşme saptanmış. Bunun yanında genel işlevsellik, anormal hareketler, özellikle akatizide iyileşme olduğu gözlemlenmiş. Dirençli hastalarında da olduğu, hastaların %60'dan fazlasının klozapin kullandığı ve ortalama 12 yıllık bir hastalık öyküsü olan bu hasta grubunda bile tedaviye NAC eklenmesinin faydaları dikkate değerdir (174).

Bir olgu sunumunda tedaviye dirençli şizofreni hastasında 600 mg/gün NAC ile hastalık belirtilerinde anlamlı iyileşme olduğu gözlemlenmiştir (174).

Mahadik ve arkadaşları (175) diyetle omega 3 yağ asidi eklediğinde şizofreni semptomlarında iyileşme olduğunu göstermiştir.

Şizofreni hastalarında omega 3 yağ asidi, vitamin E ve vitamin C kombinasyonunun BPRS ve PANSS puanlarında anlamlı düşmeye ve semptomlarda anlamlı düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (176).

Bahsedilen bu ekleme tedavileri şizofreni tedavisi algoritmalarında henüz yer almamış olmakla birlikte, bu tedavilerden fayda gören şizofreni hastalarının olması şizofreni etyopatogenezinde oksidatif metabolizmadaki bozukluğun yerinin tedavi hedeflerini de değiştirecek ve geliştirecek şekilde önemli olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1. Şizofrenide TOS yüksektir.
2. Semptomatik remisyonda şizofrenide TOS ve OSİ yüksek, TAS düşüktür.
3. Semptomatik remisyonda olmayan şizofrenide TOS ve oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olan 8-OHdG yüksektir.
4. Semptomatik remisyonda şizofrenide semptomatik remisyonda olmayan şizofreniye göre TOS ve OSİ yüksek, TAS ise düşüktür.
5. Paranoid olan ve olmayan şizofrenide TAS, TOS, OSİ değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır.
6. Semptomatik remisyonda şizofrenide TAS ve hastalık başlangıç yaşı arasında zayıf orta derece pozitif korelasyon vardır.
7. Semptomatik remisyonda şizofrenide TOS ve 8-OHdG düzeyleri arasında zayıf orta derece pozitif korelasyon vardır.
8. Semptomatik remisyonda şizofrenide OSİ ve 8-OHdG düzeyleri arasında orta derece pozitif korelasyon vardır.
9. Semptomatik remisyonda olmayan şizofrenide TAS, TOS, OSİ, 8-OHdG düzeyleri ve KGI, hastalık süresi (yıl), hastalık başlangıç yaşı, PANSS pozitif, PANSS negatif, PANSS genel ve PANSS toplan ölçek skorları arasında anlamlı herhangi bir korelasyon yoktur.
10. Şizofrenide TAS, TOS, OSİ sigara içme durumu ve kullanılan ilaçlardan bağımsız olarak değişiklik göstermektedir.
11. Oksidatif metabolizmanın ve oksidatif DNA hasarı düzeyinin şizofrenide klinik durumlar ile nasıl değişiklik gösterdiğini daha iyi anlayabilmek için hastalarının aktif hastalık dönemindeki ve remisyona girdikten sonraki oksidatif parametrelerinin karşılaştırılmasını hedefleyen klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Buchanan RW, Carpenter WT. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Sadock BJ, Sadock VA (eds). Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Volum II, (8th ed) (çev. ed. H Aydın, A Bozkurt). Günes Kitabevi, Ankara, 2007;1329-1512.
2. Conley RR, DL. K: Pharmacologic treatment of schizophrenia (3th ed). New York, Professional Communications Inc, 2007; 13-14.
3. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı (2. baskı), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2007; 184-204.
4. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. Science. 1992; 257(5074):1220-1224.
5. Bitanihirwe BK, Woo TU. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. Neurosci Biobehav Rev. 2011; 35(3):878-893.
6. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. Curr Neuropharmacol. 2011; 9(2):301-312.
7. Sharpe MA, Robb SJ, Clark JB. Nitric oxide and Fenton/Haber-Weiss chemistry: nitric oxide is a potent antioxidant at physiological concentrations. J Neurochem. 2003; 87(2):386-394.
8. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2009; 7(2):61.
9. Prabhulkar S, Li CZ. Assessment of oxidative DNA damage and repair at single cellular level via real-time monitoring of 8-OHdG biomarker. Biosens Bioelectron. 2010; 26(4):1743-1749.
10. Helbock HJ, Beckman KB, Ames BN. 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage. Methods in enzymology. 1999; 300:156-166.
11. Hu CW, Chao MR, Sie CH. Urinary analysis of 8-oxo-7,8-dihydroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine by isotope-dilution LC-MS/MS with automated solid-phase extraction: Study of 8-oxo-7,8-dihydroguanine stability. Free Radic Biol Med. 2010; 48(1):89-97.
12. Erdal I. Güncel Şizofreni. (1. baskı). Ankara, Format Matbaacılık. 2006; 18-60.
13. Çetin M, Ceylan ME. Şizofrenin tarihçesi. Ceylan E, Çetin M (editörler). Araştırma Ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-I Kitabında (4. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri. 2009; 83-86.
14. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, (10.Basım) Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 217-219.

15. Binnay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye’de Psikoz Epidemiyolojisi: Yaygınlık Tahminleri ve Başvuru Oranları Üzerine Sistemik Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2011; 22(1):40-52.
16. Jablensky A. The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997; 28(2-3):111-125.
17. Saha S, Chant DC, Welham JL, McGrath JJ. The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 114(1):36-39.
18. Fuller Torrey E, Yolken RH. Familial and genetic mechanisms in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000; 31(2-3):113-117.
19. Dölek B, Herken H. Şizofreni ve Bipolar Bozukluğun Genetiği; Örtüşen ve Ayrılan Noktalar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2008; 18((Suppl. 1)):7-20.
20. Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1967; 58(1):199-205.
21. Ateş İ, Abay E. Şizofreninin Genetiği. *Klinik Psikiyatri*. 2001; 4:53-59
22. Gottesman II. *Schizophrenia genesis: The origins of madness*: WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co; 1991.
23. Tsuang M: Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry*. 2000; 47(3):210-220.
24. Geddes JR et al. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999; 25(3):413-423.
25. Ellman LM, Huttunen M, Lonnqvist J, Cannon TD. The effects of genetic liability for schizophrenia and maternal smoking during pregnancy on obstetric complications. *Schizophr Res*. 2007; 93(1-3):229-236.
26. Brown AS, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Bao Y, Kern D, McKeague IW. Association of maternal genital and reproductive infections with verbal memory and motor deficits in adult schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011; 188(2):179-186.
27. Grech A, Takei N, Murray RM. Maternal exposure to influenza and paranoid schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997; 26(2-3):121-125.
28. Boksa P, Luheshi GN. On the use of animal modeling to study maternal infection during pregnancy and prenatal cytokine exposure as risk factors for schizophrenia. *Clin Neurosci Res*. 2003; 3(4-5):339-346.
29. Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res*. 2004, 48(1):1-11.
30. Aygün E. Şizofreni Etiyolojisi. *Türkiye Klinikleri*. 2005; 1 (12):6-14.

31. Bebbington P, Wilkins S, Jones P, Foerster A, Murray R, Toone B, Lewis S. Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry*. 1993; 162:72-79.
32. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011; 93(1):23-58.
33. Cantor-Graae E, Pedersen CB, McNeil TF, Mortensen PB. Migration as a risk factor for schizophrenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Psychiatry*. 2003; 182:117-122.
34. Baskak B BC, Saka MC. Şizofreni Etiyolojisinde Psiko-Sosyal Etmenlerin Rolü: Antipsikiyatriden Gen Çevre Etkileşimine. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2009; 46 Özel Sayı:1-9.
35. Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(11):1039-1046.
36. Allin M, Murray R. Schizophrenia: a neurodevelopmental or neurodegenerative disorder? *Curr Opin Psychiatr*. 2002; 15(1):9-15.
37. Arıcioglu F. Şizofreni Norobiyolojisinde Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics*. 2010; 3(2)::1-11.
38. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991; 148(11):1474-1486.
39. Ebert MH, Loosen PT, B. N. *Psikiyatri Tanı ve Tedavi Kitabı*. Ankara. 2003; 260-277
40. Kang K, Huang XF, Wang Q, Deng C. Decreased density of serotonin 2A receptors in the superior temporal gyrus in schizophrenia--a postmortem study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33(5):867-871.
41. Dean B, Crossland N, Boer S, Scarr E. Evidence for altered post-receptor modulation of the serotonin 2a receptor in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008; 104(1-3):185-197.
42. Balım EÖ. Erken Başlangıçlı Şizofreni. *Klinik Psikiyatri*. 2001; 4:60-70.
43. Fis NP, Berkem M. Development of neurotransmitter systems and their reflections on psychopathology. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2009; 19(3):312-321.
44. Işık E, Taner E, Işık U. *Güncel Klinik Psikiyatri*. 2. baskı Ankara. 2008; 81-115
45. Balcıoğlu İ, Kökrek Z. Endokrinoloji, immünoloji ve Şizofreni. *Düşünen Adam*. 1997;10 (1)::42-48.
46. Üçok A. Şizofrenide Beyin Görüntüleme Yöntemleri. *Şizofreni Dizisi*. 1999; 3:86-93.

47. Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Degreef G, Ashtari M, Alvir JM, Snyder PJ, Lieberman JA. Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(10):1437-1447.
48. Buchsbaum MS, Someya T, Teng CY, Abel L, Chin S, Najafi A, Haier RJ, Wu J, Bunney WE, Jr. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996; 153(2):191-199.
49. Stanley JA et al. Membrane phospholipid metabolism abnormalities in left prefrontal cortex in drug-naive chronic schizophrenics via 31 P NMR spectroscopy. In: 10th annual meeting of society of magnetic resonance in medicine. San Francisco, CA. 1991.
50. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, Allen M. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48(6):563-568.
51. Kırpınar İ. Şizofrenide Prodromal Belirtiler. *Şizofreni Dizisi*. 1998; 2:41-45.
52. Hafner H. Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28:17-54.
53. Dereboy İF. Şizofreniye İlişkin Psikanalitik Yaklaşımlar. *Şizofreni Dizisi*. 200; 1: 11-19.
54. Amerikan Psikiyatri Birliği: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği,. Washington DC,; Hekimler Yayın Birliği, Ankara 2007; 2000.
55. Katschnig H. Schizophrenia and quality of life. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000; (407):33-37.
56. Üçok A. Şizofreninin Erken Döneminde Klinik Özellikler ve Tedavi İlkeleri. *Klinik Psikiyatri*. 2008;11(Ek 1):3-8
57. İpekçi S, Birsöz S. Şizofrenide Farmakolojik Tedavi. *Psikiyatri Dünyası*. 1999; 3: 91-95.
58. Yağcıoğlu AEA. Şizofreni Tedavisi ve Antipsikotik İlaçlar. *Türkiye Klinikleri*. 2005; 1 (12):49-57.
59. Kane JM. The current status of neuroleptic therapy. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50(9):322-328.
60. Çetin M. Şizofreni Tedavisinde Geline Nökte: Tipik Ve Yeni Antipsikotikler Ne Kadar Başarılılar? . *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Dergisi*. 2010; 3 (2): 45-53

61. Tomruk NB, Oral T. Elektrokonvulsif tedavinin klinik kullanımı: Bir gözden geçirme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2007; 8:302-309.
62. National Institute of Mental Health. NIMH Consensus Statement on Electroconvulsive Therapy. 1985; 5:1-23.
63. Üçok A, Cakır S. Electroconvulsive therapy in first-episode schizophrenia. *J ECT*. 2006; 22(1):38-42.
64. Weiner RD. The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association: Amer Psychiatric Pub Inc; 2001.
65. Doğan O. Şizofrenik bozukluklarda psikososyal yaklaşımlar. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2002; 3:240-248.
66. Heinssen RK, Liberman RP, Kopelowicz A. Psychosocial skills training for schizophrenia: lessons from the laboratory. *Schizophr Bull*. 2000; 26(1):21-46.
67. Bustillo J KS, Lauriello J. Schizophrenia: psychosocial treatment. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2000; 1210- 1217.
68. Yıldız M. Şizofrenide Psikososyal Tedaviler. *Türkiye Klinikleri*. 2005; 1(12).
69. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(3):441-449.
70. Birsöz S, Işık E, Yargıç İ, Savaş H, Işıklı H. Şizofrenide remisyon: Hayal mi, hedef mi? *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2006; 16(2):128-132.
71. Herrman HE, Baldwin JA, Christie D. A record-linkage study of mortality and general hospital discharge in patients diagnosed as schizophrenic. *Psychol Med*. 1983; 13(3):581-593.
72. Fenton WS, McGlashan TH. Natural history of schizophrenia subtypes. I. Longitudinal study of paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48(11):969-977.
73. Selek S. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. *Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi*. 2007; 20-51
74. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006; 160(1):1-40.
75. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 899:136-147.

76. 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(5):995-1005.
77. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156(2 Pt 1):341-357.
78. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A, Motchnik PA, Packer L, Halliwell B. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem J*. 1992; 286 (Pt 2):607-611.
79. Ball SS, Weindruch R, Walford RL. Antioxidants and the immune response. Johnson iE Jr, Walford R, Harman D, Miquel i, eds *Free radicals, aging, and degenerative diseases* New York: Alan R Liss Inc. 1986; 427-456.
80. Braughler JM, Chase RL, Pregenzer JF. Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *Biochim Biophys Acta*. 1987; 921(3):457-464.
81. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem*. 1992; 38(1):66-70.
82. Barzilai A, Yamamoto K. DNA damage responses to oxidative stress. *DNA Repair*. (Amst) 2004; 3(8-9):1109-1115.
83. Foray N, Marot D, Gabriel A, Randrianarison V, Carr AM, Perricaudet M, Ashworth A, Jeggo P. A subset of ATM- and ATR-dependent phosphorylation events requires the BRCA1 protein. *EMBO J*. 2003; 22(11):2860-2871.
84. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement1, 2. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002; 32(11):1102-1115.
85. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage: Mechanisms, repair and disease. *Cancer Lett*. 2012; Article in press.
86. Prestwich EG, Roy MD, Rego J, Kelley SO. Oxidative DNA strand scission induced by peptides. *Chem Biol*. 2005; 12(6):695-701.
87. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett*. 1991; 281(1-2):9-19.
88. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2009; 27(2):120-139.

89. Kasai H, Hayami H, Yamaizumi Z, Saito H, Nishimura S. Detection and identification of mutagens and carcinogens as their adducts with guanosine derivatives. *Nucleic Acids Res.* 1984; 12(4):2127-2136.
90. Halliwell B. Can oxidative DNA damage be used as a biomarker of cancer risk in humans? Problems, resolutions and preliminary results from nutritional supplementation studies. *Free Radic Res.* 1998; 29(6):469-486.
91. Kasai H, Iwamoto-Tanaka N, Miyamoto T, Kawanami K, Kawanami S, Kido R, Ikeda M. Life style and urinary 8-hydroxydeoxyguanosine, a marker of oxidative dna damage: effects of exercise, working conditions, meat intake, body mass index, and smoking. *Jpn J Cancer Res.* 2001; 92(1):9-15.
92. Sayre LM, Smith MA, Perry G. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Curr Med Chem.* 2001; 8(7):721-738.
93. Shigenaga MK, Gimeno CJ, Ames BN. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(24):9697-9701.
94. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35(3):676-692.
95. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, Yatham LN. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2008; 111(2-3):135-144.
96. Machado-Vieira R et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett.* 2007; 421(1):33-36.
97. Herken H, Tiftik AM, Kaya N, Hal S, Dağlar C, Gederet Y. Bilişsel Değişiklikler ile Serbest Radikal ve Oksidatif Savunma Mekanizmaları Arasındaki İlişki. *Düşünen Adam;* 1999; 12 (4): 16-22.
98. Selek S, Bulut M, Ocak AR, Kalenderoglu A, Savas HA. Evaluation of total oxidative status in adult attention deficit hyperactivity disorder and its diagnostic implications. *J Psychiatr Res.* 2012; 46(4):451-455.
99. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology.* 2006; 13(3):171-181.
100. <http://tuikapp.tuik.gov.tr/adnksdagitapp/adnks.zul>. 2011 yılı Türkiye İstatistik Kurumu adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçları. Erişim tarihi 06.02.2012.

101. Guy W. Clinical global impression. In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD 1976;218-221. 1976.
102. Kay SR, Flszbein A, Opfer LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1987; 13(2):261.
103. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*. 1999; 14(44):23-32.
104. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004; 37(2):112-119.
105. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005; 38(12):1103-1111.
106. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *International journal of cardiology*. 2005; 100(1):61-64.
107. Güneş M. Şizofreni Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi. Şanlıurfa: Harran Üniversitesi*. 2009; 47-58.
108. Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L, Kerkeni A. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(1):155-159.
109. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O. 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*. 2001; 6(1):66-73.
110. Mahadik SP, Mukherjee S, Scheffer R, Correnti EE, Mahadik JS. Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry*. 1998; 43(9):674-679.
111. McCreadie RG, MacDonald E, Wiles D, Campbell G, Paterson JR. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XIV: Plasma lipid peroxide and serum vitamin E levels in patients with and without tardive dyskinesia, and in normal subjects. *Br J Psychiatry*. 1995; 167(5):610-617.
112. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Zhou DF. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 2006; 81(2-3):291-300.
113. Grignon S, Chianetta JM. Assessment of malondialdehyde levels in schizophrenia: a meta-analysis and some methodological considerations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(2):365-369.
114. Zhang M, Zhao Z, He L, Wan C. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*. 2010; 53(1):112-124.

115. Treasaden IH, Puri BK. Cerebral spectroscopic and oxidative stress studies in patients with schizophrenia who have dangerously violently offended. *BMC Psychiatry*. 2008; 8 Suppl 1:S7.
116. Sarandol A, Kirli S, Akkaya C, Altin A, Demirci M, Sarandol E. Oxidative-antioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(6):1164-1169.
117. Bülbül F. Şizoaffektif bozuklukta oksidatif metabolizmanın karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Gaziantep Üniversitesi. 2008; 32-44.
118. Yumru M. İki Uçlu Bozuklukta Total Oksidan ve Antioksidan Düzeyleri. Uzmanlık tezi. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi. 2007; 45-58.
119. Kalenderoglu A. Psikotik Özellikli Mani ve Psikotik Özellikli Olmayan Maninin Oksidatif Stres Açısından Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi. 2008; 44-53.
120. Virit O, Altindag A, Yumru M, Dalkilic A, Savas HA, Selek S, Erel O, Herken H. A defect in the antioxidant defense system in schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2009; 60(2):87-93.
121. Pazvantoglu O, Selek S, Okay IT, Sengul C, Karabekiroglu K, Dilbaz N, Erel O. Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 63(5):693-700.
122. Martins MR, Petronilho FC, Gomes KM, Dal-Pizzol F, Streck EL, Quevedo J. Antipsychotic-induced oxidative stress in rat brain. *Neurotox Res* 2008, 13(1):63-69.
123. Ustundag B, Atmaca M, Kirtas O, Selek S, Metin K, Tezcan E. Total antioxidant response in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 60(4):458-464.
124. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998; 32(1):1-8.
125. Li XF, Zheng YL, Xiu MH, Chen da C, Kosten TR, Zhang XY. Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(4):1064-1067.
126. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2008; 50(1):16-20.
127. Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003; 62(3):205-212.
128. Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP. Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(11):1512-1515.

129. Matsuzawa D et al. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS One* 2008; 3(4):e1944.
130. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct.* 2002; 20(2):171-175.
131. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Cereser KM, Gomes FA, Belmonte-de-Abreu PS, Berk M, Kapczinski F. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32(7):1677-1681.
132. Zhang XY et al. Superoxide dismutase and cytokines in chronic patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl).* 2009; 204(1):177-184.
133. Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25(3):463-493.
134. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, Wagh UV, Debsikdar VB, Mahadik SP. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res.* 2003; 121(2):109-122.
135. Uma Devi P, Devipriya D, Murugan S, Selvi S, Suja S, Chinnaswamy P. Evaluation of plazam total antioxidant response and total peroxides in different symptoms Of schizophrenia patients. *International Journal fo Biological Chemistry.* 2008; 2(1):26-34.
136. Savas HA, Gergerlioglu HS, Gurel A, Selek S, Savas E, Koçoglu E, Ozen ME, Herken H, Akyol O. İkiuçlu Bozukluk Hastalarında Ötimik Evrede Artmış Ksantin Oksidaz ve Malondialdehid Düzeyleri. *Klinik Psikiyatri.* 2005; 8:180-185.
137. Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 33(6):1070-1074.
138. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, Selek S, Tutkun H, Zoroglu SS, Akyol O. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry.* 2006; 7(1):51-55.
139. Selek S, Altindag A, Saracoglu G, Celik H, Aksoy N. Prolidase activity and its diagnostic performance in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2011; 129(1-3):84-86.
140. Galecki P, Szemraj J, Bienkiewicz M, Florkowski A, Galecka E. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Pharmacol Rep.* 2009; 61(3):436-447.

141. Gama CS, Salvador M, Andreazza AC, Lobato MI, Berk M, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu PS: Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males. *Neurosci Lett.* 200; 433(3):270-273.
142. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *J Affect Disord.* 2008; 107(1-3):89-94.
143. Singh OP, Chakraborty I, Dasgupta A, Datta S. A comparative study of oxidative stress and interrelationship of important antioxidants in haloperidol and olanzapine treated patients suffering from schizophrenia. *Indian J Psychiatry.* 2008; 50(3):171-176.
144. Kropp S, Kern V, Lange K, Degner D, Hajak G, Kornhuber J, Ruther E, Emrich HM, Schneider U, Bleich S. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005; 17(2):227-231.
145. Parikh V, Khan MM, Mahadik SP. Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *J Psychiatr Res.* 2003; 37(1):43-51.
146. 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. *J Psychiatr Res.* 2007; 41(5):372-386.
147. Evans DR, Parikh VV, Khan MM, Coussons C, Buckley PF, Mahadik SP. Red blood cell membrane essential fatty acid metabolism in early psychotic patients following antipsychotic drug treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003; 69(6):393-399.
148. Wei Z, Bai O, Richardson JS, Mousseau DD, Li XM. Olanzapine protects PC12 cells from oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *J Neurosci Res.* 2003; 73(3):364-368.
149. Kurt E, Emül HM, Oral ET. Atipik Antipsikotikler Antioksidan Sitemi Güçlendiriyor mu? *Düşünen Adam.* 2008; 21:38-44.
150. Qing H, Xu H, Wei Z, Gibson K, Li XM. The ability of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol to protect PC12 cells against MPP+-induced apoptosis. *Eur J Neurosci.* 2003; 17(8):1563-1570.
151. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. The effect of risperidone treatment on superoxide dismutase in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2003; 23(2):128-131.
152. Dakhale G, Khanzode S, Saoji A, Khobragade L, Turankar A. Oxidative damage and schizophrenia: the potential benefit by atypical antipsychotics. *Neuropsychobiology.* 2004; 49(4):205-209.

153. Ciobica A, Padurariu M, Dobrin I, Stefanescu C, Dobrin R. Oxidative stress in schizophrenia - focusing on the main markers. *Psychiatr Danub*. 2011; 23(3):237-245.
154. Gama CS, Salvador M, Andreazza AC, Kapczinski F, Silva Belmonte-de-Abreu P. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30(3):512-515.
155. Gama CS, Berk M, Andreazza AC, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu P. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor and thiobarbituric acid reactive substances in chronically medicated schizophrenic patients: a positive correlation. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008; 30(4):337-340.
156. Adler LE et al. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull*. 1998; 24(2):189-202.
157. Kumari V, Postma P. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005; 29(6):1021-1034.
158. Solak ZA, Kabaroglu C, Cok G, Parıldar Z, Bayındır Ü, Özmen D, Bayındır O. Effect of different levels of cigarette smoking on lipid peroxidation, glutathione enzymes and paraoxonase 1 activity in healthy people. *Clinical and experimental medicine*. 2005; 5(3):99-105.
159. Kharb S, Singh GP. Effect of smoking on lipid profile, lipid peroxidation and antioxidant status in normal subjects and in patients during and after acute myocardial infarction. *Clinica chimica acta*. 2000; 302(1-2):213-219.
160. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann N Y Acad Sci*. 1993; 686:12-27; discussion 27-18.
161. Zhang XY, Tan YL, Zhou DF, Haile CN, Wu GY, Cao LY, Kosten TA, Kosten TR. Nicotine dependence, symptoms and oxidative stress in male patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32(9):2020-2024.
162. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem*. 1998; 44(6 Pt 1):1309-1315.
163. Nishioka N, Arnold SE. Evidence for oxidative DNA damage in the hippocampus of elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004; 12(2):167-175.
164. Young J, McKinney SB, Ross BM, Wahle KW, Boyle SP. Biomarkers of oxidative stress in schizophrenic and control subjects. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007; 76(2):73-85.
165. Psimadas D, Messini-Nikolaki N, Zafiropoulou M, Fortos A, Tsilimigaki S, Piperakis SM. DNA damage and repair efficiency in lymphocytes from schizophrenic patients. *Cancer Lett*. 2004; 204(5):33-40.

166. Andreatza AC et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J Psychiatr Res.* 2007; 41(5):523-529.
167. Andreatza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, Goncalves CA, Kapczinski F. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2007; 153(5):27-32.
168. Forlenza MJ, Miller GE. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression. *Psychosom Med.* 2006; 68(5):1-7.
169. Chen CH, Pan CH, Chen CC, Huang MC. Increased oxidative DNA damage in patients with alcohol dependence and its correlation with alcohol withdrawal severity. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35(6):338-344.
170. Oztop D, Altun H, Baskol G, Ozsoy S. Oxidative stress in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Biochem.* 2012; Article in press.
171. Cepnija M, Derek L, Unic A, Blazev M, Fistic M, Kozaric-Kovacic D, Franic M, Romic Z. Oxidative stress markers in patients with post-traumatic stress disorder. *Coll Antropol.* 2011; 35(5):1155-1160.
172. Cardozo-Pelaez F, Brooks PJ, Stedeford T, Song S, Sanchez-Ramos J. DNA damage, repair, and antioxidant systems in brain regions: a correlative study. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28(5):779-785.
173. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *Journal of psychiatry & neuroscience JPN.* 2011;36(2):78.
174. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biological Psychiatry.* 2008;64(5):361-8.
175. Bulut M, Savas HA, Altindag A, Virit O, Dalkilic A. Beneficial effects of N-acetylcysteine in treatment resistant schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(4 Pt 2):626-8.
176. Mahadik SP, Pillai A, Joshi S, Foster A. 2006. Prevention of oxidative stress-mediated neuropathology and improved clinical outcome by adjunctive use of a combination of antioxidants and omega-3 fatty acids in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry.* 2006 Apr;18(2):119-31.
177. Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of ω -3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophrenia research.* 2003;62(3):195-204.

8. EKLER

Ek-1: Sosyodemografik Veri Toplama Formu

Dosya Numarası: _____ Dr _____ Tarih: _____
 Adı Soyadı: _____
 Doğum tarihi: _____
 Adres ve Tel: _____

Medeni durum: (1) Bekar (2) Evli (3) Dul (4) Boşanmış

Hastalık başlangıç yaşı: _____

Eğitim Durumu:

(0) okuma yazma yok (1) okur-yazar (2) ilkokul (3) ortaokul (4) lise (5) üniversite
 (6) yüksekokul

Hastanede yatış öyküsü var mı?

EKT uygulanmış mı ?

Yaşam şekli:

(1) yalnız yaşıyor (2) anne-baba ile (3) eş ve çocuklarla birlikte (4) diğer bir yakınlarıyla
 birlikte (5) başkalarıyla birlikte (6) Bakımevi (7) diğer..

Çalışma durumu:

(1)Öğrenci (2)Çalışıyor (3)İşsiz (4) Emekli (5) Malülen Emekli

Askerlik Durumu:

Askerlik yaptı mı? (1=evet, 2=hayır)

Hastanın askerlikten ne şekilde ayrıldığı:

(0) bilgi yok (1) normal (2) tıbbi gerekçelerle (3) olumsuz şekilde (4) diğer

Sigara (adet/gün): _____

Hastalık türü: (1) paranoid (2) dezorganize (3) katatonik (4) rezidüel (5) farklılaşmamış

Şuan kullanmakta olduğu tedavi: _____

Boy: _____

Ağırlık: _____

VKI: _____

Soygeçmiş: _____

Ek-2: Klinik Global İzlenim Ölçeği**KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (KGI)****HASTALIK ŞİDDETİ**

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil
2. Hastalık sınırında
3. Hafif düzeyde hasta
4. Orta düzeyde hasta
5. Belirgin düzeyde hasta
6. Ağır hasta
7. Çok ağır hasta

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi
2. Oldukça düzeldi
3. Biraz düzeldi
4. Hiç değişiklik yok
5. Biraz kötüleşti
6. Oldukça kötüleşti
7. Çok kötüleşti

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor

Ek-3: Pozitif ve Negatif Belirtiler Ölçeği (PANSS)

1: Yok 2: Çok Hafif 3: Hafif 4: Orta 5: Orta/Ağır 6: Ağır 7: Çok ağır

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ								GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ							
P1. Sanrılar	1	2	3	4	5	6	7	G1. Bedensel kaygı	1	2	3	4	5	6	7
P2. Düşünce dağınıklığı	1	2	3	4	5	6	7	G2: Anksiyete	1	2	3	4	5	6	7
P3. Varsanılar	1	2	3	4	5	6	7	G3. Suçluluk duyguları	1	2	3	4	5	6	7
								G4. Gerginlik	1	2	3	4	5	6	7
P4. Taşkınlık	1	2	3	4	5	6	7	G5. Manyerizm ve vücut durumu	1	2	3	4	5	6	7
P5. Büyüklük duyguları	1	2	3	4	5	6	7	G6. Depresyon	1	2	3	4	5	6	7
P6. Şüphelilik/kötülük görme	1	2	3	4	5	6	7	G7. Motor yavaşlama	1	2	3	4	5	6	7
P7. Düşmanca tutum	1	2	3	4	5	6	7	G8. İşbirliği kuramama	1	2	3	4	5	6	7
								G9. Olağan dışı düşünce içeriği	1	2	3	4	5	6	7
NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ								G10. Yönelim bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
N1. Duygudanımda küntlük	1	2	3	4	5	6	7	G11. Dikkat azalması	1	2	3	4	5	6	7
N2. Duygusal içeçekilme	1	2	3	4	5	6	7	G12. Yargılama ve içgörü eksikliği	1	2	3	4	5	6	7
N3. İlişki kurmada güçlük	1	2	3	4	5	6	7	G13. İdare bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
N4. Pasif/kayıtsız biçimde kendini toplumda çekme	1	2	3	4	5	6	7	G14. Dürtü kontrolsüzlüğü	1	2	3	4	5	6	7
N5. Soyut düşünme güçlüğü	1	2	3	4	5	6	7	G15. Zihinsel aşırı uğraşı	1	2	3	4	5	6	7
N6. Konuşmanın kendiliğinden ve akıcı olmasının kaybı	1	2	3	4	5	6	7	G16. Aktif biçimde sosyal kaçınma	1	2	3	4	5	6	7
N7. Stereotipik düşünme	1	2	3	4	5	6	7								

PUANLAMA:**Pozitif belirtiler:****Negatif belirtiler:****Genel psikopatoloji:****Toplam:**

Ek-4: ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Şizofreni hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “Şizofreni hastalarında oksidatif stresin DNA hasarı üzerine olan etkisinin araştırılması”dır.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Oksidatif metabolizmanın şizofreni hastalarında bozuk olduğu, bununla beraber yine şizofreni hastalarında DNA metilasyonu ile bazı genlerin işlevlerinde bozukluk olduğu bilinmesine rağmen oksidatif stres ile DNA hasarı ve DNA metilasyonu arasındaki olası korelasyonun gösterildiği bir çalışma yaptığımız literatür taramalarına göre tespit edilememiştir. Biz araştırmamızda şizofreni hastalarında oksidatif stres düzeyleri ile DNA hasarı ve DNA metilasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Ü. Sertan Çöpoğlu veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca DNA hasar düzeyi ve DNA metilasyon düzeyine bakılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında, onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve araştırmadan ayrılabilirsiniz

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Ü. Sertan Çöpoğlu tarafından Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniklerinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ü. Sertan Çöpoğlu'nu 3606060-76366 no'lu (iş) veya 0530 344 13 65 no'lu cep telefonlardan ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/Kliniği adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm ağıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza