

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ ALTTİPLERİNDE SERUM NİTRİK OKSİD DÜZEYLERİ VE
KLİNİK DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem KIRTAŞ

İÇİNDEKİLER

| | <i>Sayfa</i> |
|--|--------------|
| I. ÖZET | 1 |
| II. ABSTRACT | 2 |
| III. GİRİŞ | 3 |
| A. ŞİZOFRENİ | 3 |
| A.1. TANIM..... | 3 |
| A.2. TARİHÇE | 4 |
| A.3. EPİDEMİYOLOJİ | 6 |
| A.3.a. Sıklık | 6 |
| A.3.b. Başlangıç Yaşı..... | 6 |
| A.3.c. Cinsiyet..... | 7 |
| A.3.d. Medeni Durum ve Doğurganlık | 7 |
| A.3.e. Sosyoekonomik Düzey | 8 |
| A.3.f. Irk..... | 9 |
| A.3.g. Doğum Mevsimi | 9 |
| A.3.h. Göç | 9 |
| A.4. ETİYOLOJİ | 10 |
| A.4.a. Psikanalitik Görüş | 10 |
| A.4.b. Bilişsel Görüş..... | 11 |
| A.4.c. Psikososyal Faktörler | 11 |
| A.4.d. Genetik Faktörler | 11 |
| A.4.e. Beyin Görüntüleme Çalışmaları..... | 12 |
| A.4.f. Biyokimyasal Araştırmalar | 12 |
| A.5. KİŞİLİK ÖZELLİKLERİ | 15 |
| A.6. KLİNİK GÖRÜNÜM | 15 |
| A.6.a. Belirti ve Bulgular | 15 |
| A.6.b. Tanı Ölçütleri ve Sınıflandırma | 21 |

| | |
|--|----|
| A.7. KLİNİK SEYİR | 23 |
| A.8. EŞLİK EDEN ÖZELLİKLER VE BOZUKLUKLAR..... | 24 |
| A.9. AYIRICI TANI..... | 25 |
| B. NİTRİK OKSİD | 26 |
| B.1. YAPISI ve ÖZELLİKLERİ | 26 |
| B.2. TARİHSEL GELİŞİMİ..... | 26 |
| B.3. BİYOSENTEZİ..... | 26 |
| B.4. MOLEKÜLER HEDEFLERİ..... | 29 |
| B.5. BİYOLOJİK ETKİLERİ..... | 29 |
| B.6. METABOLİZMASI..... | 30 |
| B.7. NİTRİK OKSİD ve SSS | 30 |
| B.7.a. SSS'deki Sentezi ve Dağılımı | 30 |
| B.7.b. Nitrik Oksid ve NMDA Reseptörleri..... | 32 |
| B.7.c. SSS'deki Etkileri..... | 32 |
| B.8. NO ve DİĞER SİSTEMLER..... | 34 |
| IV. GEREÇ ve YÖNTEM | 36 |
| A. Hasta Grupları..... | 36 |
| B. Çalışmada Kullanılan Araçlar..... | 37 |
| C. Biyokimyasal Analizler | 38 |
| D. Uygulama..... | 38 |
| E. İstatistiksel Analiz..... | 38 |
| V. BULGULAR..... | 39 |
| A. Sosyodemografik Özellikler | 39 |
| B. Şizofreni Alt Grupları ve Kontrollerin Nitrik oksid Düzeyleri | 40 |
| C. Grup İçi Korelasyon Analizleri..... | 41 |
| VI. TARTIŞMA..... | 44 |
| VII. KAYNAKLAR..... | 50 |

TABLolar ve ŞEKİLLER

| | |
|--|----|
| Tablo 1: NOS izoenzim tipleri ve özellikleri | 28 |
| Tablo 2: Hastaların sosyodemografik özellikleri..... | 39 |
| Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının nitrik oksid düzeyleri..... | 40 |
| Şekil 1: NO biyosentezi | 27 |
| Şekil 2: Kontrol ve hasta gruplarında serum NO düzeyleri | 41 |
| Şekil 3: Dezorganize Şizofreni alttipinde serum NO ile hastalık süresi arasındaki korelasyon analizi | 42 |
| Şekil 4:Rezidüel Şizofreni alttipinde serum NO ile hastalık süresi arasındaki korelasyon analizi | 42 |
| Şekil 5: Paranoid Şizofreni alttipinde serum NO ile hastalık süresi arasındaki korelasyon analizi | 43 |
| Şekil 6: Farklılaşmamış Şizofreni alttipinde serum NO ile hastalık süresi arasındaki korelasyon analizi..... | 43 |

KISALTMALAR

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Psikiyatrik Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)

NO:Nitrik oksid

SSS: Santral Sinir Sistemi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

PŞ: Paranoid Şizofreni

DŞ: Dezorganize Şizofreni

FŞ: Farklılaşmamış Şizofreni

RŞ: Rezidüel Şizofreni

NOS: Nitrik oksid sentaz

I. ÖZET

Giriş: *Son yıllarda, değişik ruhsal bozuklukların patofizyolojisini açıklamada NO ile ilgili çalışmalar önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Şizofreni etyopatogenezinde de NO'nun önemli bir molekül olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada şizofreni alt tiplerinde, serum düzeyleri NO ve klinik değişkenlerle olan ilişkisi araştırılmıştır.*

Gereç ve Yöntem: *Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış ve çalışma ölçütlerine uyan 21 paranoid tip, 20 dezorganize tip, 19 farklılaşmamış tip ve 16 rezidüel tip şizofren hasta ile 25 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubunda çalışmaya başlamadan önce dört haftalık bir arınma periyodu ve gerekli hastalarda ilaç stabilizasyonu uygulanmıştır. Hastalara sosyodemografik ve klinik bilgi formu ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) uygulanmıştır. Kan örnekleri, çalışma kriterlerine*

uyan hasta ve kontrol gruplarından sabah 08.00–11.00 saatleri arasında alınarak serum NO düzeylerine bakılmıştır.

Bulgular: *Şizofren hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında; şizofren hastaların serum NO düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Şizofreninin tüm alt gruplarındaki NO düzeyleri kontrollerden yüksekti ve kontrol grubuna en yakın değerler farklılaşmamış tipte gözlemlendi. Paranoid şizofrenlerin serumlarındaki NO düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında ise belirgin olarak yüksekti. Şizofren hastaların serumlarındaki NO düzeyleri ile cinsiyet, yaş, eğitim durumu, sigara kullanma öyküsü, atak sayısı arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Şizofren hastaların serumlarındaki NO düzeyleri ile hastalık süresi ilişkisini incelediğimizde; rezidüel şizofreni alt tipinde ve paranoid şizofreni alt tipinde serum NO düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon belirlendi.*

Sonuç: *Bulgularımız şizofreni etyopatogenezini açıklamada NO'nun önemli bir molekül olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda NO'nun hastalığın klinik seyri, sınıflaması ve prognozu açısından güvenilir bir parametre olarak kullanılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.*

Anahtar Kelimeler: *Şizofreni, nitrik oksid, rezidüel , paranoid , farklılaşmamış, patofizyoloji.*

II. SUMMARY

Nitric Oxide Serum Levels In Schizophrenia Subtypes And It's Relationship With Clinical Variables

Background: *Recently, the studies regarding NO to examine the pathophysiology of various psychiatric disorders have been focused. It is suggested NO being important in the etiopathogenesis of schizophrenia. In the present study, serum NO levels and its relationship with clinical variables in schizophrenia subtypes were evaluated.*

Methods: *The study group was composed of 21 paranoid type schizophrenic patients, 20 disorganized type schizophrenic patients, 19 undifferentiated type schizophrenic patients and 16 residuel type schizophrenic patients according to DSM-IV who applied to Firat University School of Medicine Department of Psychiatry, and 25 healthy control subjects. In the patients, four-week wash-out period was carried*

out. The patients were administered sociodemographical and clinical data form and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Blood samples were obtained from the patients and controls between 08.00–11.00 hours. Afterwards, serum NO were determined.

Results: The comparison of schizophrenic patients and healthy controls has showed that serum levels of NO in schizophrenic patients are higher than healthy ones. In all subtypes of schizophrenia, serum NO levels have been found higher than controls and the least differences for NO values between schizophrenic patients and controls are seemed to be in undifferentiated subtype of schizophrenia. The comparison of paranoid subtype and controls indicated the greatest difference for NO values. In this study, no significant correlation was found between serum NO levels and sex, age, education level, smoking history or attack issues. In addition, there was a significant positive correlation between serum NO levels and duration of illness in residual subtype. We also found a significant positive correlation between serum NO levels and duration of illness in paranoid subtype of schizophrenia.

Conclusion: Our findings suggest that NO may have an important role for explaining the ethiopathophysiology of schizophrenia. In addition, due to the usage of NO as a confidential parameter for clinical characteristics, classification and prognosis in schizophrenia, it has been needed to determine further studies in future.

Key Words: Schizophrenia, nitric oxide, residual, paranoid, undifferentiated, pathophysiology.

III. GİRİŞ

A. ŞİZOFRENİ

A.1. TANIM

Şizofreni, kişinin alışlagelmiş algulama ve yorumlama biçimlerine yabancılaşarak, kendine özgü bir içe-kapanım dünyasına çekildiği ruhsal bir bozukluktur. İnsanı gençlik yıllarından başlayarak üretim dışına itebilen ve çevresiyle önemli uyumsuzluk ve çatışmalar yaşamasına yol açan bu bozukluğun, topluma maliyeti oldukça yüksektir (1).

Şizofreni, birçok davranış ve düşünce bozukluğuna neden olan; beynin yapısında, fizyoloji ve kimyasında önemli değişikliklerin olduğu çok sistemli psikiyatrik bozukluklardan biridir. Erken yaşlarda başlayarak hayat boyu sürebilen bir hastalıktır. Biyokimyasal, anatomik ve genetik alanlardaki birçok ilerlemelere karşın şizofreni kendine özgü yaşantıları ve davranışsal belirtileri olan ve ancak bu belirtilerin gözlenmesi ile tanı konabilen bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir. Algılama, düşünme, konuşma, dil, sosyal etkileşimler, motor davranış, dikkat, istem, dürtü kontrolü, duygusal ifadeler ve çevreye yanıt alanlarında önemli belirtiler vardır. Tanı koydurucu (patognomonik) bir belirtisi bulunmamaktadır. Eşlik eden özgül biyokimyasal, nöro-radyolojik, fizyolojik ve psikolojik test olmadığından bu tanı hala bir dışlama tanısı olarak kalmaktadır. İşlevselliği önemli ölçüde bozar ve olgular toplumdan dışlanır. Dışlanmalarında hastalık hakkında bilgi eksikliği önem taşır. Şizofreniyi bir klinik antite olmaktan çok etyolojisi bilinmeyen, benzer belirtiler verebilen bir grup hastalık olarak ele alma eğilimi vardır (2).

Şizofreni psikiyatrik bozukluklar içinde yaygın bir bozukluk grubu olmamasına karşın, çeşitli özelliklerinden dolayı üzerinde en çok durulan ve en çok çalışılan psikiyatrik bozukluktur. Toplum için bu kadar önemli olan bir bozukluğun etiyolojik etkenlerinin bilinmesi, erken tanısı ve uygun tedavisi kadar, hatta bunlardan daha çok, onun önlenmesi ve risk altındaki insanların korunması önemlidir (3).

A.2.TARİHÇE

Şizofrenik belirtileri konu alan ilk metinler M.Ö. 15. yüzyıla kadar uzanmaktadır. M.S. birinci ve ikinci yüzyıllarda, Eski Yunanda, büyüklük ve kötülük görme sanrılarının yanı sıra bilişsel işlevlerde ve kişilikte yıkımla giden ruhsal bozukluklar tanımlanmıştır.

'Dementia Praecox' kavramını ilk kullanan, Belçikalı psikiyatrist Morel'dir. 1871 yılında Hecker; hebefreniyi, 1874'de Kahlbaum; katatoniyi tanımlamışlar, daha sonra 1896'da Emil Kraepelin bu iki klinik tabloya paranoid ve basit tipleri de eklemiş, bunların büyük olasılıkla metabolik kökenli bir hastalığın farklı görünüşleri

olduğunu ileri sürerek hepsini dementia praecox başlığı altında toplamıştır. Kraepelin'in bir başka önemli katkısı, günümüzün şizofreni kavramı içinde önemli bir yer tutan pozitif-negatif belirti ayrımının kavramsal çerçevesini hazırlamış olmasıdır.

Klinik görünümünün ötesine geçerek, söz konusu bozukluğa eşlik eden zihinsel süreçleri tanımlayan ilk araştırmacıysa Eugen Bleuler'dir. Bleuler, 1911'de yayımladığı 'Dementia Praecox ve Şizofreniler Grubu' adlı kitabında, bu bozukluğun mutlaka yıkımla sonlanmasının gerekmediğine dikkat çekerek, dementia praecox yerine, zihin yarılması anlamına gelen 'schizo-phrenia' teriminin kullanılmasını önermiş ve şizofreninin dört temel belirtisi olduğunu ileri sürmüştür (1). Bleuler bunlara '4 A Belirtisi' adını vermiştir. Bunlar:

1-Assosiasyon Bozukluğu (Düşünce akışı bozuklukları)

2-Affekt Bozukluğu (Duygulanım bozuklukları)

3-Autizm (Otizm)

4-Ambivalans'dır (4).

Bleuler, şizofreni kavramı içinde, assosiasyon bozukluğuna özel bir yer vermiş, bunun patognomonik bir belirti olduğunu, tüm hastalarda ve hastalığın her döneminde bulunduğunu ileri sürmüştür. Bu yaklaşım, uzun süre şizofreni konusundaki araştırma pratiğine ve klinik uygulamaya yön vermiş ve günümüze kadar uzanan bir tartışmanın çıkış noktası olmuştur.

Tartışmanın diğer kutbunda, Kurt Schneider'in 'birinci sıra belirtileri' yer almaktadır. Schneider, işitme varsanıları, kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme, dış güçler tarafından bedenin etkilenmesi, düşünce çalınması ve düşünce sokulması gibi sanrı ve varsanılardan oluşan bir grup belirtiyi, 'birinci sıra belirtiler' olarak adlandırmış ve şizofreni tanısında bunlara öncelik vermiştir.

1960'ların sonlarında, Schneider'in 'birinci sıra belirtileri' Avrupa'da yaygın bir kullanım bulurken, Amerikalılar Bleuler'in şizofreni tanımına göre tanı koyuyorlardı. Ancak, bir taraftan Bleuler'in çağrışım çözüklüğü konusundaki

savlarının yapılan çalışmalarla doğrulanmaması, öte yandan Amerikan Psikiyatrisinde betimleyici düzeyle sınırlı bir tanı sınıflamasının benimsenmeye başlaması, Schneider'in sanrı ve varsanılardan oluşan ölçütlerinin Amerikalılar tarafından da ön plana çıkarılmasına yol açtı.

1980'li yıllarla birlikte iki önemli gelişme oldu. Bunlardan ilki Psikiyatrik Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-III)'ün yayınlanması ve Amerikan Psikiyatri Birliği'nin şizofreni tanısı konusunda, Andreasen'in makalelerinde anlatım bulan yeni yaklaşımı benimsemesiydi. Amerikan Psikiyatrisi'nde rakipsiz bir egemenliğe sahip olan Bleulerci yaklaşım yerini Kraepelinci yaklaşıma bıraktı. İkinci önemli gelişme, İngiliz psikiyatrist Timothy Crow'un pozitif ve negatif belirtilerden oluşan iki farklı şizofreni alt tipi olduğunu ileri süren makalesinin yayımlanmasıydı. Gerçi pozitif-negatif belirti ayrımı Kraepelin'den beri biliniyordu; bir nörolog olan Jackson bu kavramı geçen yüzyılın sonunda ortaya atmış ve 1974 yılında Strauss şizofrenideki negatif ve pozitif belirti ayırımına yeniden dikkat çekmişti. Ancak Crow'un makalesi öncüllerinin görmediği büyük bir ilgiyle karşılandı. Bu ilginin bir nedeni, altmışlı ve yetmişli yıllarda psikiyatride egemen olan büyük hastaneleri kapatma yaklaşımının bir ürünü olarak, şizofren hastaların önemli bir bölümünün toplum içinde tedavi edilmeye başlanmış olmasıydı. Nöroleptik kullanımıyla sanrı, varsanı gibi pozitif belirtileri yatışan hastaların toplum içinde belirli bir rolü üstlenmeleri ve bazı insan ilişkilerine girmeleri gerekiyordu. Dolayısıyla, yaşamlarının büyük bölümünü akıl hastanelerinde kapatılmış olarak geçiren hastalar için önemli bir sorun oluşturmayan negatif belirtiler, bu dönemde başlıca sorunlardan birisi haline gelmişti. Ayrıca, gelişen beyin görüntüleme teknolojisiyle söz konusu belirtilere eşlik eden yapısal ve işlevsel beyin anormalliklerinin kolayca araştırılır hale gelmesi de bu ilgide rol oynuyordu.

Sonuç olarak, DSM-III ile tanı ölçütleri dışına itilen Bleulerci kavramlar daha ayrıntılı tanımlamalarla araştırma ölçeklerine dönüşerek klinik değerlendirme sürecine geri döndüler. 1994 yılında yayımlanan DSM-IV tanı ölçütleri arasında negatif belirtilere de yer vererek bu dönüşü resmileştirdi (1).

A.3.EPİDEMİYOLOJİ

A.3.a. Sıklık

Çeşitli çalışmalarda şizofreni görülme sıklığı (prevalansı) %0.1-1 arasında değişiklik göstermekte, ortalama %0.5-1 olarak kabul edilmektedir. Bu oran tüm şizofrenik bozukluklar için %1.5'tir. Psikiyatri kliniklerindeki oran ise %20.4 olarak bildirilmektedir. Şizofreni prevalansı sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olanlarda %0.5, düşük olanlarda %2.5 olarak bildirilirken, bu oranın evlilerde %1, dul olanlarda %0.7, bekarlarda ise %2.9 dolayında olduğu bildirilmektedir. Cinsiyete göre şizofreni prevalansına bakıldığında ise, bu oranın erkeklerde %1, kadınlarda ise %1.5 olduğu bildirilmektedir (5). Şizofreni insidansı ise yılda 100.000 kişide 15-20 olarak verilmektedir. Yaşam boyu hastalanma riski ise ortalama %0.9 civarındadır (6).

A.3.b. Başlangıç Yaşı

Yakın zamana dek şizofrenik bozukluklar için verilen olağan risk yaşları 15-45'tir (4, 7, 8, 9). Ancak bazı çalışmalarda, özellikle hastalanma riskinin hesaplanmasında en çok belirlenen yaş aralığı 15-55' tir (8). Bazı tanı ölçütleri bu aralığın dışına çıkmaz ve bu aralığın dışında bir yaşta başlangıca şizofrenik bozukluk tanısı koydurmaz. Tanı, 15-45 yaş aralığının dışında konulursa, kuşkuyla karşılanırdı. Artık günümüzde tanı için yaş aralığı bir ölçüt olarak kabul edilmemektedir. Şizofrenik bozukluklar 45 yaşından büyüklerde de başlayabildiği için, yaş konusundaki görüşler daha esnek duruma gelmiştir (4, 8, 10). Kırkbeş yaşından büyükler için risk daha düşüktür. Bununla birlikte, 5 yaşında bir çocuğa şizofrenik bozukluk tanısı konulmuştur (11). Altmışbeş yaşın üstündekilerde epidemiyolojik araştırma yapılarak insidans oranı % 0.03, prevalans oranı % 0.12 olarak bulunmuştur (12).

Bleuler ve Kraepelin, daha sonra diğer araştırmacılar tarafından da desteklenen bir bulgu olarak şizofrenik bozuklukların erkeklerde kadınlardan daha erken başladığını belirtmişlerdir (7, 13, 14). Başlangıç yaşı erkeklerde daha çok 15-25, kadınlarda daha çok 25-35 yaşları arasındadır (4, 7, 15). Hastalığa yakalanma riski ve insidans oranları erkeklerde yirmili yaşlarda, kadınlarda otuzlu yaşlarda daha yüksektir. Başlama yaşındaki farkın hangi etkenlere bağlı olduğu kesin olarak

bilinmemekle birlikte, D2 reseptörlerindeki östrojenin nöromodülatör etkisine ve kadınların etkilenme eşiğinin daha yüksek olmasına (14) ya da erkeklerin daha saldırgan olması (9) gibi sosyokültürel etkenlere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir.

A.3.c. Cinsiyet

Birçok psikiyatrik bozukluğun cinsiyete göre dağılımında önemli farklılıklar olduğu bilinmektedir (8). Bunun epidemiyolojik bir veri olmasının yanısıra bir risk faktörü olduğu kabul edilmekte, etiyolojik bir öneminin olup olmadığı tartışılmaktadır.

Şizofrenik bozukluklar cinsiyet ayırımının olmadığı bir bozukluk grubudur. Erken epidemiyolojik araştırmalar ve yakın zamanda yapılanlar kadınlarda ve erkeklerde şizofrenik bozukluk oranlarının yaklaşık olarak eşit olduğunu ortaya koymuştur (4, 7, 8, 9, 16, 17).

Bazı çalışmalarda riskin erkekler ya da kadınlar için daha yüksek olduğu bulunmuş, fakat aradaki fark istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır (18, 19, 20). Genel olarak cinsiyetin şizofrenik bozukluklara yakalanma açısından bir risk etkeni olmadığı kabul edilir. Ancak bozukluğun başlama yaşı ya da risk yaşında, belirtilerinde ve klinik gidişinde kadınlarla erkekler arasında bazı farklar vardır.

A.3.d. Medeni Durum ve Doğurganlık

Hastaneye ilk yatış kayıtlarına göre bekar şizofreniklerin oranı evlilerden daha yüksektir (9). Şizofrenik hastaların daha çok bekar oldukları ve yine boşanma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu özellik, daha çok erkek hastalar için geçerlidir (18). Bu bulgular bozukluğun evlenme olasılığını azaltması ve boşanma olasılığını artırması ile kadınların erkeklere göre daha erken yaşta evlenmeleri ile açıklanabilir (7, 9, 18). Bazı çalışmalarda şizofrenik bozukluklara yakalanma riski bekarlarda (21, 22), dul ve ayrı yaşayanlarda (22) daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu riskin bu hastalarda toplumsal desteğe sahip olmama ve yalnızlık gibi etkenlere bağlı olduğu; evliliğin koruyucu bir etkisinin olmadığı, genel olarak medeni durumun şizofrenik bozukluklar için bir risk etkeni oluşturmadığı kabul edilmektedir.

Erken araştırmalar şizofren hastalar arasında doğurganlık oranının dūřuk olduğunu ortaya koymuştu. Bu bulgu bozukluğun sosyal ilişkide ilgi eksikliği, cinsel dūrtūde azalma, apati gibi belirtilerine; ya da kurumlarda cinsel ilişki firsatı bulamamaya bağlı olabilir (7). Antipsikotiklerin kullanılması, rehabilitasyon çalışmalarının artması, kurumların iyileştirilmesi ve topluma dayalı bakım yaklaşımları şizofrenik hastaların evlenme ve doğum oranlarında genel bir artışa neden olmuştur (4, 7). şizofren hastalarda doğurganlık oranı genel nūfustaki orana yakındır.

Bazı arařtırmalar nūfus yoęunluęunun daha çok olduęu yerlerde řizofrenik bozuklukların prevalans oranının daha yūksək olduęunu gōstermiřtir (9, 23, 24, 25).

A.3.e. Sosyoekonomik Dūzey

Sosyoekonomik dūzey (SED) bařlıęında aylık gelir, eęitim dūzeyi, meslek, yařanan yer ve toplumsal evre gibi özellikler yer alır. řizofrenik bozuklukların her SED’de gōrūldūęu ve saptandıęı bilinmektedir. Çalıřmaların tūmūne yakını řizofrenik bozuklukların dūřuk SED’deki dięer dūzeydekilerden daha yūksək oranda bulunduęunu gōstermektedir (4, 26, 27, 28). Bu bulguyu açıklamaya yōnelik iki kuram vardır: Kayma kuramı (social selection-drift theory) ve sosyal neden kuramıdır (social causation theory). Bu kuramlar řizofrenik bozukluklara neden olabilecek ve dūřuk SED’dekilerde bulunan sosyal ve çevresel etkenlerin önemine dikkat çeker. Bunlara gōre řizofrenik hastalar ailelerinin SED’inden daha dūřuk SED’e doęru kayar. Bunda dūřuk SED’dekilerin daha çok ekonomik yetersizlik yařamaları, daha çok stresōrle karřılařmaları, stresle bařetmede yeterli desteęi saęlamaktan yoksun olmaları, enfeksiyon tehlikesiyle daha çok karřılařmaları önemlidir (4,9). řizofrenik bozuklukların epidemiyolojisiyle ilgili bir derlemede (18), 17 çalıřmanın gōzden geçirilmiş 15’inde řizofrenik bozuklukların yaygınlıęının dūřuk SED’de daha yūksək oranda olduęu bulunmuřtur. Bu sonuçlar dūřuk SED’in řizofrenik bozukluklara yakalanma riskini artırdıęını dūřündürmektedir.

Goldberg ve Morrison (27), řizofren hastaların ebeveynlerinden daha dūřuk sosyal statūde olduklarını ve bunun genellikle hastalık bařladıktan sonra ortaya çıktıęını bulmuřtur. Bu kuramın seçilen örneklem būyūklūęu, SED’i tanımlama,

hasta seçme eğilimi gibi konularda yetersizlikleri vardır (29).

Erken başlangıçlı şizofren hastalarla yapılan bir çalışmada (30), yüksek SED'dekilerde şizofrenik bozuklukların kümülatif insidansı kızlarda, birinci çocuklarda, 30 yaşından küçük annelerin çocuklarında, kentte yaşayanlarda düşük SED'dekilere göre beklenenden daha yüksek oranda bulunmuştur.

Büyük kentlerdeki evsizlik, kurumların etkinliğinin azalmasına ya da iyi izlenmeyen ve tedavi edilemeyen hastaların kurum dışına bırakılmasına bağlı olabilir. Endüstrileşmiş batı toplumlarında şizofrenik hastaların 1/3-2/3'ünün evsiz olduğu belirtilmektedir (4). Bir çalışmada (31), evsizler arasında şizofrenik bozuklukların yaşam boyu prevalans oranı %4, bir başka çalışmada (32) evsiz kadınlarda %21.9 olarak bulunmuştur.

A.3.f. Irk

Şizofreni her ırkta görülebilir. Bu alanda yapılan ilk çalışmalar (7, 8, 33) şizofreniye yakalanma riskinin siyah ırkta daha yüksek olduğu yönünde sonuçlar bulmuşsa da, bunlar sonraki çalışmalarla desteklenmemiştir (7-9, 34). Günümüzde ırk bir risk etkeni olarak kabul edilmemektedir.

A.3.g. Doğum Mevsimi

Son yıllarda şizofreni konusunda üzerinde en çok çalışılan konulardan biri doğum mevsimine göre şizofreni riskinin değişip değişmediğidir. Bu alandaki bulgular, kuzey yarım kürede kış mevsiminin sonu ile ilkbaharın başında doğanlarda, güney yarımkürede ise Haziran-Eylül arasında doğanlarda daha sonra şizofreniye yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu yönündedir (35-42). Bu sonuç soğuk mevsimde doğanlarda virütik enfeksiyonların geç etkilerine, beslenme yetersizliklerine ve bunlara bağlı olan beyin gelişmesinin gecikmesine; tersine sıcak mevsimde doğmanın beyin gelişmesi için avantaj sağlayacağına bağlanmaya çalışılmaktadır (9). Güney Yarımkürede yapılan iki çalışmada ise doğum mevsiminin önemli olmadığı bulunmuştur (43, 44).

A.3.h. Göç

Göç bireysel de olsa, ailesel de olsa, bazı araştırmalarda (45-48) göçmenler arasında şizofreni görülme oranları geldikleri topluma göre daha yüksek bulunmuştur. Göçmenler arasında şizofreni prevalans oranının genel nüfusa göre 2-4 kat daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar vardır . Bulunan yüksek oranlar bazı göçmenlerin önceden de hasta olabileceğine, göç stresine, bir stresör olarak ani kültürel değişikliğe ya da çevresel etkenlerin onları seçici olarak etkilemesine de bağlanmaya çalışılmıştır (21, 46, 47). Ancak bu araştırmalarda önemli yöntemsel sorunlar olduğu, sonuçlar konusunda temkinli olunması gerektiği belirtilmektedir (9, 10).

A.4. ETİYOLOJİ

A.4.a. Psikanalitik Görüş

Psikanalitik kurama göre, şizofrenide ruhsal ya da organik nedenlerle libido gelişmesi narsistik bir düzeyde saplanır kalır. Yaşamın sonraki dönemlerinde, değişik stresler ile ego bu ilkel düzeye geriler (regression) ve libido, nesnelere geri çekilerek benliğin kendisine yatırılır (ikincil narsisizm). Cinsel enerjinin dinamik belirtisi libido normal gelişmede ilk çocukluk dönemlerinde çocuğun kendisinde, kendi benliğinde ve bedeninde tutulmaktadır. Buna birincil narsisizm denir. Çocuk büyüdükçe ve çevreyle ilişkileri arttıkça libido giderek çevredeki nesnelere yatırılır ve böylece gerçek nesne ilişkileri gelişir. Çevredeki nesnelere yatırılan ilgi, bağlılık ve sevgiye nesne libidosu adı verilir. Fakat her zaman için bir miktar birincil narsisizm durumu da kalır. Yani kişi kendisini de sever. Ancak bu, nesne ilişkilerinin gelişmesine engel değildir. Şizofrenide ise nesne libidosu geri bedene, benliğe çekilir ve böylece kişinin dış dünya ile ilişkileri azalır. Hasta ileri derecede narsistik duruma girer. Sanki gene küçük bir çocuk gibi olur. Nesne-libidosunun, bir başka deyimle, dışardaki nesnelere yatırılmış ilgilerin ve yatırımın geri bedene çevrilmesi (ikincil narsisizm) durumu şizofrenik hastaların kendi bedenleri ile aşırı uğraşmalarında (hipokondriazis) ve otizm gibi belirtilerde görünür. Bu gerileme durumu çocukluktan başlayarak temel güven duygusunun sağlanamaması, sürekli düş kırıklıkları ve kişiler-arası ilişkilerin bozukluğu yüzünden olabilir. Genellikle psikanalistler de şizofrenide doğuştan yapısal bir yatkınlığın, bir ego zayıflığının ve birincil narsistik durumu kolayca geriye bilme eğiliminin olduğunu kabul ederler.

Böyle bir zeminde çevre ilişkilerinde küçük büyük incinmeler, bu gerileme eğilimini karşularlar. Buna göre içe kapanım ve başka belirtiler bir çeşit savunma ve uyum biçimidir (49).

A.4.b. Bilişsel Görüş

Arieti, şizofrenideki gerilemenin bilişsel izdüşümünü araştırmış ve şizofreniye giren kişinin, zihinsel gelişimin erken aşamalarına özgü bir düşünce biçimi olan paleolojik düşünceye gerilediğini ileri sürmüştür. Düşlerde çocukların ve ilkel toplulukların zihinsel işleyişinde ön planda olan bu düşünce biçimi, şizofrenide yeniden etkinleşmekte ve egemen duruma gelmektedir. Paleolojik düşüncenin temel özellikleri, aşırı özdeşleştirme, amaçlı nedensellik, zaman ve uzam kavramlarının değişmesi ve kavramlaştırma gücünün azalmasıdır (1).

A.4.c. Psikososyal Faktörler

Ego psikologları obje ilişkilerine önem vermişlerdir. Melanie Klein erken ego işlevlerinde yapısal bir defekt olduğu görüşündedir. Bu da çocuğu anne çocuk ilişkisinde duyarlı hale getirir. Kişilik gelişimi de bu şekilde yakından etkilenir ve dezorganizasyona duyarlılık oluşur.

Bazı teoriler ise; daha çok aile içi ilişkilere yönelmiştir. Şizofreniğin aile içindeki patolojiyi yansıttığı düşünülmüştür. Burada anne babadan biri karşı cinsten çocukla yakın ilişki içine girer. Eşinde bulamadığı doyumu çocukta bulmaya çalışır. Şizofreniklerin çocukluk dönemlerinde birçok duygusal ve davranışsal sorunlar gösterdikleri ileri sürülmektedir. Şizofreniklerin çocukluk dönemlerindeki davranışsal sorunlar anksiyete bozuklukları ve duygudurum bozuklukları olgularına göre belirgin olarak yüksek bulunmaktadır. Ayrıca konuşma, dil, okuma alanlarında sorunlar, okul reddi ve arkadaş ilişkilerinde bozukluklar sık gözlemlenen sorunlardır (2).

A.4.d. Genetik Faktörler

Şizofreninin genetik yönleriyle ilgili olarak farklı alanlarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar aile, ikiz, evlatlık çalışmaları ve genetik belirleyicilerle ilgilidir. Bu çalışmaların sonuçları şizofrenik bozukluklara yakalanma riskinin

şizofrenik hastaların aile üyelerinde toplumdakinden, tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranının çift yumurta ikizlerindekienden, biyolojik annesi ve/veya babası şizofrenik olan evlatlıklarda daha yüksek olduğunu göstermiştir (50-52). Genetik çalışmaların sonuçları monogenik, poligenik ve genetik heterojeniteyle açıklanmaya çalışılmıştır (53, 54). Bunlardan genetik heterojenite kuramı daha çok kabul görmektedir. Kısa ve basit bir anlatımla, özellikle birinci derece yakınları şizofrenik olan kişilerde şizofreniye yakalanma riski daha yüksektir.

A.4.e. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Şizofrenide beyin görüntüleme çalışmaları iki başlık altında toplanabilir. Bu çalışmaların bir bölümünde beynin yapısal özellikleri, diğer bölümünde ise bölgesel kan akımı ve glukoz kullanımı gibi işlevsel değişiklikler araştırılmaktadır.

Beynin Yapısal Özellikleri : Elde edilen sonuçlar arasında en sık vurgulanan bulgu, yan ventriküllerin, kontrol grubuna göre genişlemiş olmasıdır. Şizofren kişilerle bu kişilerin tek yumurta ikizlerini karşılaştıran bir çalışmada, on beş çiftin on dördünde sol ve on üçünde sağ ventrikülün, şizofreni tanılı ikizde daha geniş olduğu gösterilmiştir. Yan ventriküllerdeki genişleme ile defisit ya da negatif belirtilerin sıklığı, bilişsel bozulma, hastalık öncesi kötü uyum düzeyi, kötü prognoz, antipsikotiklere yetersiz yanıt ve yüksek ekstrapramidal yan etki arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Birçok çalışmada, şizofrenide, üçüncü ventrikülün de yan ventriküllerle birlikte genişlemiş olduğu görülmektedir (1, 4, 7).

Beynin İşlevsel Özellikleri : Dinlenme anında yapılan ölçümlerde elde edilen en önemli bulgu, şizofrenide frontal bölge kan akımında ve glukoz metabolizmasındaki azalmadır. Bu azalma, özellikle negatif belirtilerin ön planda olduğu hastalarda belirgindir.

İşlev anında yapılan ölçümlerde, dinlenme anındaki işlemlerde olduğu gibi, negatif belirtilerin ön planda olduğu hastalarda frontal bölge kan akımı ve glukoz metabolizması daha düşük bulunmaktadır (1).

A.4.f. Biyokimyasal Araştırmalar

Şizofrenide beyin biyokimyasını inceleyen çalışmalar nörotransmitterler

üzerinde odaklanmaktadır. Araştırılan nörotransmitter sistemleri dopamin, serotonin, glutamat, ve gama amino bütirik asit (GABA)'tir.

Dopamin: Dopamin varsayımı, şizofrenide dopamin yolaklarının etkinliğinde bir artış olduğunu ileri sürer. Amfetamin ve kokain gibi dopamin etkinliğini artıran maddelerin normal kişilerde psikoz benzeri bir tabloya yol açması (49, 55) ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptiklerin şizofreni belirtilerini yatıştırması, dopamin varsayımını desteklemektedir (1, 49).

Dopaminerjik nöroanatomi üç nöronal sistemden oluşmaktadır. Bunlar: Ventral tegmentumdan limbik sisteme ve korteks ile septohipokampal alana uzanan mezolimbik-mezokortikal sistem, substantia nigradan striatuma uzanan nigrostriatal sistem ve hipotalamustan hipofize uzanan tuberoinfundibuler sistem şeklindedir. Nöroleptikler antipsikotik etkilerini mezolimbik-mezokortikal sistemdeki dopamin reseptörleri üzerinden göstermektedir. Nigrostriatal sistemdeki dopamin reseptör blokajı ekstrapiramidal yan etkilerden ve tuberoinfundibuler sistemdeki dopamin reseptör blokajı prolaktin salınımındaki artıştan kaynaklanan hormonal yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır (1).

Şizofrenideki psikotik belirtilerin ve nöroleptik kullanımı ile oluşan etki ve yan etkilerin dopamin varsayımı ile açıklanması olanaklıdır. Ancak, söz konusu varsayımın açıklamakta yetersiz kaldığı durumlara vardır. Dopamin reseptör blokajının saatler içinde oluştuğu bilinmektedir. Buna karşın, antipsikotik etkinin ortaya çıkması günler ya da haftalar almaktadır. Bu gecikme, 'depolarizasyon inaktivasyonu' kavramıyla açıklanmaya çalışılmıştır (1, 7, 55).

Nöroleptiklerin; sanrı, varsanı ve pozitif yapısal düşünce bozukluğu gibi pozitif belirtileri yatıştırırken, ilgi ve istek azalması, duygulanımda küntleşme ve toplumsal çekilme gibi negatif belirtileri aynı düzeyde etkilememesi, hatta kimi zaman negatif belirtilerin şiddetlenmesine yol açması, dopamin varsayımının söz konusu çelişkiyi de açıklayacak şekilde yeniden kurgulanmasını zorunlu kılmaktadır. Bazı

araştırmacılar, şizofrenide, prefrontal ve diğer kortikal alanlarda dopamin etkinliğinin azaldığını ve bu durumun negatif belirtilerden sorumlu olduğunu, buna karşın, subkortikal ve limbik b6lgelerdeki etkinlik artışının pozitif belirtilere yol ağtığını ileri s6rmektedir (49). Prefrontal korteksin subkortikal ve limbik b6lgelerdeki dopamin iletimini baskıladığını ve prefrontal dopamin etkinliğindeki bir azalmanın bu b6lgelerde bir etkinlik artışına yol ağtığını kabul eden yaklaşım s6z konusu çelişkiyi aşmak 6zere ileri s6r6lm6řt6r. B6ylece, pozitif ve negatif belirtiler aynı model içinde açıklanabilmektedir (1). Yeni bir bulgu olarak şizofreniklerde D2 den başka D4 de de artma tespit edilmiş olup farklı alttiplerde farklı resept6rlerin rol6 olabileceği savunulmuştur (2).

Norepinefrin: Norepinefrin sisteminin, tek başına değilse de, diğer n6rotransmitter sistemleriyle birlikte şizofrenide rol oynadığı d6ř6n6lmektedir (2, 7, 49). BOS norepinefrin d6zeyi 6zellikle paranoid belirtilerin baskın olduğu hastalarda y6ksektir (1, 49). Ancak, norepinefrin d6zeyindeki anormallik şizofreniye 6zg6 olmayıp, duygudurum bozukluklarında da g6r6lmektedir (1).

Serotonin: Son yıllarda klozapin ile sağlanan başarı, serotoninin şizofrenideki rol6ne dikkat çekmektedir (4, 7, 49). Yapılan alışmalar, klozapinin serotoninergic etkinliği baskıladığını ve 5-HT2 resept6rlerini bloke ettiğini g6stermektedir. Klozapinin, klasik antipsikotiklere g6re, D2 resept6rlerine bağlanma oranı daha d6ř6k, serotonin resept6rlerine bağlanma oranı ise daha y6ksektir. Bu durum, şizofrenide, serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki etkileşimde bir bozukluk olduğu d6ř6ncesine yol açmaktadır. BOS HVA/5HIAA (5-hidroksi indol asetik asit) oranı d6ř6k bulunan hastaların klozapine daha iyi yanıt vermeleri s6z konusu d6ř6nceyi desteklemektedir (1). Ayrıca serotonin resept6r yoğunluğu frontal kortekste şizofreniklerde kontrollere g6re daha d6ř6k bulunmuştur (2).

Glutamat: Bir glutamat resept6r6 olan N-metil-D-aspartatı (NMDA) bloke ederek etki g6steren fensiklidinin şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerini birarada içeren bir klinik tabloya yol açması, glutamat sisteminin şizofrenideki rol6ne dikkat çekmektedir (1, 7, 55). Ayrıca, akut fensiklidin entoksikasyonu, sağlıklı kişilerde tıpkı şizofrenidekine benzer bir hipofrontaliteye yol açmakta ve frontal kortikal metabolizmayı d6ř6rmektedir. Fensiklidin ile b6yle farklı bir tablonun ortaya

çıkması, dopaminden bağımsız bir şizofreni alt tipi olabileceğini düşündürmektedir (1).

GABA: Benzodiazepinlerin antipsikotik ilaçlara eklenmesinin sağaltım etkinliğini artırdığını gösteren çalışmalar, GABA reseptörlerinin de şizofreni belirtilerinin oluşumunda rolü olduğunu düşündürmektedir. Nitekim şizofrenide, prefrontal ve singulat kortekste GABA-erjik nöron yitimi saptanmıştır (2). Bir başka çalışmada, nöron yitimi saptanmamış, ancak prefrontal bölgede, GABA sentezinden sorumlu bir enzim olan glutamik asit dekarboksilaza ait mRNA düzeyinde azalma olduğu bildirilmiştir (1).

A.5. KİŞİLİK ÖZELLİKLERİ

Şizofrenide hastalık öncesi kişilik özellikleri incelendiğinde şizoid, şizotipal, paranoid ve borderline kişilik özelliklerinin daha belirgin olduğu; bunlardan şizoid kişilik özelliklerinin görülme olasılığının diğerlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur (15). Ancak şizofreni için açık bir premorbid kişilik bozukluğundan söz edilmez. Bir çalışmada şizofrenik hastaların akrabalarında şizotipal kişilik bozukluğu (%2.1) ve paranoid kişilik bozukluğu (%1.7) kontrol grubunun akrabalarındaki oranlardan (sırasıyla %0.3 ve %0.9) daha yüksek bulunmuştur (56). Bir başka çalışmada ise, şizofrenik hastaların akrabaları arasında rijidite ve nörotizm gibi özellikler daha yüksek bulunmuştur (57). Paranoid şizofrenik hastaların akrabalarında şizofrenik bozukluklara yakalanma riski, diğer şizofreni tiplerindekilerin akrabalarındaki riske göre daha düşük bulunmuştur (58).

A.6. KLİNİK GÖRÜNÜM

A.6.a. Belirti ve Bulgular

Dil ve iletişim bozuklukları: Ses tonu genellikle tekdüzedir ve duygulanımını belli etmez (49). Düşünceler amaçsızdır, konuşmaları bir yöne yönelmez. Hasta birbiri ile ilgili bağlantılı düşünce akımını sürdüremez. Düşünceler bir alandan diğerine çok çabuk değişir ve iletişim ileri derecede bozulur. Buna “çağrışımlarda çözülme” denir. Çevresel veya teğetsel konuşma olabilir. Konuşma içeriği fakirleşir. Çağrışımları yavaşlamış olabilir ve süreklilik bozulmuştur. Bu süreksizlik kendini

blok, perseverasyon ve teğetsellik şeklinde gösterir. Ekolali izlenebilir. Sözcükler müphem, ileri derecede soyut veya ileri derecede somuttur. Yineleyici ve basmakalıptır. Konuşması fakirdir. Sözcük uydurma izlenir. Birçok bilinen sözcük çok değişik anlamlarda kullanılabilir. Kelime salatası olasıdır. Anlamsız sözcükler ardarda sıralanabilir. Mutizm ve verbijerasyon izlenebilir (2). Aloji (konuşma yoksulluğu) kısa ve boş yanıtlar verilmesi ile kendisini gösterir (59).

Düşünce bozuklukları: Şizofrenide izlenen düşünce bozukluklarını üç ana başlık altında toplayabiliriz. Bunlar içerik, oluşum ve çağrışımların hızı ile ilgili bozukluklardır. Düşüncenin denetimi de bozulmuştur. Formal düşünce bozukluğu gösterirler. Düşünce içeriği fakirleşmiştir. Çağrışımlarda çözülme, teğetsellik ve enkoherans formal düşünce belirtileridir (2).

Düşünce yayılması, düşüncelerinin başkalarınca duyulabilmesi, kafasına düşünceler sokulması, düşünce çekilmesi, davranışların dış güçlerden etkilenmesi gibi sanrılar şizofrenide siktir. Bunlara etkilenme sanrıları da denilmektedir. Bazen olgular olağan dışı güçleri olduğunu, güneşin doğması, dünyanın dönmesi vb. gibi doğal olayları etkileyip değiştirdiklerini ileri sürebilirler. Tamamen bizar nedenlere bağlı olarak hayatının tehlikede olduğunu ileri sürebilir, bireysel önemlerini abartabilirler.

Referans fikirleri de şizofrenide siktir. Hasta kendisi ile ilgisi bulunmayan olaylara özel anlamlar yükleyebilir. Gazeteler, radyo, TV vb. sanki özel olarak hastayı ima ediyor gibidirler. Yayın araçlarından özel mesajlar aldıklarına inanabilirler. Eriyerek başka objelerle birleşme düşünceleri veya beden bütünlüğünün bozulması düşünceleri olasıdır. Cinsel yönelimlerinden kuşku duyabilirler. Sanrı konuları daha çok perseküsyon (gözetlenme, izlenme, komplo kurulması), büyüklük (özel güçleri olma) veya somatik (bedeninin çürümesi gibi) şeklindedir. Kendisine komplo kurulduğuna, haklarında yanlış dedikodular yayıldığına, zarar verilmek istendiğine, düşünce ve eylemlerinin etkilendiğine inanabilirler. Her gittiği yerde gözetlendiğini ileri sürebilirler. Bunlar bazı özel kişiler tarafından (doktor, yakınları vb) yönlendiriliyor olabilirler. Sanrılarına bazı dini gruplar, tarikatlar konu olabilir. Kıskançlık, büyüklük, dinsel içerikli ve somatik sanrılar diğer sık izlenen sanrılardır.

Soyut düşünce yetisinde bozulma ve buna bağlı olarak genelleme yetisinde kayıp olmaktadır. Bu yeti kaybı olgularda atasözü ve deyimlerin açıklanması ile muayene edilebilir.

Düşünce akımındaki bozulmayla birlikte düşünceyi oluşturan sözcükler, semboller arasındaki mantıksal zincir kopar. Düşünce zaman zaman durmalar (blok), bir düşünceden ilgisi olmayan başka bir düşünceye kaymalar olur. Hasta, düşüncede anlamdan çok sözcüklerin uyağına kendisini kaptırır (klang çağrışım). Bazen birkaç sözcükten parçalar ya da birkaç kavram bir araya getirilerek (yoğunlaştırma) yeni sözcükler, kavramlar türetilir (neologisme=sözcük uydurma) (49).

Kurt Schneider'in şizofreninin birinci sıra belirtileri olarak tanımladığı belirtiler aşağıda verilmiştir. DSM sistemi bu görüşlerden yüksek oranda etkilenmiştir. Ancak belirtilerin diğer bozukluklarda izlenebildiğinin farkedilmesi ile önemi azalmıştır:

• *Düşüncelerin ses olarak duyulması (düşüncelerin duyulabilirliği): Hasta düşüncelerinin yankılandığını duyar veya düşüncelerini yüksek sesle yineleyen sesler duyar.*

• *Hastanın davranışlarını yorumlayan, tartışan sesler şeklinde işitme varsanuları: Hasta kendi aralarında konuşan veya tartışan sesler duyar. Bu sesler hastanın eylemleri hakkında yorumlar yapabilir.*

• *Somatik varsanular, somatik edilgenlik: Hasta bedeni üzerinde dış güçlerin etkin olduğuna inanır.*

• *Düşünce çekilmesi: Hasta düşüncelerinin çekildiğini, dış güçler tarafından kafasının içinden çekilip alındığını düşünür.*

• *Düşünce sokulması: Birtakım düşünceler hastanın kafasına dış güçler tarafından sokulmaktadır.*

• *Düşünce yayılması: Hasta tüm düşüncelerinin gazeteler, radyo, TV vb. yayın araçları ile tüm dünyaya yayıldığına inanır.*

• *Duygulanırılma (made feeling): Hasta duygularının kendisine ait olmadığına, kendisine empoze edildiğine inanır.*

• *Hareketlerinin kontrol edildiğinin veya etkilenildiğinin düşünülmesi.*

• *Sanrısal algı: Hasta çevresinde olan bir olay veya objeye idiyosinkratik bir değer atfeder. Bu algı ardından bir sanrıya dönüşür (2).*

Algı bozuklukları: Şizofrenide işitsel varsanılar sıktır (49, 59). Olgular bu algı bozukluklarını kendiliğinden anlatabilecekleri gibi saçma olduğunun farkında iseler anlatmayabilirler. Bazen varsanuların varlığı ancak hastanın davranışlarından dolaylı olarak çıkarılabilir. Görsel, dokunsal, kokusal, tatsal varsanılar da izlenebilmekle birlikte bu tür varsanılar daha çok organik ruhsal bozukluklarda olur (1, 2, 49). İşitsel varsanılar olmadığı halde bu tür varsanuların olması organik nedenlerin araştırılmasını gerektirir. İşitsel varsanılar daha çok hastayı konuşan veya hastanın davranışı hakkında yorum yapan sesler şeklindedir. Düşüncelerini ses olarak duymak olasıdır. Sesin sahibi tanıdık biri olabileceği gibi yabancı da olabilir. Sesler bedenin içinden geliyor gibi olabileceği gibi dışardan, radyo veya TV'den geliyor gibi de algılanabilir. Bazen yalnızca kendi düşüncelerini yineleyen sesler şeklinde olur. Duyulan sesler tehdit edici, alay edici, açık saçık, suçlayıcı ve tahkir edici olabilirler. Sıklıkla da hastayı istemediği bir şeyler yapmaya zorlar (49). Belirli türde işitme varsanularının (birbirleriyle konuşan yada tartışan iki ya da daha fazla ses ya da kişinin düşünceleri ya da davranışları üzerine sürekli yorum yapan sesler) özellikle şizofreniye özgü olduğu düşünülmektedir (59). Koku varsanuları seyrek olup genellikle hastadan yayılan kötü kokular şeklinde olur. Dokunsal varsanılar da seyrekler. Cinsel organları ile oynanması, bedeninde böcek veya hayvanlar bulunması şeklinde olabilir.

Görsel varsanılar daha seyrek olup belli belirsiz şekiller, ölü görüntüleri, başka insanlarla birleşip ayrılma, cinsiyet değiştirme, dış görünümünde değişme, şiddet veya işkence sahneleri olabilir. Yanılsamalar şizofrenide izlenmesi olası diğer algı bozukluğudur (2).

Duygulanım bozuklukları: Şizofrenide klasik olarak bir duygu azalmasından ve küntlüğünden söz edilir. Olaylara duygusal tepkisi az ya da yoktur, vurdumduymaz,

aldırılmaz gibi görünebilirler. Ancak tüm bu belirtiler hastaların tümünden duygusuz olduklarını, acı çekmediklerini göstermez (49). Hastanın duyguları niteliksel veya niceliksel olarak değişebilir. Duygusal tepkilerin yerinde oluşu prognoz açısından olumlu bir göstergedir. Hastalar duygularını ifade etmeseler, uygunsuz ifade etseler bile yoğun ve anlamlı duyguları olabilir (2).

Şizofrenide duygulanım sıklıkla uygunsuz ileri derecede labil veya düzleşmiştir. Bazen olgular duygularının normal yoğunluğunu kaybettiğini, duygularını kaybettiklerini söyleyebilirler. Hastalar emosyonel olarak yanıtız, sıcaklıktan yoksun olup empati yapılması ile ilgili güçlükleri vardır. Diğer bir anlatımla duygusal ifadeler ya yoktur veya ses tonu monoton, yüz hareketsizdir. Genel olarak bir anhedoni hali vardır. Zevk verici duygular yaşanamaz. Duygusal tepkiler genellikle uygun olmayan koşullarda ortaya çıkar. Düzleşmiş duygulanımın daha ağır biçimleri olan monoton ve künt duygulanım da sık olarak izlenir. Bu tepkilerin ilaca bağlı yan etkiler olabileceği de akılda tutulmalıdır. Bunlar dışında kendilerini aşırı iyi hissetme, omnipotans, dünya ile birleşme şeklinde dini içerikli düşünceler, ruhun bütünlüğünün bozulması bedeninin veya kişiliğinin parçalanacağı korkusu, dehşet duyguları, aşırı ambivalans sık olarak izlenen diğer duygulanımlardır. İzolasyon da sık olarak izlenir. Bu şekilde olgular korkunç, dehşet verici konuları anlatırken olayları yaşamıyor izlenimini verebilirler (2).

Davranış bozuklukları: Ağır durgunluk, ilgisizlikten, aşırı kamçılanma, taşkınlık durumuna dek değişik derecelerde olabilir. Motor davranış bozukluğu çevreye karşı hareketlerin ileri derecede azalması biçiminde olabilir. Böyle bir durumda tüm motor eylemler hemen tamamen durabilir. Buna katatonik stupor denir. Katatoniklerde bedene veya ekstremitelere bir şekil verildiğinde olgu bunu uzun süre korur. Buna “balmumu katılığı” denmektedir. Bunlar bağımsız bir belirti olabileceği gibi işitsel varsanılara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Dürtü kontrolünün bozulmasına bağlı olarak bazen de ileri derecede saldırganlık olabilir. Sosyal duyarlılık azalır. Sigara isteme, amaçsız olarak çevredeki eşyalarla oynama, adam öldürme vb. olabilir. Amaca yönelik eylemlerin yapılması ile ilgili sorunlar ve girişim kaybı vardır. Amaca yönelik eylemler azalır veya bizar niteliğe bürünebilir. İş performansı ve diğer rollerde ileri derecede bozulma olur. Bu ilgi ve dürtü eksikliği, bir işi tamamlayamama şeklinde kendini gösterir. Kendine bakımla ilgili ciddi

bozukluklar olur. Ekopraksi olabilir. Basmakalıp davranış sıktır. Olgular sürekli volta atabilir, aynı ifadeleri uzun süre tekrarlayabilirler. Negativizm kendini ilişki kurma güçlüğü şeklinde gösterir (2).

Bilişsel bozukluklar: Akut dönemde yönelim genellikle bozulmamıştır. Bu tür bir bozukluğun varlığı organik beyin bozukluğunun araştırılmasını gerektirir. Bellek de genellikle normal bulunur. Bazen hastanın dikkatini toplama bozukluğu nedeni ile bozuk bulunabilir (1, 2). Şizofrenide izlenen bazı bilişsel bozuklukların psikotik belirtilerden bağımsız olduğu düşünülmektedir (2). Zekada belirgin bir gerileme olmaz (49). Hastalığa karşı içgörü ya az veya hiç yoktur. Yargılama ise hastalığın durumuna göre değişkenlik gösterir. Önemli olanla olmayanı ayıramayabilirler. Yürütücü işlevler bozulmuştur. Bilindiği gibi bu işlevler karar verme, yargılama, dikkat, planlama, problem çözme, yaratıcılık, olumsuz etkilere karşı koyabilme, tepkilerin denetimi ve zihinsel esneklik gibi alanları içerir.

Şizofrenide pozitif ve negatif belirtiler

Pozitif belirtiler :

- Varsanılar (işitme, dokunma, koku, görme varsanıları, yorumlayıcı sesler, aralarında konuşan sesler vb.).

- Sanrılar (kötülük görme, kıskançlık, suçluluk, büyüklük, dinsel, somatik, alınma, kontrol edilme, düşünce okunması, düşünce yayımlanması, düşünce sokulması, düşünce çekilmesi, vb.).

- Pozitif yapısal düşünce bozukluğu (klang çağrışım, düşüncenin raydan çıkması, teğetsellik, enkoherans, mantıkdışlılık, çevresel konuşma, basınçlı konuşma, vb.).

- Tuhaf davranış.

- Uygunsuz duygulanım.

Negatif belirtiler :

1 Duygulanımda düzleşme ya da küntlük (değişmeyen yüz ifadesi, spontan

hareketlerde azalma, jest dışavurumunun yokluğu, zayıf göz ilişkisi, duygulanımda yanıtızlık, sesteki esnekliğin yokluğu, vb.).

2 Aloji (konuşma yoksulluğu, blokaj, konuşma içeriğinin yoksulluğu, vb.).

3 İstemsizlik-Apati (üst baş özeni ve temizlikte yetersizlik, fizik enerjinin azalması, iş ya da okulda sebatsızlık, vb.).

4 Anhedoni-Asosyallik (eğlenceye yönelik ilgi ve etkinliklerde azalma, cinsel etkinlikte azalma, yakınlık ve dostluk kurma yeteneğinde azalma, arkadaş ve akranlarla ilişkilerde yetersizlik, vb.).

5 Dikkat bozukluğu (sosyal dikkatsizlik, testlerde dikkatsizlik, vb.) (59).

A.6.b. Tanı Ölçütleri ve Sınıflandırma

DSM-IV'e göre şizofreni tanı ölçütleri

A. Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

(1) sanrılar

(2) varsanılar

(3) dezorganize (karmakarışık) konuşma (örn. çağrışımlarda dağınıklık [sık sık konu dışı sapmalar gösterme] ya da enkoherans)

(4) ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış

(5) negatif semptomlar, yani affektif donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşamazlık) ya da avolasyon

Not: Sanrılar bizar ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı ölçütünden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A Tanı ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. 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 (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif Bozukluk ve Psikotik özellikler Gösteren Duygudurum Bozukluğu dışlanmalıdır.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: 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 sanrı ya da varsanılar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir

Şizofreni Alt tipleri

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

DSM-IV'te ise şizofreni 5 alt gruba ayrılır:

1. Paranoid tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

A. Bir ya da birden fazla hezeyan ya da sıklıkla işitme hallüsinasyonlarının olması.

B. Şunlardan hiçbirinin bulunmaması: Dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranış, donuk ya da uygunsuz affekt.

2. Dezorganize tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

A. Aşağıdakilerden hepsi belirgindir:

(1) Dezorganize konuşma

(2) Dezorganize davranış

(3) Donuk ya da uygunsuz affekt

B. Katatonik tip için tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

3. Katatonik tip

4. Farklaşmamış tip

A. Tanı ölçütünün karşılandığı semptomların olduğu şizofreni tipi, ancak bu tanı ölçütleri paranoid, dezorganize ya da katatonik tip tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

5. Rezidüel tip

Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi:

A. Belirgin hezeyanlar, hallüsinasyonlar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmaması.

B. Negatif semptomların ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (örn. Acayip inanışlar, olağan dışı algısal yaşantılar.) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır (59).

A.7.KLİNİK SEYİR

Şizofreninin ilk psikotik epizodunun başlangıç yaşı genellikle erkekler için 20'li yaşların ilk yıllarıyla ortaları arası, kadınlar içinse 20'li yaşların sonlarıdır. Başlangıcı birden ya da yavaş yavaş olabilir, ancak bu bireylerin çoğu çeşitli belirti ve bulguların yavaş yavaş artmasıyla kendini gösteren bir tür prodromal evre gösterir (49). Aile üyeleri bu davranışları yorumlamakta güçlük çekebilirler ve kişinin "bir geçiş evresinde" olduğunu düşünürler. Ancak sonunda bazı aktif evre semptomlarının ortaya çıkması şizofreni gibi bir bozukluğun olduğunu gösterir. Başlangıç yaşının hem patofizyolojik, hem de prognostik bir önemi olabilir. Hastalığı daha erken başlayanlar daha çok erkeklerdir ve bunların hastalık öncesi uyumları daha bozuktur, okul başarıları daha düşüktür, bunlarda yapısal beyin anormalliklerine ilişkin kanıt daha fazladır, bunların daha belirgin negatif belirti ve bulguları vardır, yine bunlarda nöropsikolojik sınamalarda değerlendirildiği üzere bilişsel işlev bozukluğunun kanıtı daha fazladır ve hastalıklarının sonlanımı daha kötüdür. Bunun tersine hastalığı daha geç başlayanlar daha çok kadınlardır ve daha iyi bir sonlanım gösterirler.

Şizofrenide gidiş ve sonlanımla ilgili olarak yapılan çoğu çalışma hastalığın gidişinin değişken olabileceğini, bazı kişilerin alevlenmeler ve yatışmalar gösterirken diğer bazılarının kronik hasta olarak kaldığını göstermektedir (49, 59). Hastalığın tanımıdaki ve değerlendirilmesindeki değişkenlikler yüzünden şizofreninin uzun dönemdeki sonlanımı için kesinlik kazanmış özet bir bilgi vermek olası değildir. Bu bozuklukta tam remisyon pek görülmez. Süreç içinde hastaların bir kısmının oldukça sabit bir gidişi varken diğer bazılarının ağır yetersizliklerle giden ilerleyici bir kötüleşme gösterdiği görülür. Hastalığın erken döneminde, önceleri prodromal özellikler olarak görünen negatif semptomlar daha belirgin olabilir. Ardından pozitif semptomlar ortaya çıkar. Pozitif semptomlar tedaviye özellikle iyi yanıt verdiği için giderek azalır, ancak pozitif semptom epizodları arasında negatif semptomlar sürer.

Bazı kişilerde, hastalığın gidişi sırasında negatif semptomların giderek daha öne çıktığına ilişkin görüşler vardır. Yapılan çeşitli çalışmalarda prognozun daha iyi olacağını gösteren etkenler belirlenmiştir. Bunlar hastalık öncesi uyumun iyi olması, hastalığın akut başlaması, daha ileri yaşlarda başlaması, kadın olma, tetikleyici faktörün olması, eşlik eden bir duygudurum bozukluğunun olması, aktif evre semptomlarının kısa sürmesi, epizodlar arasındaki işlevsellik düzeyinin iyi olması, rezidüel semptomların az olması, yapısal beyin anormalliklerinin olmaması, nörolojik işlevselliğin normal olması, ailede duygudurum bozukluğu öyküsünün olması ve ailede şizofreni öyküsünün bulunmamasıdır (59).

A.8. EŞLİK EDEN ÖZELLİKLER VE BOZUKLUKLAR

Şizofren hasta uygunsuz bir duygulanım sergileyebilir (uygun bir uyarın olmadan gülümseme, gülme ya da aptalca bir yüz ifadesi takınma gibi). Bu belirti dezorganize tipin tanımlayıcı özelliklerinden biridir. Anhedoni sık görülür ve ilgi kaybı ya da zevk alamama ile kendisini gösterir. Disforik duygudurum, depresyon, anksiyete ya da öfke biçiminde görülebilir (59). Şizofrenili hastaların yaklaşık %25'inde herhangi bir dönemde depresif belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu belirtiler akut alevlenme ve psikozdan çıkış dönemlerinde (postpsikotik depresyon) daha sık görülmektedir. Sözkonusu tablo, antipsikotiklerin yol açtığı disfori, akinezi ve birincil negatif belirtilerden ayırt edilmelidir (1). Uyku örüntüsünde bozukluklar olabilir. Kişi yemeğe karşı ilgisini yitirebilir ya da sanrısız inanışının bir sonucu olarak yemeği reddedebilir. Sıklıkla psikomotor aktivite bozuklukları vardır. Düşünceleri yoğunlaştırmada güçlük sıklıkla bulunur ve bu da, dikkatini odaklama sorunlarını ya da iç uyarınlarıyla aşırı uğraşmaya bağlı dikkat dağınıklığını yansıtır olabilir. Temel entellektüel işlevlerin şizofrenide bozulmadığı düşünülürse de bilişsel işlev bozukluğunun kimi belirtileri sıklıkla bulunur. Kişi konfü ya da yönelim bozukluğu gösteriyor olabilir, aktif semptomların alevlenmesi döneminde ya da çok ağır negatif semptomlar olduğunda bellek bozukluğu görülebilir. Sıklıkla içgörü yoksunluğu vardır ve bu, sonlanımın kötü olacağını öngörülmesini sağlayan en iyi göstergelerden biridir. Depersonalizasyon, derealizasyon ve somatik kaygılar ortaya çıkabilir ve bazen bunlar sanrısız bir yoğunluğa ulaşabilir. Bazen motor bozukluklar (grimas, postür alma) da bulunur. Şizofrenisi olan kişilerin yaşam süreleri çeşitli nedenlerden ötürü toplumun diğer bireylerinin ortalamasından daha kısadır. İntihar

önemli bir etkidir, çünkü şizofreniklerin yaklaşık %10'u intihar girişiminde bulunur. İntihar olasılığını artıran etkenler; erkek olma, paranoid tip (1) 30 yaşın altında olma, depresif semptomlar, işsizlik ve yakında hastaneden çıkarılmış olma gibi etkenlerdir. Şiddete başvurma eylemlerinin toplumun diğer bireylerinin ortalamasına göre daha sık olup olmadığına ilişkin bilgiler çelişkilidir. Madde kullanımı ile ilişkili bozukluklara (nikotin bağımlılığı da dahil olmak üzere) ve komorbiditeye de sık rastlanır. Şizofreninin başlangıcından önce şizotipal, şizoid ya da paranoid kişilik bozukluğu bulunabilir. Bu kişilik bozukluklarının şizofreninin prodromu mu, yoksa bunların daha erken yaşlarda ortaya çıkan ayrı bozukluklar mı olduğu açık değildir (49, 59).

A.9. AYIRICI TANI

Psikotik belirtilerin yaygın olarak birçok fonksiyonel ve organik beyin bozukluğunda görülmesi nedeniyle, şizofreni tanısı koyarken, diğer bozuklukların dışlanması önem taşımaktadır. Bu nedenle, dikkatli bir hastalık öyküsü alınması ve fizik hastalık ya da maddenin neden olduğu psikotik bozukluğun dışlanması için fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinin yapılması gereklidir. Ayrıca hastalık belirtilerinin zaman içinde değişkenlik gösterebileceği göz önünde bulundurulmalı ve kişinin eğitim düzeyi, entellektüel yetileri ve ait olduğu kültürün özellikleri değerlendirilmelidir. Uygulamada tanı karmaşasına en çok yol açan durumlar içinde akut mani, psikotik depresyon, sanrısız bozukluklar, şizotipal kişilik bozukluğu ve madde kötüye kullanımı sayılabilir (1, 49).

B. NİTRİK OKSİD

B.1.YAPISI ve ÖZELLİKLERİ

Önceleri otomobillerin egsozu ve sigara dumanında bulunan, asit yağmurlarına yol açan, çevre kirlenmesine neden olan ve ozon tabakasını tahrip eden bir gaz olarak bilinen NO; günümüzde memeli canlılarda hücre, doku, organ ve sistemlerin fonksiyonlarının düzenlemede rol alan önemli bir molekül olarak tanımlanmaktadır (60-63).

NO; bir azot ve bir oksijen atomu içeren esterleşmemiş bir elektrona sahip, gaz

yapısında, küçük, yüksüz ve lipofil bir moleküldür. Bilinen en düşük moleküler ağırlıklı, memeli hücresi sekresyon ürünüdür. Dayanaksız bir moleküldür. 3-5 saniye gibi çok kısa bir yarı ömre sahiptir. Biyolojik membranlardan çok kolay difüze olabilir (61, 64, 65).

B.2.TARİHSEL GELİŞİMİ

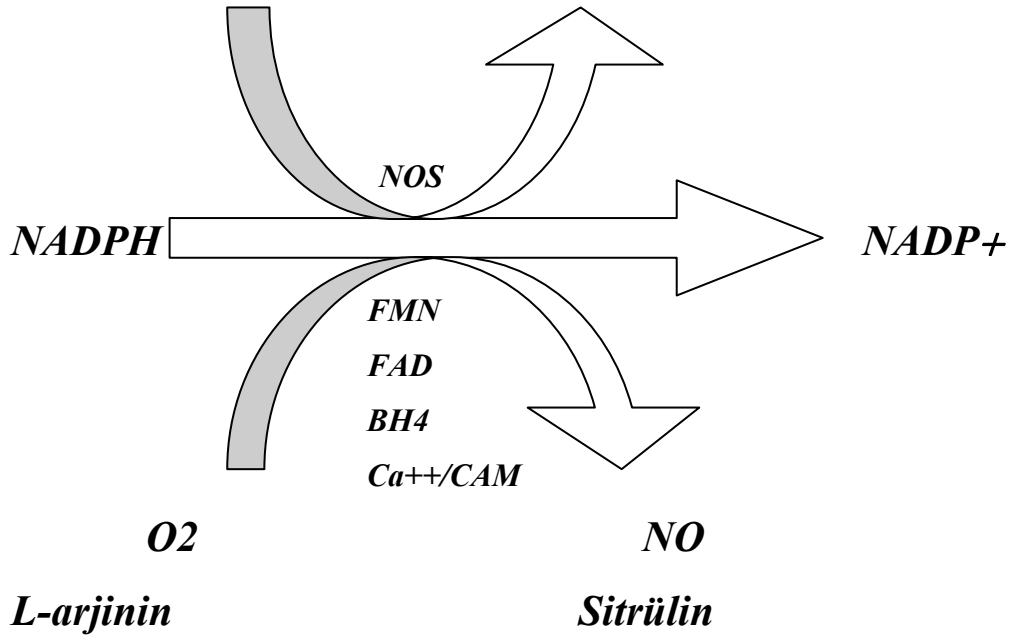
Furchgott ve Zawadzki ilk kez 1980 yılında endotel hücrelerinin, EDRF (endotel kaynaklı gevşetici faktör) olarak isimlendirdikleri, asetil kolin bağımlı vazodilatasyon sağlayan, nonprostanoid bir madde salgıladıklarını gösterdiler (66). Daha sonra yapılan çalışmalarda; EDRF ve NO'nun benzer farmakolojik özellikler gösterdiğinin saptanması üzerine, EDRF'nin NO olabileceği ileri sürülmüştür (67). Moncada ve arkadaşları da NO'nun; kültür endotel hücreleri tarafından serbestleştirildiğini ve EDRF'nin biyolojik etkinliğinden sorumlu olduğunu gösterdiler (62). Endotel hücrelerinin NO sentezi için L-arjinini kullandığının anlaşılmasının ardından (68), Bredt ve arkadaşları (69) tarafından nitrik oksid sentaz (NOS)'ların klonlanması gerçekleştirilmiştir.

B.3. BİYOSENTEZİ

NO, L-arjininden; sitokrom p-450 redüktaz homoloğu olan, NOS olarak bilinen enzim ailesi tarafından, birbirinden bağımsız iki monooksijenizasyon reaksiyonu ile sentezlenir. Yan ürün olarak L-sitrülin oluşur. Normalde L-arjinin seviyesi sürekli salınan NO sentezi için yeterlidir. Bu reaksiyonun yan ürünü olan L-sitrülin, bir azotla birleşerek tekrar L-arjinine dönüşür ve bu suretle de L-arjinin temin edilmiş olur (61, 62, 64, 70, 71). L-arjinin'den NO sentezinde, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP), kalmodulin, oksijen ve dört kofaktöre (hem, FMN=falvin mononükleotid, FAD=flavin adenin dinükleotid ve BH4=tetrahidrobiyopterin) gereksinim duyulduğu anlaşılmıştır. NO sentezi hakkındaki son görüşler, iki oksijen molekülünün aktivasyonu ile bir çift oksijen atomunun, arjinin substratına girerek, NO ve sitrülünü oluşturması şeklindedir (61, 72-74) (Şekil 1).

L-arjinin

Sitrülin



NOS: nitrik oksid sentaz; FMN: falvin mononükleotid; FAD: flavin adenin dinükleotid; BH4: tetrahidrobiopterin; CAM: kalmodulin.

Şekil.1. NO biyosentezi

NOS: İn vivo L-arjinin'den NO yapımını katalize ederler. İlk olarak 1989 yılında tanımlanmış (65, 66), 1990 yılında izole edilmiş (76), ve 1991 yılında klonlanmıştır (69). NOS'lar, regülasyon ve aktivitelerine göre iki temel gruba ayrılmıştır:

1. Yapısal izoformlar: Nöronal ve endotelial hücrelerde her zaman mevcut olup; kalsiyum tarafından aktive edilir ve az miktarda fakat sürekli NO yapımını sağlar. NO'nun fizyolojik oluşumu ve rol aldığı fizyolojik sinyalleri iletimi bu yolla olur (60, 63).

2. İndüklenebilir izoformlar: Makrofaj, hepatosit, kondrosit, vasküler düz kas hücreleri, akciğer epiteli ve kuppfer hücrelerinde bulunan bu enzimler ise, normal şartlarda NO üretmezler. Ancak bakteriyel endotoksinler ve sitokinlerle oluşan uyarıya cevap olarak sürekli ve fazla miktarda NO üretirler. NO'nun patolojik düzeyde salınımı ise bu yolla olmaktadır (60, 63)

NOS izoenzim tipleri ve özellikleri Tablo.2’de özetlenmiştir (73, 77-79).

Tablo.1.NOS izoenzim tipleri ve özellikleri

| <i>Özellik</i> | <i>Yapısal NOS</i> | <i>İndüklenebilen NOS</i> |
|------------------------------|--|--|
| <i>Hücrel kaynak</i> | <i>Endotel hücreleri*</i> <i>Trombositler</i> <i>Santral, periferik sinir Sistemi</i> <i>Adrenal gland</i> <i>Retina</i> <i>Astrosit</i> <i>Mast hücresi</i> | <i>Endotel hücreleri*</i> <i>Damar düz kas hücreleri</i> <i>Makrofajlar</i> <i>Nötrofiller</i> <i>Myokardium</i> <i>Hepatositler</i> <i>Akciğer epiteli</i> <i>Glia hücresi</i> |
| <i>Ca++ bağımlılığı</i> | <i>Bağımlı</i> | <i>Bağımsız</i> |
| <i>Salınım özellikleri</i> | <i>Geçici</i> <i>Az miktarda (pmol)</i> | <i>Devamlı</i> <i>Çok miktarda (nmol)</i> |
| <i>Aktivatörleri</i> | <i>Fizksel ekzersizler</i> <i>Aminoasitler</i> <i>Trombin</i> <i>Asetilkolin</i> | <i>Lipopolisakkaritler (LPS)</i> <i>Tümör nekrozis faktör (TNF)</i> <i>İnterlökin 1-6</i> <i>İnterferon-γ</i> |
| <i>İnhibitörleri</i> | <i>L-arjinin analogları</i> | <i>L-arjinin analogları</i> |
| <i>Selektif inhibitörler</i> | <i>7-nitroindozoller</i> | <i>Aminoguanidin</i> <i>Glikokortikoidler</i> |
| <i>Fizyolojik hedef</i> | <i>Fizyolojik düzenleme</i> <i>Antiinflamasyon</i> | <i>Host defans</i> <i>Sitotoksite</i> <i>İnflamasyon</i> |

**Vasküler endotel hücrelerinde hem yapısal hem de indüklenebilen NOS’lar bulunur.*

B.4. MOLEKÜLER HEDEFLERİ:

NO’nun aktiflediği enzimler arasında çözünebilir guanilat siklaz (çGS) ve ADP-ribozil transferaz yer alır. NO, üretildiği hücrelerde, enzim içindeki hem grubu ile birleşip çGS’yi aktive eder. Böylece otokrin bir etki gösterir. Guanilat siklaz aracılığı ile oluşan cGMP, protein kinazları, siklik nükleotid fosfodiesterazları, iyon kanallarını ve olası diğer proteinleri etkiler (80).

Makrofajlardaki NO tümör hücresi ve mikroorganizmalardaki Fe-S taşıyan enzimleri nitrolayarak antimikrobiyal, antitümöral ve sitotoksik etki gösterir. NO ferritinle reaksiyona girerek serbest demir salınımına yol açar. Makrofaj kökenli NO, tümör hücresinin DNA sentezini engeller (60, 62, 64, 81, 82).

B.5. BİYOLOJİK ETKİLERİ:

Biyolojik yarı ömrü saniyeler düzeyinde olan NO, insan fizyolojisi ve fizyopatolojisinde önemli bir yer işgal etmektedir (83,84). Rol aldığı olayları şöyle sıralayabiliriz (61, 62, 82, 85, 86):

- Vasküler düz kas relaksasyonu ile vazodilatasyon,*
- Nörotransmitter (SSS'de ve periferde nonadrenerjik-nonkolinerjik [NANK] sinirlerde)*
- Antiproliferatif etki (endotel ve düz kas hücresinde)*
- Trombosit adezyon ve agregasyonunda inhibisyon, doku plazminojen aktivatörü artışı, fibrinolizis*
- Eritrosit deformasyonunda artış*
- İmmünomodülatör reaksiyonlar*
- Lökosit adezyonunun inhibisyonu*
- Makrofaj aracılıklı nonspesifik immün yanıt (astım, ülseratif kolit, artrit, multipl skleroz)*
- Antibakteriyel (sitotoksik), antiviral, antiinflamatuvar etki*
- Antitümör (sitostatik)*
- Sinyal ileti için gereken fosforilasyon*

Bu biyolojik etkiler ışığında NO'nun kardiyovasküler sistem (KVS), SSS, gastrointestinal sistem, pulmoner sistem, endokrin sistem ve immün sistemin fizyolojik fonksiyonlarında önemli bir yeri mevcuttur.

B.6. METABOLİZMASI

NO endotel hücrelerinden yarı ömrü sadece birkaç saniye olan, kararsız bir bileşik olarak salınır. NO'nun belirgin bir bölümünün damar düz kas tabakasına yayıldığı ve az miktarının da damar lümenine doğru serbestleştiği düşünülmektedir. Damar içerisine serbestleşen NO lümenine yakın olan trombositlerle etkileşir, ancak diğer yandan çözünmüş oksijen ve oksijen radikalleri ile hızla inaktive olur (62, 87).

NO, damar düz kas hücrelerinde ve trombositlerde çözünebilir guanilat siklazı aktive eder. Enzimden ayrılan NO nitrit (NO₂)'e dönüşür ve ilk önce plazmaya sonra eritrositlere geçer. Eritrositlerde de hemoglobin ile reaksiyona giren nitrit, nitrat (NO₃)'a indirgenir. Kan akımı içinde diffüze olan NO'nun bir kısmı direk olarak eritrositler tarafından alınır ve oksijene hemoglobinden gelen oksijenin ilavesiyle nitrate dönüştürülür. Oluşan nitrat plazmaya verilerek böbrekler yoluyla atılması sağlanır. Kandaki nitrat konsantrasyonu, nitrit konsantrasyonundan 100 kat fazladır (64, 77, 82, 88-91).

B.7. NİTRİK OKSİD ve SSS

B.7.a. SSS'deki Sentezi ve Dağılımı

SSS'de varlığı kanıtlanan NO, serebellumda en yüksek, medullada ise en düşük yoğunlukta bulunmaktadır. Hipotalamus, orta beyin, striatum, hipokampus ve kortekste de aktivite gösteren NO, SSS'de serebral damar endotel hücreleri, immünolojik olarak uyarılabilen mikroglia ve astrositler, NANK sinirler ve glutamerjik nöronlar olmak üzere başlıca dört kaynaktan sağlanır (62, 92).

NO SSS'de yaygın olarak sentezlenmektedir (93). 1977 yılından beri hayvan beyinlerinde yapılan çalışmalarla NO'in beyindeki fonksiyonları araştırılmaktadır. 1988 yılında yapılan bir çalışmada (94) NMDA reseptörlerinin uyarılması ile salınan, cGMP düzeyinde yükselmeye neden olan NO'in SSS'de etkili bir haberci molekül olduğu ileri sürülmüştür. Daha sonraları sıçan sinaptosomal hücre kültüründe yapılan çalışmalarda, ortamda NADPH varlığında L-arjinin eklenmesi ile NO ve sitrülin oluşumunu sağlayan enzim, NOS enzimi tanımlanmış (74), gösterilmiş (76), ve cDNA'sı klonlanmıştır (69).

SSS'de varlığı gösterilmiş olan NOS'un Ca⁺⁺ bağımlı yapısal şeklinin nöronlarda, Ca⁺⁺ gerektirmeyen, uyarılabilen şeklinin ise glia hücrelerinde olduğu ileri sürülmüştür. NOS'un her iki formu, SSS'de farklı lokalizasyonlar gösterir ve etkileri için değişik sinyaller gerektirir. Yine her ikisi de kofaktör olarak NADPH, BH₄, FAD, FMN'yi kullanır ve NO ile L-sitrülin üretimi için substrat olarak L-

arjinin ve moleküler O₂'ye ihtiyaç duyarlar (95).

Normalde inaktif durumda olan NOS, presinaptik veya postsinaptik reseptörlerin uyarılması ile aktive olur. Aktivasyon için majör uyarı, kalsiyuma geçirgenliği fazla olan iyon kanalı ile birleşen NMDA reseptörlerinin uyarılmasıdır(95). Postsinaptik reseptörlerin serotonin, bradikinin, endotelin, asetilkolin ve noradrenalin gibi nörotransmitte ve nöromodülatörlerle uyarılması ise, kalsiyumun hücre içine akımına veya intrasellüler depolardan serbestleşmesine neden olur. Artan hücre içi CA⁺⁺ ise nNOS'u aktive eder. Sentezlenen NO için hedef madde, kan damarları düz kas hücresi ve diğer periferik dokularda olduğu gibi çGS'dir. çGS'nin uyarılması, cGMP düzeyinde artışa neden olur. Düz kas hücresinde cGMP, cGMP bağımlı protein kinazları aktiflemektedir. Bu mekanizma SSS'de sadece serebellar purkinje hücrelerinde bulunmaktadır (96).

Serebellar granül hücreleri, NO için ana kaynağı oluştururlar. Bu hücrelerin primer kültürlerinde, glutamat reseptörlerinin NMDA ile uyarılması, NO üretiminin artmasına ve buna paralel olarak cGMP oluşumuna yol açmaktadır. İmmünohistokimyasal sonuçlar, serebellumda astrosit cGMP konsantrasyonlarının NMDA reseptör uyarılmasından sonra arttığını göstermektedir (96).

B.7.b. NO ve NMDA Reseptörleri

NMDA reseptörü, voltaja duyarlı bir iyon kanalıdır ve uyarıldığında, nöron içine Ca⁺⁺ geçişi olur. Hücre içinde kalsiyum artışı, diaçilgliserol ve eikozonoidleri oluşturmak üzere fosfolipazların uyarılmasına neden olur. Ek olarak inositol tri fosfat, protein kinaz C ve yapısal NOS aktivasyonu gibi birçok olayı başlatır (95). NO'nun SSS'de rolünü araştıran çalışmalar, NMDA reseptör aktivasyonunun, NO üretimi yolu ile hücre içinde cGMP artışı yaptığını göstermiştir. Serebellum, hipokampus ve SSS'in farklı bölgelerinde yapılan araştırmalar, NMDA reseptör aktivasyonu ile NO arasındaki söz konusu ilişkiyi daha açık biçimde ortaya koymuştur (95, 97).

B.7.c. SSS'deki Etkileri

Son yıllarda yapılan çalışmalarla NO'nun üretildiği postsinaptik bölge, presinaptik uç, komşu nöronlar veya glia'da birçok etkileri olduğu açıklık kazanmıştır. Bu etkiler arasında; nörotransmitter olarak etkisi, nörotransmitter salınımı-geri alınımı ve reseptörlerine olan etkisi, siklooksijenaz enzim aktivasyonu, serbest radikallerin yok edilmesi, nöronal toksisite, lipid membran ve gen değişikliği sayılabilir (95).

NO'nun, hem SSS'de hem de periferik sinir sistemlerinde, sinaptik iletimde bir rolü olduğuna ilişkin önemli bulgular vardır. Sinaptik plastisite (sinaptik geçişte kolaylık) ve uzun süreli kolaylaştırma (LTP), SSS'de NO'nun önde gelen işlevlerindedir. NO'nun küçük, reaktif gaz şeklinde bir molekül olması, nöronal membranlardan kolaylıkla geçebilmesi ve yarılanma ömrünün saniyelerle ölçülebilecek kadar kısa olması, SSS'de bu role uygunluğunu göstermektedir. NO'nun bu özellikleri ile "geriye dönük iletici" (retrograd transmitter) şeklinde davranabileceği fikri ortaya atılmıştır. Bir reseptörün aktivasyonu ile postsinaptik nöronda NO üretilir ve daha sonra NO buradan süratle presinaptik bölgeye geçer. Bu özelliğinden dolayı, uyarılabilirliğin artışında ve sinaptik bağlantıları kuvvetlendirmesinde NO'nun rolü olabileceği öne sürülmüştür. "Geriye dönük iletici" etkisi olduğu düşünülen NO, sentezi yapıldığı nöronu etkileyebilir, presinaptik bölge, komşu glia ve/veya diğer nöronlara geçişi olabilir veya klasik bir nörotransmitter gibi davranabilir (95).

NO'nun SSS'deki bir diğer önemli etkisi ise eksitatör ve inhibitör aminoasitler, katekolaminler ve asetilkolin gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımını düzenlemesidir. Endojen bulunan veya NMDA reseptörlerinin uyarılması ile salınan NO'nun presinaptik olarak etkiyip, sinaptik aktiviteyi değiştirerek nörotransmitter salınımının düzenlenmedinde rol aldığı bildirilmiştir (131, 98, 99). Sıçan striatal kesitlerinde, NO'nun bazal ve uyarılmış dopamin salınımını arttırdığı gösterilmiştir (131, 100). NO nörotransmitter salınımını presinaptik yüzde kalsiyumun hücre içine akımını ve sinaptik veziküllerin protein yapısını değiştirerek etkilemektedir (101). NO'nun dopamin, serotonin ve glutamatın geri alınımı üzerine de, etkisinin

olduğu düşünölmektedir (102). NO/cGMP yolağının adenozin A3 reseptörlerinin uyarılması ile artan serotonin geri alınımında 2. Haberci görevi yaptığı, NO donörleri ve cGMP analogları ile geri alınımın arttığı bildirilmiştir (103).

NO'nun nörotransmitter salınım ve geri alınımını etkilemesi dışında nörotransmitter reseptörlerini de etkilediği bildirilmektedir. Bu etki özellikle NMDA reseptörlerinin uyarılması sonucunda sentezlenen NO ile olmaktadır (95).

NO; çeşitli enzim aktivitelerini, nörotransmitter salınım ve geri alınımını etkilemesi dışında, SSS'de serebro vasküler sistemin düzenlenmesi, serebral iskemi, felç, öğrenme, hafıza, iştah, susama, koku alma, ağrı duyumsaması, alkolün neden olduğu beyin hasarı, AIDS-demans nöropatolojisi, Alzheimer ve Huntington hastalıklarındaki nörotoksisite gibi birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda da rol almaktadır (104).

NO'nun SSS'deki tüm bu etkileri göz önüne alınarak depresyondaki olası rolü açıklanabilir. Depresyon etyopatogenesinde nörotransmitter dengesinde farklılaşmalar olduğu bilinen bir ruhsal bozukluktur. NO'da SSS'de nörotransmitter salınımını ve geri alınımının düzenlenmesinde etkileri olan bir molekül olarak depresyon etyopatogenesinde önemli olabileceği düşünölebilir. SSS'de NO sentezi için başlıca uyarıyı sağlayan NMDA reseptörlerinin anksiyete ve affektif hastalıklarda rol aldığı ve NMDA reseptör antagonistlerinin hayvan modellerinde anksiyolitik ve antidepresan etki gösterdiği bildirilmiştir (105). Anksiyete oluşmasında önemli ölçüde yer alan serotonin ve noradrenalinin, salınımını arttıran NMDA reseptörlerinin baskılanması veya NO sentezinin inhibisyonu sonucunda, anksiyolitik etkinin oluştuğu birçok araştırmacı tarafından varılan ortak görüştür (105-108). NMDA reseptör antagonistleri antidepresan etki gösterdiğine göre, NMDA uyarılması ile salınan NO'nun inhibisyonu da antidepresan etki oluşturabilir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada NOS inhibitörü olan 7-Nitro indazol ile hayvanlardaki anksiyolitik ve antidepresan etki gösterilmeye çalışılmış ve oldukça tatminkar sonuçlar elde edilmiştir (109). NOS inhibitörlerinin depresyonda kullanılmaları ile psikofarmakolojik tedavide yeni gelişmeler ortaya çıkabilir. Psikofarmakolojik depresyon tedavisi açısından da NO araştırılması gereken yeni bir moleküldür (109).

B.8. NO ve DİĞER SİSTEMLER

Organizmada çeşitli hücre ve dokularda sentezlenen NO; SSS haricinde KVS, immün sistem, solunum sistemi, GIS, ürogenital sistem ve endokrin sistemler üzerinde de etkileri olan bir moleküldür.

KVS'ye etkileri: KVS'deki en önemli rolü, kan akımının ve kan basıncının düzenlenmesi üzerindeki etkisidir. Bazal veya uyarı sonucu, endotelden sentezlenip salıverilen NO, cGMP aracılı vazodilatasyon oluşturur. Bazal salınan NO, damarlarda var olan dilatör tonustan sorumlu tutulmaktadır. Damar endotelinin en önemli fonksiyonu, damar tonusunu ayarlamaktır. Bunu da NO gibi bir çok vazoaktif madde ile oluşturur (110). Damar endotelinin bir diğer görevi de, non-adheziv damar iç yüzeyini sağlamaktır. Bu antikoagulan, fibrinolitik ve antitrombotik mekanizmalarla sağlanır. Endotelden kaynaklanan relaksasyon faktörü NO, trombosit adezyonu ve agregasyonunu inhibe eder (111, 112). Endotelin yapısında ve fonksiyonundaki anormalliklerin, bir çok vasküler hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Esansiyel hipertansiyon, ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, impotans, diyabet, reperfüzyon hasarı ve hiperkolesterolemi gibi patolojilerde, NO sentezi azalmış veya yıkımı artmıştır (62, 113, 114). Söz konusu patolojilerin droglarla tedavisi sonucu, damarlarda azalmış olan NO yanıtının düzeldiğinin gözlenmesi, tedavide kullanılan drogların NO üzerinden etki gösterdiklerini düşündürmüştür. Bu tip drogların başında organik nitratlar gelmektedir. Bu drogların NO'ya metabolize olarak, cGMP aracılığıyla gevşemeyi sağladığı düşünülmektedir (115, 116). Pulmoner hipertansiyon tedavisinde de, inhalasyon yoluyla uygulanan NO'nun yararlı olabileceği ve sistemik etki oluşturmadan lokal etki sağlanabileceği bildirilmiştir (117, 118).

İmmün sisteme etkileri: İmmünolojik uyarı ile makrofajlar, nötrofiller, hepatositler, endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri, astrosit ve mikroglia hücrelerinde bulunan iNOS enzimi aktive olur ve NO sentezlenir (119). Sentezlenen NO invaziv mikroorganizmalar, tümör hücreleri ve kısmen vücut hücreleri için sitotoksik etki oluşturur (120). Vücut hücrelerinin de etkilenmesi, immünolojik olaylarda görülen lokal ve sistemik doku hasarını açıklamaktadır (62). İmmünolojik uyarı ile iNOS enzimi aracılığıyla sentezlenen NO'nun, T hücre çoğalmasını inhibe ettiği (121), makrofajlarda viral replikasyonu engellediği (122), hepatositlerde total

protein sentezini baskıladığı (123), nöronlarda ve oligodendritlerde hücre lizisine neden olduğu bildirilmektedir (124). iNOS enzimi glukokortikoidlerle inhibe edilebilir; glukokortikoidlerin eritem ve ödemi önleyici etkileri bu inhibisyona bağlanabilmektedir (119).

GIS'e etkileri: *NO GIS'de de nörotransmitter olarak görev yapar. Mide-bağırsak kanalının dalga şeklinde kasılması ve gevşemesi işlevinin gevşeme aşamasında NO'nun rol aldığı gösterilmiştir (70). Prostaglandin türevleri ve diğer koruyucu faktörlerle birlikte NO'nun mukoza ülserlerini önlemeden sorumlu olduğu düşünülmektedir (125). Bebeklerde görülen infantil hipertrofik pilor stenozu denilen, mide boşalmasını engelleyen ve kusmalara yol açan kasılmaların NO eksikliği sonucunda oluştuğu gösterilmiştir (70).*

Solunum sistemindeki etkileri: *Solunan havada NO'nun düzeylerinin belirlenmesi bu konuda çok sayıda araştırma yapılmasına neden olmuştur. NO pulmoner damarların tonusunu modüle etmektedir, yani NO pulmoner EDRF'dir ve inhalasyonla NO gazı uygulayarak pulmoner hipertansiyonu düşürmek mümkündür. NO gazı, deneysel koşullar altında bronkospazmı yok etmek için başarıyla kullanılmıştır (126).*

Ürogenital sisteme etkileri: *Üriner sistemde mesane ve üretrada NANK ileti saptanmıştır. Detrüssör kası sfinkter uyumsuzluğu, mesane işlev bozukluğu ve çeşitli inkontinans tiplerinde L-arjinin/NO yolağının etkili olduğu düşünülmektedir (127). Üretrada ise, kolinerjik, noradrenerjik ve NANK innervasyon mevcuttur. Kadınlarda daha sık rastlanan üretral gevşemenin artmış olmasından kaynaklanan inkontinans tipleri, NOS enzim inhibitörleri kullanılarak tedavi edilebilmiştir. Genital sistemde ise, penil ereksiyon sırasında oluşan düz kas ve damar gevşemesi nitreerjik inhibitör ileti aracılığıyla olmaktadır (62). İmpotans tedavisinde nitroprussid veya nitrogliserin gibi NO donörlerinin penise doğrudan enjeksiyonu yararlı olabilmektedir. Bu nedenle impotans tedavisinde izlenmesi gereken yolun, yeni NO donörü olabilecek ilaç ve yöntemlerin geliştirilmesi olduğunu bildirilmiştir (128).*

Endokrin sisteme etkisi: *Adrenal bezde korteks ve medullada var olan NANK*

iletinin, hormon sentez ve salınımını kontrol ettiği ileri sürülmektedir (129). Diyabetin her tipinde, gecikmiş vasküler lezyonların gelişmesinden NO yetersizliğinin sorumlu olduğu artık bilinmektedir. Pankreasın adacık hücrelerinden insülin salgılanmasında L-arjinin ve NO'nun rolü araştırılmaktadır. Son çalışmalar, L-arjininin insülin salgılanmasında ikili bir etkiye sahip olduğu yönündedir (130). Tip-I diyabetin etyolojisine karışan farklı bir NO mekanizması ortaya çıkarılmıştır. Aktive olmuş makrofajlardan büyük miktarlarda NO salgılanması pankreasın adacık hücrelerinin otoimmün yıkımından sorumlu gibi görünmektedir. Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan diyabetin gelişmesini NOS inhibitörleri uygulayarak durdurmak olanaklı olmuştur. Böylece NOS inhibitörleri aktive olmuş makrofajlar aracılığıyla adacık hücrelerinin yıkımını önlemektedir (130).

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

A. Hasta Grupları

Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Polikliniğine başvuran, yatarak ya da ayaktan tedavi gören, DSM-IV tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış hastalardan, çalışma ölçütlerine uyanlar araştırmaya alındı.

Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

Hastalar için çalışmaya alma kriterleri:

- 1. DSM-IV'e göre şizofreni tanısı konulmuş olması*
- 2. 18 yaşından büyük olma*

Hastalar için çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1. Organik bir hastalığın varlığı*
- 2. Halen enfeksiyöz bir hastalığı olma*
- 3. İmmün-endokrin sistemi etkileyecek ilaç kullanımı*
- 4. Alkol ve madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının varlığı*

Kontrol grubu, Fırat Tıp Merkezinde sağlık personeli olarak çalışan, çalışma ltlerini karşılayan 25 sağlıklı kadın ve erkek bireylerden oluşturuldu.

Kontrol grupları için dışlama kriterleri:

- 1. Bireysel veya ailesel psikiyatrik bozukluk öyküsü*
- 2. Önceden geçirilmiş stresli yaşam hikayesi*
- 3. Son üç ay içerisinde tıbbi tedavi hikayesi olması*

B. Çalışmada Kullanılan Araçlar

B.1. Sosyodemografik Bilgi Formu

Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış yarı yapılandırılmış sosyodemografik ve klinik bilgi formu kullanıldı. Bu formda yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, meslek, sosyoekonomik düzey, yaşadığı yer, hastalığın başlama zamanı, hastaneye yatış sayısı, hastalık süresi, varsa daha önceden ya da şimdi kullandığı ilaçlar ve sigara öyküsü bulunmaktadır.

B.2. DSM-IV

DSM-IV Eksen I tanularının konması için geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme ölegidir. Türkçe evirisi Köroğlu ve ark. tarafından yapılmıştır (59).

B.3. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)

Denekte şizofrenide ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değerimini ölçmek için kullanılmaktadır. Asıl hedefi farmakolojik tedavi sırasında değerikliği ölçmek olduğu için değerime duyarlıdır. Orijinal versiyonunda 16 madde vardır ancak daha sonra ölçek 18 maddeye çıkarılmıştır. Ölçek, görüşmeci tarafından doldurulmaktadır. Ölçeğin orijinal versiyonundaki her madde 0-6 arasında puanlama ile değerlendirilir. Toplam puan maddelerden elde edilen puanların toplanması ile hesaplanır. Ancak kesme puanı olmadığından karşılaştırmalı çalışmalarda ve özellikle ilgi alanı olan ilaç

çalışmalarında tedavi değişimini göstermek üzere kullanılması önerilmektedir. Puanlamada 15-30 minör sendromu, 30 ya da üzeri ise major sendromu ifade eder. Overall ve Gorham (131) tarafından geliştirilmiştir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Soykan (132) tarafından yapılmıştır.

C. Biyokimyasal Analizler

NO düzeylerinin saptanması için, çalışma kriterlerine uyan hasta ve kontrol gruplarından kan örnekleri sabah 08.00-11.00 saatleri arasında alındı. Serum NO düzeyleri Griess reaksiyonu kullanılarak Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Biyokimya Kliniği Laboratuvarında ölçüldü.

D. Uygulama

Çalışmaya başlamak için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak imzalı onay alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerle DSM-IV tanı ölçütlerine göre tanı amaçlı psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Hasta grubunda çalışmaya başlamadan önce 4 haftalık bir arınma periyodu ve gerekli hastalarda ilaç dozlarının stabilizasyonu gerçekleştirildi. Kontrol ve hasta grubundan, sabah 08.00 – 11.00 saatleri arasında kan örnekleri alındı.

E. İstatistiksel Analiz

Gruplarda elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplarda sosyo demografik özellikler açısından farklılıkların değerlendirilmesinde Ki-kare testi, gruplara arasındaki farkların değerlendirilmesinde ise tek yönlü varyans analiz ve post ANOVA testler olan Tukey B ile Scheffe testleri kullanıldı. Ayrıca gruplarda bazı parametrelerin karşılaştırılmasında Pearson ve Spearman korelasyon testi kullanıldı.

V. BULGULAR

A. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran

ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören 40'ı erkek ve 36'sı kadın olmak üzere toplam 76 hasta alınmıştır. Kontrol grubu 14'ü erkek 11'i kadın toplam 25 sağlıklı, gönüllü bireyden oluşturuldu. Hastaların yaş ortalaması, dezorganize şizofrenlerde 34.87±9.18, rezidüel şizofrenlerde 37.46±8.19, paranoid şizofrenlerde 34.57±8.52, farklılaşmamış şizofrenlerde 37.21±7.16 yıl idi. Kontrollerin ortalama yaşı 34.12±4.25 yıl idi.

Sosyodemografik özellikler ele alındığında; erkek, evli, ilköğretim mezunu, düşük ekonomik düzeyde olma, 5-10 yıl hastaneye yatış olması, çoklu atak geçirmiş olma ve sigara kullanım öyküsüne sahip olma önde gelen özelliklerdi. Hastaların sosyodemografik verileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo.2. Hastaların sosyodemografik özellikleri*

| | Kontrol (n=25) | Şizofreni (n=76) | | | |
|------------------|-------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| | | DezorganizeŞ (n=20) | Rezidüe Ş (n=16) | ParanoidŞ (n=21) | FarklılaşmamışŞ (n=19) |
| Yaş | 34.12±4.25 | 34.87±9.18 | 37.46±8.19 | 34.57±8.52 | 37.21±7.16 |
| Cins (E/K) | 14/11 | 14/6 | 5/11 | 7/14 | 14/5 |
| Medeni durum | | | | | |
| Evli | 16 | 7 | 10 | 9 | 14 |
| Bekar | 9 | 11 | 5 | 8 | 6 |
| Boşanmış | - | 2 | 1 | 4 | - |
| Eğitim Durumu | | | | | |
| Okuryazar değil | 2 | 10 | 2 | 1 | - |
| İlköğretim | 7 | 8 | 9 | 6 | 8 |
| Lise | 10 | 2 | 3 | 11 | 9 |
| Üniversite | 6 | - | 2 | 3 | 3 |
| Hastalık süresi | | | | | |
| 0-5 Yıl | | 1 | 10 | 7 | 10 |
| 5-10 Yıl | | 12 | 4 | 9 | 4 |
| 10-20 Yıl | | 6 | 1 | 3 | 2 |
| 20 yıl ve üzeri | | 1 | 1 | 2 | 1 |
| Atak sayısı | | | | | |
| 0-1 atak | | 6 | 8 | 6 | 10 |
| 1 ve üzeri | | 14 | 8 | 15 | 9 |
| Sigara Kullanımı | | | | | |
| Kullanıyor | 13 | 15 | 9 | 9 | 9 |
| Kullanmıyor | 12 | 5 | 7 | 12 | 10 |

B. Şizofreni Alt Grupları ve Kontrollerin NO düzeyleri

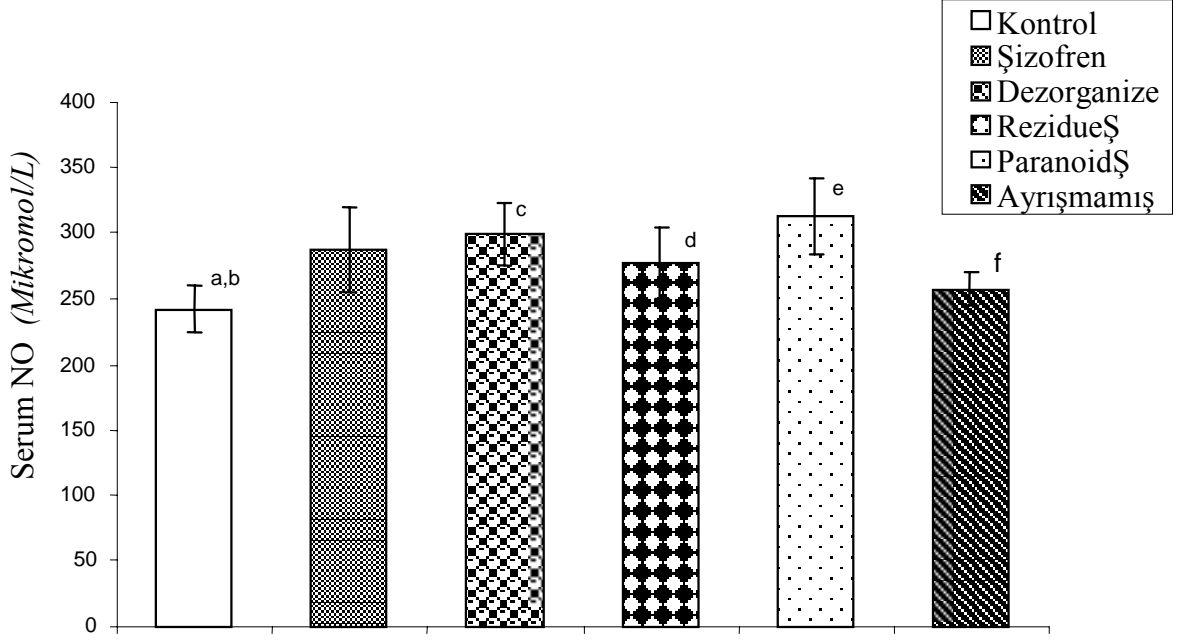
Toplam grup olarak şizofren hastalarda NO düzeyi 287.47±32.13 mikromol/L olarak ölçüldü. Paranoid, dezorganize, farklılaşmamış ve rezidüel şizofreni tiplerinde belirlenen serum NO düzeyleri sırasıyla 312.79±29.23, 299.22±23.64, 257.04±12.46 ve

276.90±27.21 mikromol/L idi. Kontrol grubunun NO düzeyi ise 241.90±17.55 mikromol/L olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla şizofrenili hastalar arasında ($p<0.001$); dezorganize, rezidüel, paranoid şizofrenlerle kontrol grupları arasında ($p<0.001$); dezorganize tip ile farklılaşmamış tip arasında ($p<0.001$); rezidüel tip ile paranoid tip hastalar arasında ($p<0.001$); paranoid tip ile farklılaşmamış tip şizofren arasında ($p<0.001$); farklılaşmamış şizofreni ile kontrol grubu arasında ise ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi.

Tablo.3. Hasta ve kontrol gruplarının NO düzeyleri

| | NO düzeyleri (Mikromol/L) |
|--------------------------------|--|
| Kontrol (n=25) | 241.90±17.55 ^{a,b} |
| Şizofreni (n=76) | 287.47±32.13 |
| Dezorganize Ş (n=20) | 299.22±23.64 ^c |
| Rezidue Ş (n=16) | 276.90±27.21 ^d |
| Paranoid Ş (n=21) | 312.79±29.23 ^e |
| Farklılaşmamış Ş (n=19) | 257.04±12.46 ^f |
| P | a $P<0.001$ K-Ş b $P<0.001$ K-DŞ, K-RŞ, K-PŞ c $P<0.001$ DŞ-FŞ d $P<0.001$ RŞ-PŞ e $P<0.001$ PŞ-FŞ f $P<0.01$ K-FŞ, |

Tabloda görüldüğü üzere şizofrenili hastalarla kontrol grubunun NO düzeyleri karşılaştırıldığında; şizofrenili grupta serum NO düzeyleri, kontrollerden daha yüksekti. Kontrol grubuna göre şizofreninin tüm alt gruplarındaki NO düzeyleri yüksek olmakla beraber, kontrol grubuna en yakın değerler farklılaşmamış tipte gözlemlendi ($p<0.01$). Paranoid şizofrenilerin serum NO düzeyleri ise kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksekti ($p<0.001$)



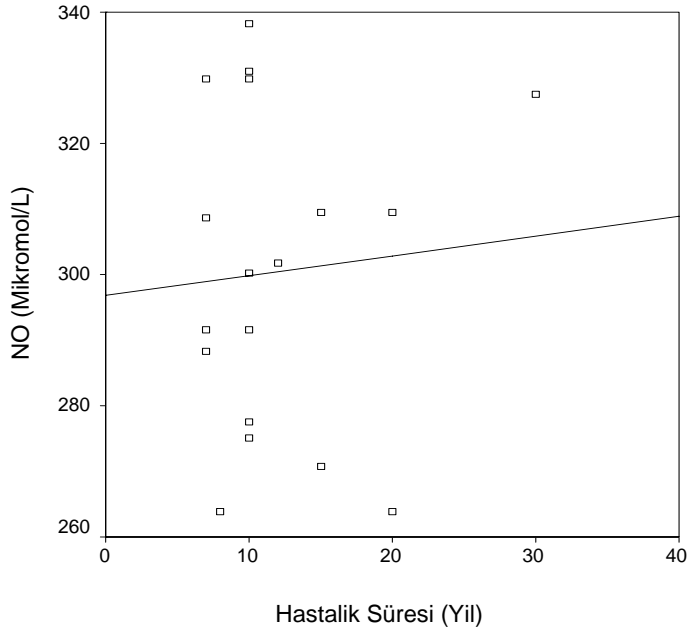
(a $P < 0.001$ K-Ş, b $P < 0.001$ K-DS, K-RŞ, K-PŞ, c $P < 0.001$ DS-FŞ, d $P < 0.001$ RŞ-PŞ, e $P < 0.001$ PŞ-FŞ, f $P < 0.01$ K-FŞ)

Şekil.2. Kontrol ve hasta gruplarında serum NO düzeyleri

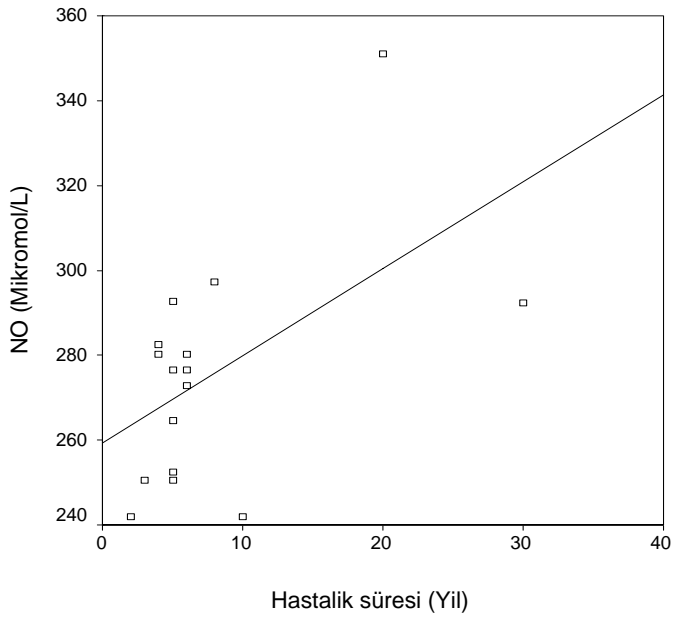
B. Grup İçi Korelasyon Analizleri

Şizofren hastaların serumlarındaki NO düzeyleri ile cinsiyet, yaş, eğitim durumu, sigara kullanma öyküsü, atak sayısı arasında anlamlı bir korelatif ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$). Hastaların NO düzeyleriyle hastalık süreleri arasında paranoid ($r: 0,536$ $p < 0.05$) ve rezidüel ($r: 0,546$ $p < 0.01$) alt tiplerde anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiş olup; farklılaşmamış ($r: 0,348$ $p > 0.05$) ve dezorganize ($r: 0,195$ $p > 0.05$) alt tiplerde böyle bir ilişki bulunamamıştır. Korelasyon analizlerine ilişkin grafikler Şekil 3-6'da gösterilmiştir.

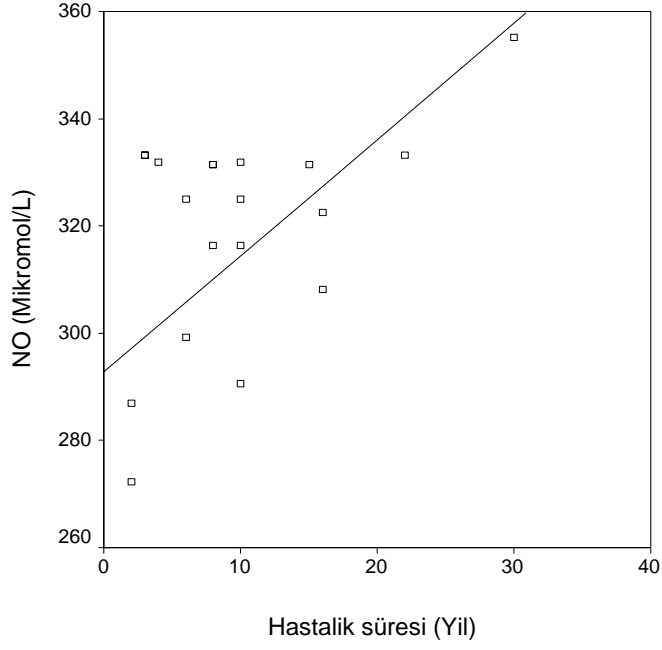
Hastalardaki NO düzeyi ile Hastalık süreleri arasındaki ilişkiler



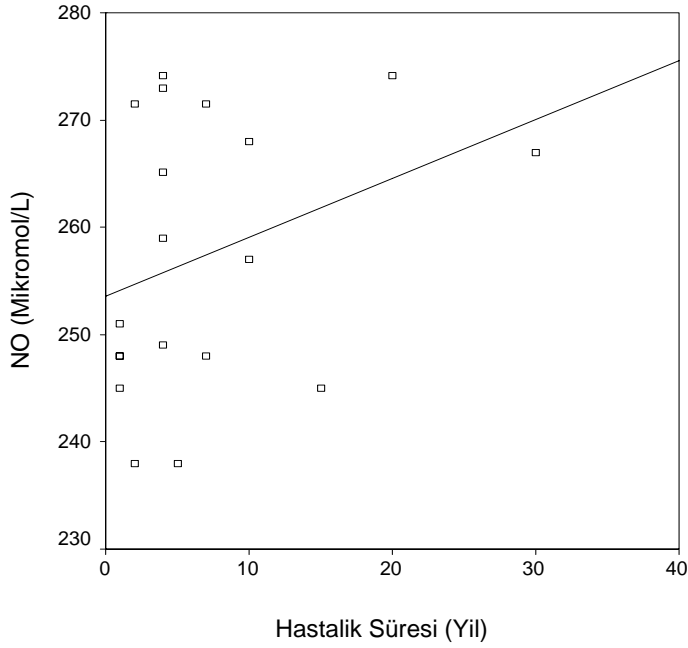
Şekil.3. Dezorganize şizofreni alt tipinde serum NO ile hastalık süresi arasındaki korelasyon analizi ($r: 0,195$ $p>0.05$).



Şekil.4. Rezidüel şizofreni alt tipinde serum NO ile hastalık süresi arasındaki korelasyon analizi ($r: 0,546$ $p<0.01$).



Şekil.5. Paranoid şizofreni alt tipinde serum NO ile hastalık süresi arasındaki korelasyon analizi ($r: 0,536$ $p<0.05$).



Şekil 6. Farklaşmamış şizofreni alt tipinde serum NO ile hastalık süresi arasındaki korelasyon analizi ($r: 0,348$ $p>0.05$).

VI. TARTIŞMA

Çalışmamız ruhsal bozuklukların etyolojisini açıklamada gündeme yeni girmiş moleküllerden olan NO'nun, şizofreni patofizyolojisindeki rolünü açıklaması açısından önemli bir adım olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle, tartışmaya geçmeden önce önemli bulguların sunulmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda paranoid, dezorganize, rezidüel, farklılaşmamış şizofreni alt tipleriyle sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu serum NO düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında önemli sonuçlar elde edilmiştir:

•Şizofrenili grupta serum NO düzeyleri, kontrollerden daha yüksekti. Kontrol grubuna göre, şizofreninin tüm alt tiplerindeki NO düzeyleri yüksek olmakla beraber, kontrol grubuna en yakın değerler farklılaşmamış tipte gözlemlendi. Paranoid şizofrenilerin serumlarındaki NO düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında ise belirgin olarak yüksekti.

•Yaptığımız grup içi korelasyon analizlemesinde ise; şizofren hastaların serumlarındaki NO düzeyleri ile hastalık süresi ilişkisini incelediğimizde; rezidüel şizofreni alt tipinde serum NO düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon belirlendi. Paranoid şizofreni alt tipinde de serum NO düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon belirlendi. Dezorganize şizofreni alt tipinde serum NO düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon mevcut değildi. Farklılaşmamış şizofreni alt tipinde de serum NO düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon mevcut değildi.

Şizofreni erken erişkinlik döneminde başlayan ve çoğu zaman yaşam boyunca devam eden kronik seyirli bir hastalıktır. Tanı sadece klinik veriler üzerine oturur ve tanı koymaya yönelik yardımcı bir laboratuvar test mevcut değildir. Genetik yatkınlık, değişik nörotransmitter sistemlerinin işlev değişiklikleri, çevresel, stressör etmenler ve aile içi etkileşimler gibi farklı etmenleri içeren heterojen bir etyoloji ve klinik görünümüne sahiptir. Şizofreni araştırmalarının odağı yapısal ve işlevsel beyin anormallikleri gibi muhtemel etyolojik faktörlerin araştırılmasına doğru bir yönelim göstermektedir. Şizofreniyi de içeren bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda, nitrik oksidin rolünün olduğu varsayımı, üzerinde önemle durulan görüşlerden biridir.

XVIII. yüzyılda John Dalton atmosferin bir parçasını oluşturan nitrojen ve oksijen molekülleri arasındaki etkileşimin oluşturduğu gazın varlığını kanıtladı. Bu basit molekülün tıbbi uygulamaları ve önemi son zamanlarda açıklanmaya başlanmasına rağmen, varlığı uzun süredir kabul edilmiş olmakta ve yirminci yüzyılın başından itibaren nitrogliserin gibi dolaylı NO salınımı yapan ilaçlar kalp krizinin tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı yüzyılda birkaç araştırmacı EDRF'nin NO olduğu sonucuna vardılar (67,133). Beyin içinde NO vazgeçilmez nörotransmitter olarak nitelendirilmiştir. Birkaç milisaniyede yayılır ve 100 mikron mesafe içinde lokalize çGS'nin hem grubu ile reaksiyona girer. NO'nun çevredeki diğer moleküllerle reaksiyonu, onun toksik ya da koruyucu özelliklerini belirler. Ek olarak NO membran reseptörlerine bağlanmaksızın postsinaptik bölgeden presinaptik bölgelere retrograd olarak yayılabilir. Bu nörotransmitter kesecikte birikmediği ve etkisi için arabuluculuk yapan membran reseptörlerine ihtiyaç duymadığı için diğer nörotransmitterlerle karşılaştırıldığında birçok yönden atipiktir (134, 135). NO'nun yegane yayılabilen nörotransmitter olma özelliği onun sinaptik plastisite yollarındaki potansiyel hareketini akla getirir (136). Öğrenme ve hafıza modellerinde NO'nun önemi NOS inhibitörleri enjekte edilmiş hayvanlarla yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (137, 138).

Beyinde NOS yaygın olarak bulunmaktadır fakat eşit dağılmamıştır (139, 140). Santral seviyede NO'nun hafıza, konvülziyonlar, serebral iskemi, retinada ışık sinyallerinin iletimi, davranış öğrenimi, şizofreni, bipolar bozukluk, yeme bozuklukları ve bağımlılıkta rolü olabileceği gösterilmiştir (141).

Son yıllarda değişik ruhsal bozuklukların patofizyolojisini açıklamada NO ile ilgili çalışmalar önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Bu önemin ortaya çıkışında NO'nun değişik vejetatif semptomlarla ve ruhsal bozukluklarla ilişkili olduğu bilinen nöroanatomik bölgelerle olası ilişkileri dışında çeşitli moleküllerle birleşerek nöronal hasar oluşturabilme kapasitesinin yeri büyük olmuştur. NO'nun sitokrom gibi hem içeren proteinlerle etkileşimi zararlı oksidatif fosforilasyona neden olur (142). NO O₂ ile birleşir ve peroksinitrit oluşur (ONOO), ve bu hücre yapılarına zararlı bir bileşiktir (143). Demir bakır gibi redokslanmış çeşitli indoller, sodyum kanallarının

reaktive olması, lipid peroksidasyonu, bazı moleküllerin nitrosilasyonu gibi çeşitli etkileşimlerle oluşan peroksinitrit ve onun metabolitleri de şiddetli hücre hasarı ile bağlantılıdır (144). Lipozomların ksantin oksidaza maruz kalmasıyla stimülasyon ve inhibisyonuyla lipid peroksidasyonunun sergilenen NO varlığında ortaya çıkan reaktif çeşitlerinin varlığı reaktif oksijen üretimine ve NO'nun reaksiyon sistemine girmesiyle bağlantılıdır. Karson ve ark (145) postmortem şizofrenlerin beyin serebellumlarında NOS konsantrasyonlarına bakmışlar ve yükselmiş NOS konsantrasyonu tespit etmişlerdir. Tedavi gören şizofrenili ve panik bozukluklu hastalarda yapılan çalışmada şizofrenili grubun plateletlerinde NOS aktivitesi yüksek bulunmuştur (146). NO üretimini NMDA veya norepinefrin reseptör aktivasyonunun izlemesi SSS patolojisiyle bağlantıyı göstermede önemli bir bulgudur (62). Bununla beraber NO'nun süperoksid radikalleriyle etkileşmesiyle üretilen ONOO, proteinlerin tiol grubuyla etkileşime girerek nörotoksin olarak rol oynar (147). Giovannoni ve ark (148) yaptıkları bir çalışmada serum total nitrit seviyelerini multipl skleroz, AIDS, inflamatuvar nörolojik hastalıklar gibi demyelinizan hastalıklarda yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmalar SSS'e bağımlı NO değişimlerinin belirleyicisi olarak periferel NO metabolitlerinin ölçümünün kullanılmasını önermiştir.

Şizofreni ile NO ilişkisini inceleyen kısıtlı çalışma bulunmaktadır. Das ve arkadaşları, şizofreninin membran patolojisinde NO, serbest radikaller ve poliaminlerin rolü olabileceği konulu çalışmasında; şizofrenili hastalardan ve kontrol grubundan alınan deri fibroblastları üzerinde yapılan kültür çalışmasında poliaminlerin arttığı, nitrat seviyelerinin azaldığı ve tiyobarbitürik asit alt türevlerinde herhangi bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca tedavi almayan şizofrenili hastaların fibroblast kültürlerindeki total nitrat ve nitrit seviyeleri, tedavi alan ve kontrol grubuyla kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. İlaç tedavisi alanlarda total nitrat seviyesi çok anlamlı olmamakla beraber tedavi almayanlar ve kontrol grubuna göre artış göstermiştir (149).

Kontrollerde ve şizofrenili hastaların polimorfonükleer lökosit (PMN), platelet ve plazmalarında nitrit konsantrasyonunun araştırıldığı çalışmada; şizofren hastaların PMN'lerinde nitrit konsantrasyonu yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak daha düşük bulunmuştur. Aile öyküsünün pozitif veya negatif olması ile, şizofreni

tipinin farklı olması ya da hastalığın süresinin farklı olmasıyla PMN'deki NO düzeyi belirgin farklılık göstermese de kontrollerle şizofrenlerin PMN nitrik oksid konsantrasyonları arasında farklılık mevcuttu. Başlangıçta bu çalışma kontrol ve şizofrenili hastaların PMN'lerindeki NO konsantrasyon değişikliklerini analiz etmek amacıyla yapılmış ve PMN'deki NO düzeylerinde değişiklik görülünce bunun spesifitesi araştırılmıştır. Plateletlerde ve plazmada nitrit konsantrasyonu kaydedildi. Sonuçta, şizofrenlerin plateletlerinde ve plazmalarındaki nitrit konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre bir farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır (150).

Şizofreninin patofizyolojisinde plazma NO ve adrenomedullinin rolünü belirlemek amacıyla Zoroğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; adrenomedullin ile NO arasındaki ilişki şöyle açıklanmıştır; adrenomedullin , adenilat siklaz aktivasyonu ve NO salınımını uyararak damarlarda vazorelaksasyon yapmaktadır. Çalışmada şizofren hastalardaki nitrit (nitrik oksidin metaboliti) ve adrenomedullin plazma seviyeleri belirlenmiş ve plazma nitrit ve adrenomedullin seviyeleri kontrol grubuna göre şizofren hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu eş zamanlı yükselmeye rağmen nitrik oksid ile adrenomedullin seviyeleri arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir. Çalışma neticesinde hem NO'nun hem de adrenomedullinin, şizofreninin klinik septomatolojisinde ve prognozunda patofizyolojik role sahip olduğu kanısına varılmıştır. Ancak total nitrit seviyeleri ile SAPS total, SAPS bizar davranışlar, SAPS delüzyon, hospitalizasyon sıklığı, hastalık süresi ve diğer psikiyatrik parametreler arasında korelasyon olmadığı halde adrenomedullin ile saydığımız parametreler arasında korelasyon saptamışlardır (151).

Diğer bir çalışmada şizofrenik hastaların beyinlerinde NO sisteminde disfonksiyon olduğunu gösteren bazı kanıtlar mevcuttur. Çalışmada şizofrenili hastalarda, kontrol grubunda ve diğer nörolojik hastalığı olanların serebrospinal sıvılarında NO'nun metabolitleri nitrit ve nitrat konsantrasyonlarını ölçülmüştür ve şizofrenili grup diğerleri ile karşılaştırıldığında daha düşük seviyeler bulunmuştur. Bu bulgular şizofrenilerin beyinlerinde NO sisteminde azalma olduğu hipotezini desteklemektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar gösterdi ki serebrospinal sıvıda NO metabolitlerinin azlığı ile şizofreni ilişkilidir ve hastalık bu biyokimyasal sistemdeki bir disfonksiyondan kaynaklanır. Şizofrenlerin temporal veya frontal

loblarındaki NOS içeren nöronların dağılımının azlığı ile nöropatolojik olarak ilişkilendirilebilir (152).

Şizofren hastalarda arginaz, manganez , total nitrit seviyeleri ve arginin-NO yolağında bunların ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada; sağlıklı kontrol grubu ve şizofren hastaların plazmalarında arginaz aktivitesi, manganez ve total nitrit seviyeleri ölçülmüştür. Kontrol grubu ile şizofren hastalar karşılaştırıldığında plazma arginaz aktivitesi ve manganez düzeyi belirgin olarak daha düşük ve total nitrit seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışma neticesinde arginin-NO yolağının şizofreninin patogenezinde rol aldığı kanısına varılmıştır (153).

Şizofreninin defisit ve nondefisit formlarındaki nitrik oksit üretiminin seviyesini belirlemek amacıyla yapılan diğer bir çalışmada ;sağlıklı kontroller, defisit ve non-defisit şizofrenlerde invivo olarak NO üretimini baz alarak nitrat seviyeleri ölçülmüştür. Plazma nitrit seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmemiş, fakat plazma nitrat seviyeleri defisit sendromlu hastalarda non-defisit sendromlu hastalara göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Sonuçta şizofrenide primer negatif semptomların, NO üretimindeki azalmayla açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir (154).

Herken ve arkadaşlarının şizofren hastaların eritrositlerindeki NO seviyesini belirlemek amacıyla yapmış oldukları çalışmada ise şizofrenili hastalar kontrol grubuyla kıyaslandığında eritrositlerinde daha yüksek miktarda NO tespit edilmiştir. Çalışma neticesinde NO'nun ve peroksinitrit gibi ürünlerinin şizofreninin patofizyolojisinde rol aldığını belirtmişlerdir (155).

Literatürlerdeki NO ölçümlerinin sonuçları farklılıklar göstermektedir. NO seviyelerini ölçmek için kullanılan yöntemler, farklı test materyalleri (serum, plazma vs.), hastalık sürecinde farklı fazlardaki hasta örneklemeleri (akut, kronik veya remisyon vs.) antipsikotik tedavisi almış olmak veya hastalığın farklı fazlarındaki hastaları örneklemek gibi bazı faktörler bu farklılıklara sebep olmuş olabilir.

Srivastava ve ark., şizofrenlerin plateletlerinde ve plazmalarında nitrit konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre bir farklılık göstermediği sonucuna varırken (150), Ramirez ve ark. tarafından yapılan çalışmada şizofrenlerin serebrospinal

sıvılarında NO metabolitlerinin azaldığı bulunmuştur (152). Zoroğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada plazma nitrit düzeyleri (151), bizim çalışmamızdaki serum NO düzeyleri gibi sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak bulunmuştur. Düşünce bozukluklarının kliniğe hakim olduğu paranoid şizofreni alt tipinde NO düzeylerinin kontrollere göre en yüksek düzeyde saptanması ayrıca rezdüel ve paranoid tipte hastalık süresi ile serum nitrik oksid düzeyi arasındaki anlamlı korelasyon, fizyopatolojik süreçte molekülün rolü olabileceğini destekler niteliktedir. Tartışmak istediğimiz diğer bir konu da, şizofreninin diğer alt tiplerine göre daha düşük serum NO düzeyleri saptadığımız farklılaşmamış tipin şizofrenin bir alt tipi olmayıp, başka bir psikotik bozukluk olabileceğidir.

Sonuç olarak bulgularımız; şizofrenide NO'nun rolü olabileceği görüşünü desteklemekte ve teyit etmektedir. Aynı zamanda NO'nun hastalığın klinik seyri, sınıflaması ve prognozu açısından güvenilir bir parametre olarak kullanılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. NO'nun rolünün daha iyi anlaşılması terapötik uygulamalar için yeni ufuklar açacaktır.

VII. KAYNAKLAR

1. *Kültür S, Mete L (1997). Şizofreni. Köroğlu E, Güleç C (Eds). Psikiyatri Temel Kitabı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 321-353.*
2. *Yüksel N (2001). Şizofrenik Bozukluklar, Ruhsal Hastalıklar. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 256-303.*
3. *Doğan O (1998). Şizofreni epidemiyolojisi. Erkoç Ş, Oral T (Eds). Şizofreni. İstanbul: Okyanus Yayınları, 32-41.*
4. *Kaplan HI, Saddock BJ (1989). Comprehensive Textbook of Psychiatry. Fifth edition, Baltimore, Williams&Wilkins, 378-396.*
5. *Cooper B, Helgason T (1989). Epidemiology on the Prevention of Mental Disorders for the World Psychiatric Association. London: Routledge.*
6. *Bird J, Harrison G (1987). Examination Notes in Psychiatry, Second edition, Bristol: Wright&Sons.*
7. *Black DW, Andreasen NC (1996). Schizophrenia, schizophreniform disorder and delusional disorder. Halec RE, Yudofelcy SC (Eds). Synopsis of Psychiatry, Washington: American Psychiatric Press, 393-437.*
8. *Helzer JE (1989). Schizophrenia epidemiology. Michels R (Ed). Psychiatry. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1-17.*
9. *Karno M, Norguist GS (1989). Schizophrenia: epidemiology. Kaplan HI, Saddock BJ (Eds). Comprehensive Textbook of Psychiatry. Fifth edition, Baltimore: Williams&Wilkins, 699-704.*
10. *Aschauer HN, Meszarosic K, Willinger V, Reiter E, Heiden AM, Lenzinger E, Beran H (1994). The season of birth of schizophrenics and schizoaffectives.*

Psychopathology; 27: 298-302.

11. *Beitchman JH (1985). Childhood schizophrenia-a review and comparison with adult onset schizophrenia. Pediatr Clin North Am; 8: 793-814.*
12. *Copeland JR, Dewey ME, Scott A, Gilmore C, Larkin BA, Cleave N, et al (1998). Schizophrenia and delusional disorder in older age: community prevalence, incidence, comorbidity and outcome. Schizophr Bull; 24: 113-161.*
13. *Gorwood P, Ce Goyer M, Jay M, Payan C, Feingold J (1995). Gender and age at onset in schizophrenia: impact of family history. Am J Psychiatry; 1552: 208-212.*
14. *Hafner H, Maurer K, Loffler W, Fatkenheuer B, van der Heiden W, Riecher-Rossler A (1994). The epidemiology of early schizophrenia, influence of age and gender onset and early course. Br J Psychiatry; 23: 29-38.*
15. *Gelder M, Gath D, Mayov R (1989). Oxford Textbook of Psychiatry. Second edition, Oxford: Oxford University Press, 232-244.*
16. *Lewine R, Burbach D, Melzer HY (1984). Effect of diagnostic criteria on the ratio of male to female schizophrenic patients. Am J Psychiatry; 141: 84-87.*
17. *Widerlov B, Lindstrom E, von-Knorring L (1997). One-year prevalence of long-term functional psychosis in three different areas of Uppsala. Acta Psychiatr Scand; 96: 452-458.*
18. *Eaton WW (1985). Epidemiology of schizophrenia. Epidemiol Rev; 7: 105-126.*
19. *Kendler KS, Walsh D (1995). Gender and schizophrenia. Results of an epidemiologically-based family study. Br J Psychiatry; 167: 184-192.*
20. *Timms D (1998). Gender, social mobility and psychiatric diagnosis. Soc Sci Med; 46: 1235-1247.*
21. *Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC (1996). Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. The National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry; 53: 1022-1031.*
22. *Weyerer S, (1994). Social risk factors in schizophrenia. Psychol Rep; 74: 795-800.*
23. *Breslow RE, Klinger BI, Erickson BJ (1998). County drift: a type at geographic*

- mobility of chronic psychiatric patients. Gen Hosp Psychiatry; 20: 44-47.*
24. *Freeman H (1994). Schizophrenia and city residence. Br J Psychiatry; 23: 39-50.*
 25. *Torrey EF (1973). Is schizophrenia universal ? An open question. Schizophr Bull; 7: 53.*
 26. *Cartle DJ, Scott K, Wessely S, Murray RM (1993). Does social deprivation during gestation and early life predispose to later schizophrenia? Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol; 28: 1-4.*
 27. *Golberg EM, Morrison SL (1963). Schizophrenia and social class. Br J Psychiatry; 109: 785-802.*
 28. *Harvey CA, Pantelis C, Taylor J, McCabe PJ, Lefeure K, Campbell PG, Hirsch SR (1996). The Camden schizophrenia surveys-II high prevalence of schizophrenia in an inner London borough and its relationship to socio-demographic factors. Br J Psychiatry; 168: 418-426.*
 29. *Mortensen PB , Cantor-Graae E, Mc Neil TF (1997). Increased rates of among schizophrenia among immigrants: some methodological concerns raised by Danish findings. Psychol Med; 27: 813-820.*
 30. *Makikyro T, Isohanni M, Maring J, Oja H, Hakko H, Jones P, Rantakallio P (1997). Is a child's risk of early onset schizophrenia increased in the highest social class? Schizophr Res; 23: 245-252.*
 31. *Vazquez C, Munoz M, Sanz J (1997). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R mental disorders among the homeless in Madrid: a European study using the CIDI. Acta Psychiatr Scand; 95: 523-530.*
 32. *Greifenhagen A, Fichter M (1997). Mental illness in homeless women: an epidemiological study in Munich, Germany. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci; 247: 162-172.*
 33. *Bhugra D, Ceff J, Mallet R, Der G, Corridan B, Rudge S (1997). Incidence and outcome of schizophrenia in whiter, African caribbeans and Asians in London. Psychol Med; 27: 791-798.*
 34. *Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al (1984).*

- The NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. Arch Gen Psychiatry; 41: 934-941.*
35. *Balesterieri M, Rucci P, Nicolav S (1997). Gender specific decline and seasonality of births in operationally defined schizophrenics in Italy. Schizophr Res; 27: 73-81.*
 36. *Chen WJ, Yeh CC, Chang CJ, Lin LC, Rin H, Hwu HG (1996). Month of birth and schizophrenia in Taiwan: effect of gender, family history and age at onset. Schizophr Res; 20: 133-143.*
 37. *Dassa D, Sham PC Jr, Van Os J, Abel K, Jones P, Murray RM (1996). Relationship of birth season to clinical features, family history, and obstetric complication in schizophrenia. Psychiatr Res; 64: 11-17.*
 38. *Tam WC, Sewell KW (1995). Seasonality of birth in schizophrenia in Taiwan. Schizophr Bull; 21:117-127.*
 39. *Torrey EF, Bowler AE, Clark K (1997). Urban birth and residence as risk factors for psychoses: an analysis of 1880 data. Schizophr Res; 25: 169-176.*
 40. *Torrey EF, Bowler AE, Rawlings R, Terrazas A (1993). Seasonality of schizophrenia and stillbirths. Schizophr Bull; 19: 557-562.*
 41. *Torrey EF, Rawlings RR, Ennis JM, Merrill DD, Flores DS (1996). Birth seasonality in bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder and stillbirths. Schizophr Res; 21: 141-149.*
 42. *Verdoux H, Takei N, Cassou de Saint-Mathurin R, Murray RM, Bourgeois ML (1997). Seasonality of birth in schizophrenia: the effect of regional population density. Schizophr Res; 23: 975-1018.*
 43. *D'Amato T, Guillard-Antanille IM, Rochet T, Jay M, Mercier C, Terra JL, Daleri J (1996). No season of birth effect in schizophrenic patients from a tropical Island in the Southern Hemisphere. Psychiatry Res; 60: 205-210.*
 44. *Jones IH, Hay DA, Kirkby KC, Daniels BA, Mowry BJ (1997). Season of birth and schizophrenia in Armenia. Aust NZ J Psychiatry; 31: 57-61.*
 45. *Harrison G, Glazebrook C, Brewin J, Cantwell R, Dalkin T, Fox R, Jones P, Medley I (1997). Increased incidence of psychotic disorder in migrants from the*

- Caribbean to the United Kingdom. Psychol Med; 27: 799-806.*
46. *Hutchinson G, Takei N, Fahy TA, Bhugra D, Gilvarry C, Moran P, et al (1996). Morbid risk of schizophrenia in first-degree relatives of white and African-Caribbean patients with psychosis. Br J Psychiatry; 169: 776-780.*
 47. *Selten IP, Slaet IP, Kahn RS (1997) . Schizophrenia in Surinamerc and Dutch Antillean immigrants to The Netherlands, evidence of an increased incidence. Psychol Med; 27: 807-811.*
 48. *Varma SL, Zain AM, Sigh S (1997). Psychiatric morbidity in the first-degree relatives of schizophrenic patients. Am J Med Genet; 74: 7-11.*
 49. *Öztürk MO (1994). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, 5. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 175-210.*
 50. *Farmer AE, McGuffin P, Gottesman II (1987). Twin concordance for DSM-III schizophrenia: scrutinizing the validity of the definition. Arch Gen Psychiatry; 44: 634-641.*
 51. *Kendler KS, Gardner CO (1997). The risk psychiatric disorder in relatives of schizophrenic and control probands: a comprasion of three independent studies. Psychol Med; 27: 411-419.*
 52. *Shields J (1978). Genetics. Wing JK (Ed). Schizophrenia: Towards a New Synthesid. London: Academic Press, 342-356.*
 53. *Lander ES (1988). Splitting schizophrenia. Nature; 336: 105-106.*
 54. *Murray RM, Beveley AM, Mc Guffin P (1987). Genetic vulnerability to Schizophrenia: scrutinizing the validity of the definition. Arch Gen Psychiatry; 44: 634-641.*
 55. *Kaplan HI, Saddock BJ (1998). Synopsis of Psychiatry. Eighty edition, Baltimore: Williams&Wilkins, 456-492.*
 56. *Maier W, Lichtermann D, Minger J, Heun R (1994). Personality disorder among the relatives of schizophrenia patients. Schizophr Bull; 20: 481-493.*
 57. *Maier W, Minger J, Lichtermann D, Heun R, Franke P (1994). Personality variations in healthy relatives of schizophrenics. Schizophr Res; 12: 81-88.*

58. Kendler KS, Davis KC (1981). *The genetics and biochemistry of paranoid schizophrenia and other paranoid psychoses. Schizophr Bull; 7: 689-769.*
59. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV). Washington, APA, DC. Türkçe çevirisi; Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) , Amerikan Psikiyatri Birliği , Washington DC , 1994'ten çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1996.*
60. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH (1994) *Nitric oxide: a physiologic messenger. Ann Intern Med; 120: 227-237.*
61. Moncada S, Higgs EA (1993). *The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med; 30: 2002-2012.*
62. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA (1991). *Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev; 43: 109-142.*
63. Moncada S (1992). *The L-arginine: Nitric oxide pathway. Acta Physiol Scand; 145: 201-227.*
64. Anggard E (1994). *Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. Lancet; 343: 1199-1206.*
65. Bayındır O (1996). *Nitrik oksid'in reaktivitesi, sentezi ve analiz metodları. Koşay S (ed). Nitrik Oksid'in Patolojik Olaylardaki Rolü. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 7-25.*
66. Furchgott RF, Zawadzki JV (1980). *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature; 288: 373-376.*
67. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G (1987). *Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci; 84: 9265-9269.*
68. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S (1988). *Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature; 16: 664-666.*
69. Brecht DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowenstein C, Reed RR, Snyder SH (1991). *Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-*

- 450 reductase. *Nature*; 351: 714-718.
70. Çakmakçı M (1999). Zehirli molekülden haberci maddelerin kraliçeliğine; nitrik oksid. *Tübitak Bilim ve Teknik Dergisi*; 374: 58-62.
71. Knowles RG, Moncada S (1994). Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J*; 298: 249-258.
72. Kayaalp O (1998). *Tıbbi Farmakoloji, 8. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Basımevi, 1522-1524.*
73. Kılıçturgay K (2000). *İmmünoloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 310-313.*
74. Knowles RG, Palacios M, Palmer RM, Moncada S (1989). Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci*; 86: 5159-5162.
75. Tayeh MA, Marletta MA (1989). Macrophage oxidation of L-arginine to nitric oxide, nitrite, and nitrate. Tetrahydrobiopterin is required as a cofactor. *J Biol Chem*; 264: 19654-19658.
76. Bredt DS, Snyder SH (1990). Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci*; 87: 682-685.
77. Murray RK, Granner DK, Murray PA (1996). *Harper's Biochemistry. 24 th Ed. Philadelphia: Simon and Schuster Comp, 699-700.*
78. Mehta JL (1995). Endothelium, coronary vasodilation, and organic nitrates. *Am Heart J*; 129: 382-391.
79. Schulz R, Wambolt R (1995). Inhibition of nitric oxide synthesis protects the isolated working rabbit heart from ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*; 30: 432-439.
80. Rang HP, Dale MM, Ritter JM (1995). Nitric oxide. Rang HP, Dale MM, Ritter JM (eds). *Pharmacology, 3. edition. New York: Churchill Livingstone, 203-213.*
81. Bolger WE, Leonard D, Dick EJ, Stierna P (1997). Gram negative sinusitis: a bacteriologic and histologic study in rabbits. *Am J Rhinol*; 11: 15-25.
82. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Haight JS (2001). Nitric oxide in the nasal

- airway: a new dimension in otorhinolaryngology. Am J Otolaryngol; 22: 19-32.*
83. *Gibaldi M (1993). What is nitric oxide and why are so many people studying it? J Clin Pharmacol; 3: 488-496.*
84. *Malinski T, Bailey F, Zhang ZG, Chopp M (1993). Nitric oxide measured by a porphyrinic microsensor in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. J Cereb Blood Flow Metab; 13: 355-358.*
85. *Lindberg S, Cervin A, Runer T (1997). Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. Acta Otolaryngol; 117: 113-117.*
86. *Beckman J (1994). Reactions and diffusion of nitric oxide. Biochemist; 3: 8-10.*
87. *Koşay S (1996). Nitrik Oksid'in Patolojik Olaylardaki Rolü. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 104-110.*
88. *Bredt DS, Snyder SH (1994). Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. Annu Rev Biochem; 63: 175-195.*
89. *Busse R, Mulsch A, Fleming I, Hecker M (1993). Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. Circulation; 87: 18-23.*
90. *Clancy RM, Abramson SB (1995). Nitric oxide: a novel mediator of inflammation. Proc Soc Exp Biol Med; 210: 93-101.*
91. *Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR (1982). Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. Anal Biochem; 126: 131-138.*
92. *Prado R, Watson BD, Kuluz J, Dietrich WD (1992). Endothelium-derived nitric oxide synthase inhibition. Effects on cerebral blood flow, pial artery diameter, and vascular morphology in rats. Stroke; 23: 1118-1124.*
93. *Vincent SR, Kimura H (1992). Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. Neuroscience; 46: 755-784.*
94. *Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R (1988). Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. Nature; 336: 385-388.*
95. *Meller ST, Gebhart GF (1993). Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in*

- the spinal cord. Pain; 52: 127-136.*
96. Francis SH, Corbin JD (1994). *Structure and function of cyclic nucleotide-dependent protein kinases. Annu Rev Physiol; 56: 237-272.*
97. Solomon HS (1992). *Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters? Science; 257: 494-496.*
98. Prast H, Philippu A (1992). *Nitric oxide releases acetylcholine in the basal forebrain. Eur J Pharmacol; 216: 139-140.*
99. Bugnon O, Schaad NC, Schorderet M (1994). *Nitric oxide modulates endogenous dopamine release in bovine retina. Neuroreport; 5: 401-404.*
100. Zhu XZ, Luo LG (1992). *Effect of nitroprusside (nitric oxide) on endogenous dopamine release from rat striatal slices. J Neurochem; 59: 932-935.*
101. Schuman EM, Madison DV (1994). *Nitric oxide and synaptic function. Annu Rev Neurosci; 17: 153-183.*
102. Pogun S, Baumann MH, Kuhar MJ (1994). *Nitric oxide inhibits [3H]dopamine uptake. Brain Res; 641: 83-91.*
103. Miller KJ, Hoffman BJ (1994). *Adenosine A3 receptors regulate serotonin transport via nitric oxide and cGMP. J Biol Chem; 269: 27351-27356.*
104. Hecker M, Sessa WC, Harris HJ, Anggard EE, Vane JR (1990). *The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: cultured endothelial cells recycle L-citrulline to L-arginine. Proc Natl Acad Sci; 87: 8612-8616.*
105. Dunn RW, Corbett R, Fielding S (1989). *Effects of 5-HT1A receptor agonists and NMDA receptor antagonists in the social interaction test and the elevated plus maze. Eur J Pharmacol; 169: 1-10.*
106. Volke V, Koks S, Vasar E, Bourin M, Bradwejn J, Mannisto PT (1995). *Inhibition of nitric oxide synthase causes anxiolytic-like behaviour in an elevated plus-maze. Neuroreport; 6: 1413-1416.*
107. Faria MS, Muscara MN, Moreno Junior H, Teixeira SA, Dias HB, De Oliveira B, Graeff FG, De Nucci G (1997). *Acute inhibition of nitric oxide synthesis*

- induces anxiolysis in the plus maze test. Eur J Pharmacol; 323: 37-43.*
108. *De Oliveira CL, Del Bel EA, Guimaraes FS (1997). Effects of L-NOARG on plus-maze performance in rats. Pharmacol Biochem Behav; 56: 55-59.*
109. *Yıldız F (1998). Anksiyete ve depresyonda nitrik oksidin rolü. Uzmanlık tezi; İzmit: 38-42.*
110. *Vanhouste PM, Shimokawa H (1989). Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. Circulation; 80: 1-9.*
111. *Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S (1986). Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. Br J Pharmacol; 88: 411-415.*
112. *Furlong B, Henderson AH, Lewis MJ, Smith JA (1987). Endothelium-derived relaxing factor inhibits in vitro platelet aggregation. Br J Pharmacol; 90: 687-692.*
113. *Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF (1990). Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. Circulation; 81: 1762-1767.*
114. *Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE (1990). Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med; 323: 22-27.*
115. *Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD (1987). Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. J Clin Invest; 80: 1808-1811.*
116. *Furchgott RF (1988). Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: The basis for the proposal that the acid-activatable inhibitory factor from bovine refractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. Vanhouste PM (ed). Vasodilatation. New York: Raven Pres, 401-414.*
117. *Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM (1991). Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation; 83: 2038-2047.*
118. *Johns RA (1991). EDRF/nitric oxide. The endogenous nitrovasodilator and a new cellular messenger. Anesthesiology; 75: 927-931.*

119. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S (1990). Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci*; 87: 10043-10047.
120. Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM (1988). Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Commun*, 157: 87-94.
121. Hoffman RA, Langrehr JM, Billiar TR, Curran RD, Simmons RL (1990). Alloantigen-induced activation of rat splenocytes is regulated by the oxidative metabolism of L-arginine. *J Immunol*, 145: 2220-2226.
122. Croen KD (1993). Evidence for antiviral effect of nitric oxide. Inhibition of herpes simplex virus type 1 replication. *J Clin Invest*; 91: 2446-2452.
123. Kroncke KD, Brenner HH, Rodriguez ML, Etzkorn K, Noack EA, Kolb H, Kolb-Bachofen V (1993). Pancreatic islet cells are highly susceptible towards the cytotoxic effects of chemically generated nitric oxide. *Biochim Biophys Acta*; 1182: 221-229.
124. Merrill JE, Ignarro LJ, Sherman MP, Melinek J, Lane TE (1993). Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *J Immunol*; 151: 2132-2141.
125. Pique JM, Esplugues JV, Whittle BJ (1992). Endogenous nitric oxide as a mediator of gastric mucosal vasodilatation during acid secretion. *Gastroenterology*; 102: 168-174.
126. Dupuy PM, Shore SA, Drazen JM, Frostell C, Hill WA, Zapol WM (1992). Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J Clin Invest*; 90: 421-428.
127. Garcia-Pascual A, Costa G, Garcia-Sacristan A, Andersson KE (1991). Relaxation of sheep urethral muscle induced by electrical stimulation of nerves: involvement of nitric oxide. *Acta Physiol Scand*; 141: 531-539.
128. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, Wood KS, Fukuto JM, Rajfer J (1990). Neurotransmitter identity doubt. *Nature*; 347: 131-132.
129. Palacios M, Knowles RG, Palmer RM, Moncada S (1989). Nitric oxide from L-

- arginine stimulates the soluble guanylate cyclase in adrenal glands. Biochem Biophys Res Commun; 165: 802-809.*
130. Panagiotidis G, Alm P, Lundquist I (1992). *Inhibition of islet nitric oxide synthase increases arginine-induced insulin release. Eur J Pharmacol; 229: 277-278.*
131. Overall JE, Gorhan DR (1962). *The brief psychiatric rating scale. Psychol Rep; 10:799-812.*
132. Soykan C (1989). *Institutional Differences and Case Typicality as Related to Diagnosis System Severity, Prognosis and Treatment. Master tezi, Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Ankara*
133. Pollock JS, Forstermann U, Mitchell JA, Warner TD, Schmidt HH, Nakane M, Murad F (1991). *Purification and characterization of particulate endothelium-derived relaxing factor synthase from cultured and native bovine aortic endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA; 88: 10480-10484.*
134. Lopez-Figueroa MO, Day HE, Akil H, Watson SJ (1998). *Nitric oxide in the stress axis. Histol Histopathol; 13: 1243-1252.*
135. van Amsterdam JG, Opperhuizen A (1999). *Nitric oxide and biopterin in depression and stress. Psychiatry Res; 85: 33-38.*
136. By Tayler M, McLeod BS, Antonio L, Lopez-Figueroa MD, Manuel O (2001). *Nitric oxide, stress and depression. Psychopharmacol Bull; 35: 24-41.*
137. Mogensen J, Wortwein G, Gustafson B, Ermens P (1995). *L-nitroarginine reduces hippocampal mediation of place learning in the rat. Neurobiol Learn Mem; 64: 17-24.*
138. O'Dell TJ, Huang PL, Dawson TM, Dinerman JL, Snyder SH, Kandel ER, Fishman MC (1994). *Endothelial NOS and the blockade of LTP by NOS inhibitors in mice lacking neuronal NOS. Science; 265: 542-546.*
139. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH (1990). *Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. Nature; 347: 768-770.*
140. Sprenger H, Jacobs C, Nain M, Gressner AM, Prinz H, Wesemann W, Gemsa D (1992). *Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin*

- after long-distance running. Clin Immunol Immunopathol; 63: 188-195.*
141. Karatinos J, Rosse RB, Deutsch SI (1995). *The nitric oxide pathway: potential implications for treatment of neuropsychiatric disorders. Clin Neuropharmacol; 18: 482-499.*
142. Brown GC (1995). *Nitric oxide regulates mitochondrial respiration and cell functions by inhibiting cytochrome oxidase. FEBS Lett; 369: 136-139.*
143. Szabo C, Salzman AL, Ischiropoulos H (1995). *Peroxynitrite-mediated oxidation of dihydrorhodamine 123 occurs in early stages of endotoxic and hemorrhagic shock and ischemia-reperfusion injury. FEBS Lett; 372: 229-232.*
144. Kirkeboen KA, Strand QA (1993). *The role of nitric oxide in sepsis-an overview. Acta Anaesthesiol Scand; 43: 275-288.*
145. Karson CN, Griffin WS, Mrak RE, Husain M, Dawson TM, Snyder SH, Moore NC, Sturmer WQ (1996). *Nitric oxide synthase (NOS) in schizophrenia: increases in cerebellar vermis. Mol Chem Neuropathol; 27: 275-284.*
146. Das I, Khan NS, Puri BK, Sooranna SR, de Belleruche J, Hirsch SR (1995). *Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. Biochem Biophys Res Commun; 212: 375-380.*
147. Beckman JS, Crow JP (1993). *Pathological implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite formation. Biochem Soc Trans; 21: 330-334.*
148. Giovannoni G, Heales SJ, Silver NC, O'Riordan J, Miller RF, Land JM, Clark JB, Thompson EJ (1997). *Raised serum nitrate and nitrite levels in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci; 145: 77-81.*
149. Das I, Ramchand CN, Gliddon A, Hirsch SR (1998). *Nitric oxide, free radicals and polyamines may have a role in the membrane pathology of schizophrenia. Neuropsychobiology; 37: 65-67.*
150. Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK, Agarwal AK, Nag D, Srimal RC, Seth PK, Dikshit M (2001). *Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients. Psychopharmacology; 158: 140-145.*
151. Zoroğlu SS, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Savaş HA, Bağcı C, Özen

- ME, Cengiz B, Çakmak EA, Doğru MI, Akyol Ö(2002). The possible pathophysiological role of plazma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. Journal of Psychiatric Research; 36:309-315. .*
- 152.Ramirez J, Garnica R, Boll MC, Montes S, Rios C (2004). Low concentration of nitrite and nitrate in the cerebrospinal fluid from schizophrenic patients. Schizophrenia Research;68:357-361.*
- 153.Yanık M, Vural H, Koçyiğit A, Tutkun H, Zoroğlu SS, Herken H, Savaş HA, Köylü A, Akyol O(2003).Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? Neuropsychobiology; 47(2):61-5.*
- 154.Suzuki E, Nakaki T, Nakamura M, Miyaoka H (2003).Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia. Psychiatry Neurosci; 28(4):288-92.*
- 155.Herken H, Uz E,Özyurt H, Akyol Ö (2001). Red blood cell nitric oxide in patients with schizophrenia. Schizophrenia Research ;52:289-290*