

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Cengiz TUĞLU

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA HOMOSİSTEİN
DÜZEYLERİNİN SEMPTOMLAR, ÇALIŞMA
BELLEĞİ VE YÖNETSEL İŞLEVLERLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Sevilay ÖZCAN

EDİRNE - 2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesindeki katkılarından dolayı hocam Prof. Dr. Ercan ABAY'a, tezimin yöneticisi olan, eğitimimde ve tezimin gelişiminde destek ve katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Cengiz TUĞLU'ya, öneri ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. Erdal VARDAR ve Doç. Dr. Okan ÇALIYURT'a, psikometrik testlerdeki desteği için Psk. Yasin ERDOĞAN'a, tezimin istatistiğinde yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Necdet SÜT'e, psikiyatri kliniğinde görevli doktor arkadaşlarım ve tüm servis çalışanlarına ve Nükleer Tıp Laboratuar görevlilerine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
ŞİZOFRENİ.....	3
EKSİKLİK SENDROMU.....	4
ŞİZOFRENİ TANISI VE ŞİZOFRENİYE ÖZGÜ BELİRTİLER.....	6
ŞİZOFRENİ ETYOLOJİSİ.....	8
ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL İŞLEVLER VE ÇALIŞMA BELLEĞİ.....	10
ŞİZOFRENİDE YÖNETSEL İŞLEVLER.....	12
ŞİZOFRENİDE SİLİK NÖROLOJİK BULGULAR.....	13
HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI.....	14
HOMOSİSTEİN TOKSİSİTESİ.....	16
ŞİZOFRENİDE HOMOSİSTEİN.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
BULGULAR	25
TARTIŞMA	35
SONUÇLAR	40
TÜRKÇE ÖZET	41
İNGİLİZCE ÖZET	43
KAYNAKLAR	45
EKLER	

KISALTMALAR

- ACT** : Auditory Consonant Trigram (İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması)
- AİHÖ** : Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği
- BİLNOT** : Bilişsel Potansiyeller İçin Nöropsikolojik Test
- DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı)
- ESÇ** : Eksiklik Sendromu Çizelgesi
- GABA** : γ -Amino Butirik Asit
- İGD** : İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi
- MTHFR** : Metilentetrahidrofolat Redüktaz
- NMDA** : N-Metil-D-Aspartat
- NSDÖ** : Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği
- PSDÖ** : Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği
- SAS** : Simpson Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozuklukları Değerlendirme Ölçeği
- WAIS-R** : Weschler Intelligence Scale for Adults-Revised (Weschler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Form)
- WMS-R** : Weschler Memory Scale Revised (Weschler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Form)

GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, gerçeği değerlendirme yetisinde bozulma, apati, sosyal çekilme ve bilişsel yetmezlikle belirli bir ruh hastalığıdır. İş, insan ilişkileri, sosyal yaşam, öz bakım, bağımsız yaşama gibi işlevlerde yetersizlikle sonuçlanır. Tüm ruhsal hastalıklar arasında en fazla yeti yitimine yol açar ve ruh sağlığı birimlerini oldukça fazla meşgul eder (1). Şizofreni etyolojisi ve terminolojisi yapılan birçok çalışmaya rağmen tam olarak anlaşılamamıştır (2).

Şizofreni etyopatogenezini anlayabilmek amacıyla genetik ve çevresel risk faktörleri araştırılmış ve olguların çoğunun küçük etkili birçok risk geni ile istenmeyen çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu olabileceği öne sürülmüştür (3,4). Ancak şizofreni tek bir bozukluk değildir ve farklı bir takım patolojilerin ortak görünümü olabilir. Çeşitli kaynaklardan elde edilen veriler şizofreninin nörodejeneratif olmaktan çok (etkilenmiş kişilerde ileri yaşlarda belirgin olan ve sıklıkla ilerleyici yıkım gösteren bir yapısı olmasına rağmen) nörogelişimsel bir bozukluk olduğu kuramını desteklemektedir (4). Minör fiziksel anormallikler, motor, bilişsel ve sosyal gelişimdeki minör sapmalar şizofreninin nörogelişimsel kuramına destek vermektedir (5).

Şizofrenide nörogelişimsel boyutun önemini vurgulayan birçok kanıtın varlığına rağmen bir grup araştırmacı şizofreninin nörodejeneratif gidişli bir süreç olduğunu, durağan bir bozukluk olmadığını öne sürmüşlerdir. Semptomların ilerleyici niteliği nörodejenerasyonun bir kanıtı olarak kabul edilmektedir (6).

Nörodejenerasyonun klinik kanıtlarına ek olarak işlevsel olmayan glutamat nörotransmisyonu da şizofrenide nörodejenerasyonun rolünü destekler (6). Şizofreni modeli oluşturmada kullanılanlar gibi N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri nörotoksik etkilidirler ve reseptör blokajı yaparak psikotik semptomları tetiklerler (7).

Pozitif ve negatif semptomlar uzun zamandır hastalığın belirleyici özelliği olarak kabul edilmiş olmakla birlikte son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ile çalışma belleğinin şizofreninin üçüncü ana tanısal kategorisi ve bozukluğun çekirdek belirtisi olduğu öne sürülmüştür (8,9).

Homosistein endojen bir bileşiktir ve fizyolojik serum düzeylerinin üzerinde nörotoksiktir. Kuramsal olarak homosistein ve okside formlarının yüksek beyin konsantrasyonları nörotransmisyonu değiştirebilir ya da NMDA reseptör ekspresyonu ile eksitotoksisiteyi indükleyebilir (10).

Homosistein yüksekliğinin erken gelişim sürecinde NMDA reseptör antagonisti gibi davranarak, nöral tüp defektlerine neden olduğu, hayvan deneylerinde spontan düşük ve fetal ölümlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (11). Sinir sistemi ekstrasellüler homosistein düzeylerine özellikle hassastır. Homosistein NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği eksitotoksisite, nöronal DNA hasarı ve apoptozisin indüklenmesine katkıda bulunur (12). Eksitotoksisite kuramına göre glutamat uyarıcı aminoasit reseptörlerinin aşırı aktivasyonuna ve nörona yoğun Ca^{++} akışına neden olur (13). Yapılan birçok çalışmada da şizofrenide homosisteinin rolü üzerinde durulmuştur (14-16).

Homosistein metabolizması, kofaktörleri olan folik asit ve vitamin B12 ile yakından ilişkilidir, folik asit eksikliğinin santral sinir sistemi üzerindeki zararlı etkileri uzun zamandır bilimektedir (17) ve homosisteinin zararlı etkilerinden korunmak için folik asit önerilmektedir (18).

Bu çalışmada daha önceki araştırmacılar tarafından şizofreni hastalarında yüksek olduğu bildirilen homosistein düzeylerinin klinik yansımaları, semptomatoloji, hastalığın daha kronik gidişli ve ağır bir formu olan eksiklik sendromu ve özellikle de çalışma belleği ve yönetsel işlevlerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ŞİZOFRENİ

Şizofreni yazılı tarihin başlangıcından bu yana insanlığı etkilediği bilinen bir bozukluktur. Erken Yunan ve İbrani kaynaklarında olan farklı klinik özellikleri kolayca tanınmaktadır (19). Patofizyolojisi ve etyolojisi hakkında çok az bilgi olan, karmaşık ve şiddetli seyreden bir bozukluktur (5). Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkiler, genellikle 25 yaşından önce başlar, yaşam boyunca devam eder ve tüm sosyal sınıflarda görülür. Şizofreni olasılıkla heterojen etyolojiye bağlı bir grup bozukluğu içerir ki, kapsadığı hastalıkların klinik görünümü, tedaviye yanıtları ve gidişleri farklıdır (20).

Şizofreninin tarihsel alt yapısı ondokuzuncu yüzyılın sonlarına ve Emil Kraepelin tarafından erken bunamanın tanımlanmasına dayanmaktadır. Bugünkü şizofreni kavramı üzerinde ayrıca Bleuler, Schneider, Jaspers ve Jackson etkili olmuştur (21).

İlk olarak Emil Kraepelin (1856-1926) ortak etyolojiye, semptomatolojiye, seyre ve sonuca sahip bozukluk durumlarını ortaya koymak amacıyla tıbbi modele dayandırılmış bir ruhsal bozukluklar sınıflandırması oluşturmuştur (21). Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkıp neredeyse değişmez biçimde ruhsal bozulmaya ve ilerleyici bilişsel yıkıma yol açtığı için bu durumlardan birine *dementia praecox* (erken bunama) adını vermiştir (21,22). Tipik belirtileri arasında varsanılar, etkilenme yaşantıları, dikkat, yargılama ve düşünce akışı bozuklukları, duygulanımda sığlaşma ve katatonik belirtiler yer almaktadır. Kraepelin bozukluğun üç ayrı tipini tarif etmiştir: Hebefrenik, katatonik ve paranoid (21). Eugen Bleuler (1857-1938), Kraepelin'den farklı olarak bu bozukluğun mutlaka bunama durumu ile sonlanmadığını, daha çok zihinsel bağlantılardaki bir bozukluk ve kişiliğin temel işlevlerinde

bir parçalanmayla belirlendiği görüşünü savunmuş (23) ve bu bozukluğa şizofreni isminin verilmesini önermiştir (22). Aslında Bleuler seyirden ve sonuçtan çok temel (birincil) bulgu ve belirtilere odaklanmıştır. Özellikle de bozukluğun ana özelliği olarak zihinsel işlevlerdeki çözümlenin (çağrışımlarda gevşeme) varlığını vurgulamıştır. Şizofreniyi tek bir bozukluk olarak kabul etmeyen Bleuler şizofreni grubu bozuklukların etyolojisi ve patogenezi farklı olan ve ortak bir dizi klinik özelliğe sahip çok sayıda bozukluğu kapsadığını belirtmiştir (21).

Meyer, Kraepelin ve Bleuler'in yaklaşımını kabul etmekle beraber şizofreninin uzunlamasına gidişinin incelenmesi gerektiğini öne sürmüş ve psikoza temel oluşturan olaylara karşı geliştirilen bir tepki olarak (şizofrenik tepki) ele almıştır (23).

Jaspers ise psikopatolojik belirtilerin daha derinden daha yüzeyele doğru olmak üzere tabakalar ya da düzeyler şeklinde organize olduğunu belirtmiştir. En derin düzey organik belirtilerle temsil edilmekte olduğunu; ardından şizofrenik, afektif ve nörotik belirtiler ve son olarak da kişilik bozuklukları ile ilişkili belirtilerin geldiğini belirtmiştir (21).

Schneider'e göre ruhsal tanı esasen klinik seyre değil tabloya dayalıydı. Hastalıklar gösterilebilir organik etyolojisi olan psikozlar, siklofreni ve şizofreni olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Psikopatolojik fenomenlerin tanımında Schneider normal dışı deneyimler (algı, duyu, his, dürtü ve istenç bozuklukları) ile normal dışı ifadeleri (konuşma, yazma, mimik ve hareket bozuklukları) ayırmıştır. Schneider'e göre şizofreni tanısı özellikle kendisinin birinci sıra belirtileri olarak tanımladığı ve bozukluk için patognomonik olduğunu düşündüğü normal dışı deneyimlere dayanmalıydı (21,24).

Jackson ikincil nörolojik fenomenlerden birincil olanı ayırmak için pozitif ve negatif terimlerini kullanmıştır (21,24). Jackson'a göre pozitif belirtiler (varsanılar, sanrılar ve dezorganize düşünce gibi anormal durumların varlığı) hasarlı beyin tarafından engellenemeyen ya da açığa çıkarılan beyin süreçlerini yansıtırken negatif belirtiler (duygulanımda küntlük, emosyonel içe çekilme ve bilişsel kayıplar) doğrudan insan davranışından sorumlu beyin alanlarında meydana gelen hasarlardan kaynaklanmaktaydı. 1980'de Crow, pozitif ve negatif ikilemine dayalı bir şizofreni tipolojisi ortaya koymuştur (21).

EKSİKLİK SENDROMU

1980'lerden sonra negatif semptomlara ilgi artmış (25) ve 'eksiklik sendromu' kavramı gündeme gelmiştir (24-26). Eksiklik sendromu olan hastalar klinik semptomlardaki farklılıklarla (daha az oranda depresyon, sosyal içerikli sanrılar ve daha düşük şiddette psikoz)

daha kötü işlevsel gidiş, daha az özkıyım riski, daha az madde kötüye kullanımı gösterirler ve daha farklı yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme, nöropsikolojik ve nörolojik yetersizlik ve daha farklı etyolojik risk faktörlerine (aile öyküsü ve doğum mevsimi) sahiptirler (25,27). Eksiklik olan ve olmayan gruplar arasında nöropsikolojik işlevler, serebral beyaz madde ve serebellar hacim, okulomotor işlevler ve nöroleptik kullanmadan önceki anormal hareket riski açısından farklılıklar olduğu gözlenmiş ve bu farklılıkların hastalığın süresi, sosyodemografik değişkenler gibi nedenlerle açıklanamamıştır. Bu da eksiklik sendromunun farklı bir patofizyolojisi olabileceğini düşündürmektedir (28,29).

Eksiklik sendromu tanısı, uzunlamasına gidişteki semptomlar gözetilerek konur (27,30). Bu hastalar psikotik döneme ilk kez giren hastaların %15'ini, kronik şizofreni hastalarının %25-30'unu oluşturur (30). Eksiklik sendromu olan ve olmayan alt gruplarda başlangıç yaşı ve kadın/erkek oranları arasında fark yoktur (24).

Eksiklik sendromu olan hastalarda çocukluk ve ergenlik dönemindeki premorbid uyum daha kötüdür ve bu hastalar Nörolojik Değerlendirme Ölçeği'nde daha fazla yetersizlik gösterirler ve özellikle ardışık motor hareketlerdeki bozulma eksiklik sendromunun nöral temelleri olduğu kuramı ile uyumludur. Eksiklik sendromu olgularının çocukluk çağından bu yana belirgin davranışsal ve bilişsel yetersizlik sergilemesi nedeniyle şizofreninin nörogelişimsel bir alt grubu olabileceği öne sürülmektedir (30). Negatif semptomlar birçok başka hastalıkta ve süreç içerisinde şizofrenide antipsikotiklere, disforiye, uyaran azlığına ve pozitif belirtilere bağlı olarak da görülebilir. Oysa eksiklik sendromu olanlarda negatif semptomlar doğrudan hastalığın sonucudur (2,24). Eksiklik sendromu tanısı koyabilmek için negatif semptomların ayırıcı tanısı gerekir, yani hastaların şizofrenide birincil olduğu düşünülen negatif belirtileri değerlendirmeye alınır. Ayrıca bu semptomların görece remisyon dönemlerinde de devam ediyor olması gerekmektedir (26).

Kaplan (29) ve Ceylan (24) kitaplarında şizofreni hastalarındaki eksiklik sendromu belirtilerini aşağıdaki şekilde tanımlamışlardır.

1. Aşağıdaki negatif belirtilerden en az ikisi olmalıdır:
 - a) Kısıtlı duygulanım
 - b) Anhedoni
 - c) Aloji
 - d) Avolüsyon
 - e) Azalmış özbakım
 - f) Sosyal becerilerde yetersizlik

2. Yukarıdaki negatif belirtilerin iki ya da daha fazlasının birlikteliği en az 12 ay öncesinden vardır ve hemen her zaman süregelen psikotik durumları içeren klinik durağanlık dönemlerinde bulunur. Bu belirtiler geçici akut psikotik dezorganizasyon ya da dekompanseasyon durumlarında da her zaman olmamakla birlikte gözlenebilirler.

3. Yukarıdaki negatif belirtiler birincildir, hastalık sürecinden başka etmenlere bağlı değildirler. Bu etmenler:

- a) Anksiyete
- b) İlaç etkisi
- c) Şüphencilik
- d) Zeka geriliği
- e) Depresyon

4. Hasta DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı - IV. Baskı) şizofreni tanı ölçütlerini karşılar.

ŞİZOFRENİ TANISI VE ŞİZOFRENİYE ÖZGÜ BELİRTİLER

Bu hastalığın karakteristik semptomları yüksek kortikal işlev sahalarındaki yaygın bozulmaya bağlıdır (22). Şizofreninin seyri sırasında, sıklıkla bir dönemde varsanılar ve sanrılar gözlenir. Belirli sanrı ve varsanıların tanısal açıdan özel bir önemi vardır. DSM-III ve DSM-IV’de garip sanrılara özel bir önem atfedilmektedir. Düşünce bozukluğu terimi düşünce içeriğindeki bozukluk kadar düşünce biçimindeki bozukluğu da ifade eder ve onsekiz çeşit biçimsel düşünce bozukluğu tanımlamıştır (21). Şizofrenideki davranış bozuklukları çoğunlukla dezorganize ve katatonik davranışları içermektedir. Anhedoni, uygunsuz duygulanım, duygulanımda düzleşme gibi duygulanım bozuklukları da şizofrenide sık gözlenir. Bilişsel kayıplar, Kraepelin ve Bleuler’den bu yana şizofreninin temel belirtileri arasında kabul edilmektedirler. Şizofrenide baskın olan bilişsel bozukluklar arasında dikkat, bellek ve problem çözmedeki kayıplar yer almaktadır (21).

Şizofreni tanısı konulan hastalarda anlık dikkat süresi, dikkati sürdürme, görsel tarama ve izleme, seçici dikkat ve dikkatin yönetsel denetimi testleri de dahil olmak üzere bir dizi nörofizyolojik testte dikkat bozukluğu gözlenmiş olup, özellikle dikkati sürdürme şizofrenide neredeyse her zaman bozuktur. Şizofreni tanısı konulan hastalar çözümleri açık olmayan sorunları çözmede ya da varolan bilgiyi yeni kombinasyonlara dayandırmaları gerektiğinde güçlük çekerler (21).

Apati, abuli, isteksizlik ya da istenç kaybı, hedefe yönelik etkinlikleri başlatmada ya da sürdürmede belirgin bir yetersizliği tanımlar. İstenç kaybı genellikle şizofreninin başlıca belirtileri arasında sayılmaktadır (21).

Geniş şizofrenik topluluklarla yapılan metaanaliz çalışmaları şizofrenide en az üç ayrı semptom kümesi olduğunu göstermiştir:

1. Pozitif semptomlar: Varsanılar, sanrılar ve düşünce bozuklukları
2. Negatif semptomlar: Anhedoni ve sosyal çekilme gibi semptomları
3. Bilişsel semptomlar: Dikkat, çalışma belleği ve yönetsel işlevlerdeki bozuklukları içerir (19).

Şizofrenik hastalarla yapılan uzun süreli çalışmalar, negatif semptomların erken evrelerde daha az şiddette ve daha az sıklıkta görüldüğünü ve ilerleyen evrelerde sıklığının ve şiddetinin arttığını göstermektedir. Erken dönemde klinik görünümde daha çok pozitif semptomlar baskındır ve yapılanmış ya da sistemli sanrılar ve varsanılar daha sıktır. Oysa dezorganize düşünce, uygunsuz duygulanım ve davranışsal semptomlar hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha sık gözlenmektedir (31).

Şizofrenide her iki hemisferde de bozukluk olduğu, pozitif psikotik semptomların daha çok sağ hemisfer yetersizliğiyle, negatif psikotik semptomların sol hemisfer yetersizliği ile ilişkili olduğu, tek bir hemisfere lateralizasyonun olmadığı bildirilmiştir (32). Negatif semptomların şiddetli frontal lob işlev bozukluğu ve beyindeki anatomik anormalliklerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (33). Ayrıca şizofrenideki negatif semptomlar ve diğer nörolojik sendromlar arasındaki benzerlikler bu karakteristik durumun nörolojik olarak patolojik bir şizofreni spektrum alt tipi olabileceğini düşündürmektedir (34). Bilişsel yetersizlik; dikkat ve konsantrasyon, psikomotor hız, öğrenme, bellek ve yönetsel işlevlerdeki sorunları içerir (1).

Negatif semptomların baskın olduğu hastalarda çalışma belleğindeki bozulmanın daha belirgin olduğu, pozitif semptomlar ile çalışma belleği işlevleri arasında ilişki olmadığı bulunmuş ve bu durum pozitif semptomların epizodik olması ve ilaçlarla daha iyi kontrol edilmesine bağlanmıştır (33).

Günümüzde şizofreni tanısı, DSM ve ICD (Uluslararası hastalık sınıflandırması: International Classification of Diseases) gibi tanısal sınıflandırma sistemleri kullanılarak koyulmaktadır.

DSM-IV-TR şizofreni tanı ölçütleri:

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

- 1) Sanrılar
- 2) Varsanılar
- 3) Dezorganize konuşma
- 4) İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
- 5) Negatif semptomlar, yani afektif donukluk, aloji ya da avolasyon.

B. İş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarının bir ya da birden fazlası bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır.

C. Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az altı ay süreyle kalıcı olur.

D. Şizoafektif bozukluk ve psikotik özellikli duygudurum bozukluğu dışlanmıştır.

E. Bu bozukluk bir maddenin fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa ancak en az bir ay süreyle belirgin sanrı ya da varsanılarla varsa şizofreni ek tanısı konabilir (35).

Şizofrenide seyir ve sonlanımla ilişkili yapılan çalışmalar tam iyileşmeden şiddetli sekel bırakan kronik formlara kadar değişebilen çok farklı seyir tipleri olabileceğini göstermektedir. Bazı hastalar yalnız bir bazılarını birkaç psikotik dönem geçirmektedir, hatta bazıları kronik gidişten yakınmaktadır (21).

ŞİZOFRENİ ETYOLOJİSİ

Şizofreni sıklığı bu hastaların yakınlarında genel toplumdan daha sık görülmektedir. Evlat edinme ve ikiz çalışmaları, bu artmış genetik riski göstermiş ve etkilenmiş birinci derece aile üyesinin varlığı ile şizofreni riskinde on kat artış olduğunu bildirmişlerdir. Şizofreni ile ilişkili en az yedi genin olduğu düşünülmektedir ancak şizofreni sadece genetik etkenlerle açıklanamamakta, genetik ve çevresel etkenlerin her ikisinin de rol oynadığı düşünülmektedir. Çevresel risk faktörleri biyolojik ve psikososyal faktörleri içermektedir. Şizofreni riski prenatal ve perinatal olaylardan etkilenmektedir. Bazı sosyodemografik faktörler ve kimi etnik azınlık topluluklarında yaşayanlarda risk artışı bildirilmiştir (1). Olguların çoğunun küçük etkili birçok risk geni ile istenmeyen çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu olabileceği düşünülmektedir (1,4). Ancak şizofreni tek bir bozukluk değildir ve farklı

bir takım patolojilerin ortak son görünümü olabilir. Son yıllarda özellikle prefrontal korteks ve hipokampal yapılardaki dopaminerjik ve serotonerjik reseptörlerle ilişkili glutamat reseptörlerinin merkezi rolü üzerinde durulmaktadır. Çeşitli kaynaklardan elde edilen veriler nörodejeneratif (etkilenmiş kişilerde ileri yaşlarda belirgin olan ve sıklıkla progresif yıkım gösteren bir yapısı olmasına rağmen) oluşumdan daha çok nörogelişimsel bir bozukluk olduğu kuramını desteklemektedir (5).

Nörogelişimsel kuram, gen çevre etkileşimine bağlı olarak gelişen beyindeki yapı ve işlev değişikliklerinin hayatın ilerleyen dönemlerinde şizofreninin ortaya çıkmasına katkıda bulunacağını öne sürmektedir (5,36). Özellikle ikinci üç aylık dönemdeki olaylar (annedeki influenza, kızamıkçık, malnutrisyon, diyabetes mellitus, gebelikte sigara kullanımı) ve gebelik komplikasyonları şizofreniye katkıda bulunan önemli faktörler olarak araştırılmıştır (36). Bu kurama göre nörogelişimsel olaylar, hücre yapısında değişikliklere bağlı olarak nöronların düzenleyici işlevlerinde azalma ile sonuçlanır. Ergenlik veya erken erişkinlik döneminde bu yetersizlik, stres gibi çevresel tetikleyicilerle birleştiğinde görülen semptomlara yol açar. Gebelik komplikasyonları, düşük doğum ağırlığı ve doğum sırasındaki enfeksiyonların şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Minör fiziksel anormallikler, motor, bilişsel ve sosyal gelişimdeki minör sapmalar şizofreninin nörogelişimsel kuramına destek verir (5).

Şizofrenide nörogelişimsel boyutun önemine ilişkin birçok kanıtın varlığına rağmen bir grup araştırmacı şizofreninin nörodejeneratif gidişli bir süreç olduğunu durağan bir bozukluk olmadığını öne sürmüşlerdir. Semptomların ilerleme göstermesi nörodejenerasyona kanıt olarak gösterilmiştir. Özellikle tedavisi güç olan negatif semptomların doğrudan ventriküler genişleme, frontal gri madde azalması ve hipokampal hacim azalması ile ilişkili olması da şizofrenideki nörodejeneratif sürece destek sağlamaktadırlar (6). Bu nedenle asıl tartışılması gereken konu şizofreninin sadece nörodejeneratif veya nörogelişimsel süreçle açıklanıp açıklanamayacağı değil normal dışı gelişimin üzerine nörodejeneratif bir sürecin eklenip eklenmediğidir (37). Nörogelişimsel ve nörodejeneratif süreçlerin her ikisinin rolü belkide nörogelişimsel olarak atipik özellikli nöronların yanlış bağlantısı ve organizasyon bozukluğunun, sonrasında takip eden nörodejeneratif sürece yakınlık oluşturduğu şeklinde açıklanabilir (6,38).

Şizofrenide işlevsel olmayan glutamat nörotransmisyonu da nörodejenerasyonun rolünü destekler (6). NMDA reseptör antagonistleri nörotoksik etkilidirler ve reseptör blokajı yaparak psikotik semptomları tetiklerler (7). Tekrarlayan NMDA reseptör antagonisti uygulaması ile neokortikal ve limbik yapılarda gizli ancak süregelen değişiklikler oluşur ki

bunlar şizofrenide görülenleri hatırlatır. NMDA reseptör hipofonksiyonu NMDA reseptör kontrolü altındaki γ -amino butirik asit (GABA) salgılayan nöronlar tarafından normalde tonik olarak inhibe edilen uyarıcı yolların disinhibisyonuyla sonuçlandığını öne sürmüşlerdir. Bu uyarıcı nörotransmisyonunda artış ve böylece de nöronlar üzerine eksitotoksik hasarla sonuçlanır (6).

ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL İŞLEVLER VE ÇALIŞMA BELLEĞİ

Bilişsel bozukluk şizofreninin en kararlı ve işlevsellikle en yakından ilişkili özelliğidir. Bu hastalarda yaygın bilişsel işlev bozukluğu olduğu öne sürülmekle birlikte (39), bazı bilişsel eksikliklerin yaygın değil özgül ve seçici olduğuna ilişkin (dikkat, çalışma belleği, epizodik bellek ve anlamsal bellek) artan sayıda kanıt bulunmaktadır (40-42). Dikkat, öğrenme, bellek ve sözel akıcılık yönetsel işlevleri etkileyen faktörlerdir. Bozukluğun gidişi sırasında pozitif ve negatif semptomlarda dalgalanma gözlenirken klinik durumdaki değişimlere karşın bilişsel bozulma görece sabit kalır. Bilişsel bozulmanın sadece ilk atağın başlamasından önce olmadığı ayrıca hastalığa yatkınlığın belirleyicisi de olabileceği yönünde çok sayıda kanıt vardır (43).

Şizofrenide bilişsel yetersizlik hastalığın semptomlarından bağımsız olarak görülmektedir. Ancak çeşitli çalışmalarda bilişsel testlerdeki performans ve semptom ilişkisi araştırılmış ve negatif semptomların azalmış bilişsel test performansı ile daha yakından ilişkili olduğu, pozitif semptomların da özellikle azalmış dikkatle ve semantik bellekle ilişkili olabileceği gözlenmiştir (44-46). Yine antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerindeki etkileri araştırılmış ve klasik antipsikotik ilaçların özellikle antikolinerjik etkilerine bağlı olarak bilişsel işlevleri olumsuz etkilediği, atipik antipsikotik ilaçların ise bazı bilişsel işlevlerde düzelmeye sağladığı öne sürülmüştür (47,48). Ancak ekstrapiramidal yan etkiler dışlandığında klasik ve atipik antipsikotikler arasında bir fark olmadığını, antipsikotik ilaçların bilişsel işlevler üzerine belirgin bir etkisinin bulunmadığını bildiren çalışmalar da vardır (45).

Glutamat NMDA reseptörlerinin glisin bağlanma bölgelerinin agonisti olan d-sikloserin ve d-serin ile bazı negatif ve bilişsel semptomlarda düzelmeye olduğu gözlenmiş ve bilişsel işlev bozukluklarında glutamaterjik reseptörlerin rolünden bahsedilmiştir (49).

Şizofrenide hastanın yaşının bilişsel işlevleri üzerine etkisine ilişkin çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (50).

Frontal lobların bellek sürecindeki rolüne ilişkin tarihte çok sayıda görüş ayrılığı vardır. Son yıllarda bu bölgenin bellek sürecindeki rolü netleştirilerek çalışma belleği kavramı

ortaya atılmıştır (51). Çalışma belleği bir prefrontal korteks işlevidir ve bilginin algısal, bilişsel ve duygusal yönleriyle geçici olarak zihinde tutulabilmesini ve bu şekilde davranışın yönlendirilebilmesini sağlamaktadır (52,53). Çalışma belleği santral yönetici ve modaliteye özgü dalga sistemleriyle birlikte bulunan aktif, kısa süreli bellektir. Çalışma belleğinin bir takım süreçler içerdiği konusunda araştırmacılar arasında görüş birliği vardır ve buna göre dört bileşene ayrılır:

1. Görsel-mekansal yap-boz tahtası (Visuospatial scratchpad): Görsel bilgi aldıktan sonra kısa süreli depolama.
2. Fonolojik döngü: Sözel bilgiden sonra kısa süreli depolama.
3. Merkezi yönetici (central executive): Depolanmış olan bilginin manüplasyon ve transformasyonunu sağlar. Yönetici işlevlerle ilişkili parçadır.
4. Epizodik parça (54).

Merkezi yönetici, denetimi altında çalışan iki 'köle' sistem, görsel-mekansal yap-boz tahtası ve fonolojik döngü tarafından alınan sözel ve görsel bilginin bellekte tutulması, işlenmesi ve değiştirilmesine ilişkin süreçleri denetlemektedir (55).

Bilgi işleme sürecinin bütün aşamalarında işlevi olan çalışma belleği şizofrenide sağlıklı işlememektedir. Geçici bellek sistemleri arasında en önemlisi olan çalışma belleği, bilginin bir görev ya da sorun çözme işlevi sırasında geçici olarak depolanmasından sorumludur; şu an, yakın geçmiş ve hatta geleceği planlama için gereklidir (56).

Çalışma belleği bozukluğu şizofreninin temel endofenotiplerinden biri olarak kabul edilmektedir (57) ve şizofrenik hastaların çalışma belleği testlerinde düşük performans gösterdiği ve yönetsel işlevleri de içeren diğer nöropsikolojik anormallerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (58). Bu görüş Bleuler ve Kraepelin tarafından ortaya atılan ilk görüşleri de destekler niteliktedir. Her iki araştırmacı da şizofrenide dikkat eksikliğinin ya da çağrışımlarda kopukluğun temel bozukluk olduğunu öne sürmüşlerdir (59). Çalışma belleği bozukluğu şizofrenide sabit bir özellik olarak kendini göstermektedir. Hastalık süreci boyunca bulunduğu, hiç ilaç almamış, tedavi alan ya da tedavisi kesilen hastalarda görülebildiği, pozitif ve negatif semptomlarla güçlü bir ilişkisi olmadığı, zaman içerisinde belirgin bir değişiklik göstermediği, psikotik olmayan akrabalarda da bulunduğu belirtilmiştir (59). Pozitif ve negatif semptomlar uzun zamandır hastalığın belirleyici özelliği olarak kabul edilmiş olmakla birlikte son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ile çalışma belleğinin şizofreninin üçüncü ana tanısal kategorisi ve şizofreninin çekirdek belirtisi olduğu öne sürülmüş ancak çalışma belleği bozukluğunun kaynağı gösterilememiştir (8,9). Şizofrenik

hastalarda sözel ve sözel olmayan çalışma belleği işlevleri arasında fark bulunamamış ancak sözel olmayan çalışma belleği işlevlerinde daha fazla bozulma olduğu öne sürülmüştür. Sözel sürdürüm sisteminin bir parçası olan fonolojik döngü görevlerinde bozulma olduğuna ilişkin çok az sayıda kanıt vardır (54).

ŞİZOFRENİDE YÖNETSEL İŞLEVLER

1950'lerde şizofrenik hastaların soyut tutum sergileyebilme yetilerini yitirdikleri ve somut düşündükleri fark edilmiştir (60). Bu hastalarda entelektüel ve bilişsel işlevlerdeki yıkıma ek olarak yönetsel işlevlerde de belirgin bozulma olduğu gösterilmiştir (61). Genel olarak yönetsel işlev kavramı frontal lob işlevleriyle ilişkilidir. Frontal lob, 'en genç, en karmaşık ve en az araştırılmış beyin bölgesi' olarak tanımlanmıştır (55). Hedefleri belirleyen, amaca yönelik hareketleri planlayan, amaca yönelik davranış örüntülerini belirleyen ve gerektiğinde bu örüntülere başvuran, bunların sıralamasını yapan, davranışların sonuçlarını değerlendiren bir sistem olarak yönetsel işlevlerin doğasını tanımlamıştır (51). Frontal lobun üç önemli bölgesinden biri olan dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC); planlama, organize etme, değiştirme, kopyalama ve yeni bilgileri işleme koyma gibi işlevlerden sorumludur. Orbitofrontal korteks (OFC); bireyin inhibisyon kaybını önlemekte yani davranışı ketleyebilmektedir. Mediyal frontal korteks (MFC) ise duygulanımda, zihinsel ve motor etkinliklerin harekete geçirilmesinde rol oynamaktadır (55).

Yönetsel işlevler bazı nöropsikolojik yetenekleri içerir ve frontal loblara (62,63) ek olarak temporolimbik korteks (60), pariyetal ve oksipital korteks gibi frontal korteksle güçlü bağları bulunan diğer bölgelerle de ilişkilidir. Soyut düşünme, planlama ve sıralama, iç görü, organizasyon, bilişsel esneklik ve amaca yönelik davranışların planlanması ve başlatılması gibi işlevleri içerir ve yönetsel işlevlerdeki yetersizlik baskın negatif semptomatoloji ile ilişkili bulunmuştur (63,64). Ancak yönetsel işlevlerdeki bozulma tüm şizofreni hastalarında gösterilememiştir. Bulgular, hastaların %94'ünün bir veya daha fazla testte yönetsel işlev yetersizliği gösterdiğine işaret etmektedir. Hoff ve ark. (64) ilk psikotik dönem şizofreni hastalarının kronik şizofreni hastalarına benzer oranda yönetsel işlev bozukluğu gösterdiğini öne sürmüştür. Bazı araştırmacılar tedavisiz geçen psikoz süresiyle ilişkilendirmiş ancak atipik ve klasik antipsikotiklerle tedavi arasında fark bulunamamıştır (65,66). Bilişsel yeteneklerle işlevsel durum arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar temel kişisel bakım, sosyal yetenekler, toplumsal ve mesleki yeterlilik ile ilişkili eksikliklerin en önemli belirleyicisinin yönetsel işlev bozukluğu olduğuna işaret etmektedir (67).

ŞİZOFRENİDE SİLİK NÖROLOJİK BULGULAR

Şizofreni etyolojisi ve patogenezinde beyin işlev bozukluğunun çok önemli bir rol oynadığına ilişkin artan sayıda kanıt vardır (68). Klinik düzeyde bakıldığında sağlıklı normal kontrollerle karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında nörolojik bulguların daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Eğer bazı beyin hasarlarının hastalıkların klinik ve işlevsel özelliklerinden ve nörolojik belirtilerinden sorumlu olduklarını kabul edersek, psikopatoloji ve nörolojik işlevler arasında bir ilişki olduğunu düşünmek mantıklı olacaktır. Erken başlangıçlı silik nörolojik bulgular düşünüldüğünde ve bu ilişki desteklendiğinde sadece prognostik bir belirteç olarak değil aynı zamanda erken tarama programlarında kullanılabilecek değişkenlerden biri olarak değerlendirilecektir (69). Bazı çalışmalarda şizofrenide bir veya daha fazla silik nörolojik bulgu insidansı %45-88 arasında bildirilmiştir. Normal kişilerde ise bu oran %5 dolayındadır (70).

Günümüzde silik nörolojik bulguların patogenezinde işe karışan işlevsel olmayan bağlantılar tam olarak belirlenememiştir. Beyin görüntüleme çalışmaları duyuşsal motor korteks, suplementar motor saha, serebellum, bazal gangliyonlar ve talamusu içeren subkortikal bölgeler ile silik nörolojik bulgular arasında ilişki olduğunu öne sürmektedir (71). Silik nörolojik bulgular dört ana katagoriye ayrılmışlardır. Bunlar bütünleyici duyuşsal işlevler (parietal lob), motor koordinasyon (frontal lob, serebellum), karmaşık motor hareketler (prefrontal lob) ve ilkel reflekslerden (frontal lob) oluşur (69,72)

Şizofrenide silik nörolojik bulguların ailesel, kronik gidişli (73), tedaviye dirençli, bilişsel bozulmanın belirgin olduğu (74) ve düşünce bozukluğu ve dezorganizasyon gösteren (75) alttıplerle daha yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca genel psikopatoloji ve pozitif semptomlar arasındaki ilişki araştırılmış ve pozitif ilişki olduğunu bildiren çalışmaların varlığına rağmen semptomatoloji ile ilişki bildirmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (72).

Eksiklik sendromu olan hastalarda daha fazla organik zemin düşünüldüğünden negatif semptomlar ve silik nörolojik bulgular arasında bir ilişki beklenebilir bu bağlamda yapılan çalışmalarda 17 pozitif ve 12 negatif sonuç bulunmaktadır (69). Eksiklik sendromu olan hastalarda nörolojik bulguların şiddetinin daha fazla olduğu özellikle de anormal duyuşsal bütünsel işlevler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (76).

Şizofrenide nörolojik bulguların bilişsel işlevlerle ilişkileri araştırılmış ve pozitif ve negatif sonuçlar elde edilmiş ve en çok dikkat eksikliği ile ilişkisi üzerinde durulmuştur. Nörolojik bulgular ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişki doğrusal olmadığından sağlam nörolojik durum iyi bilişsel işlevleri garantilemez ve kötü bilişsel işlevlerde tam olarak

nörolojik durumla ilişkili değildir. Şizofrenide bilişsel bozukluk normale göre daha az değikenliğe sahip olduğu için bilişsel işlevler daha duyarlı olabilse de silik nörolojik bulgular daha özgül gibi durmaktadır (69).

HOMOSİSTEİN METABOLİZMASI

Homosistein (2-amino-4-mercaptobutyric acid) sülfür taşıyan, proteinlerin yapısına girmeyen bir amino asittir. İlk kez 1932 yılında DuVigneaud tarafından sentezlenmiştir (77,78). Homosistein vücutta metiyonin metabolizması sırasında oluşur, diyetle ilişkili hiç bir kaynağı gösterilememiştir (77,78-81). Normal bireylerde homosisteinin %1-2 si serbest, %20-30'u diğer tiollerle (sistein veya redükte glutatyon) dimerler şeklinde ve %70-80'i de proteinlere bağlı olarak bulunur. Sağlıklı kişilerde normal homosistein konsantrasyonu 5-15 µmol/L'dir. 16-30 µmol/L hafif, 31-100 µmol/L orta ve 100 µmol/L üzeri ağır hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (77,82).

Serebral (83), koroner (84,85) ve diğer vasküler hastalıklarda folat hemostazı ve homosistein metabolizması arasındaki ilişki çok önemlidir. Hiperhomosisteinemi vücutta fazla miktarda homosistein bulunması anlamına gelir ve folat ve vitamin B12 eksikliği ve çeşitli hastalıklarla ilişkilidir (77).

Plazma homosistein düzeyini arttıran faktörler:

1- Genetik:

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim defekti

Sistatyonin β sentaz (CBS) enzim defekti

Metiyonin sentaz enzim eksikliği

Down sendromu

Vitamin B12 transport veya koenzim sentez bozukluğu

2- Fizyolojik:

Yaşlılık

Erkek cinsiyet

Glomerüler filtrasyon hızında azalma

Menapoz

3- Yaşam Tarzı:

Sigara kullanımı

Kafein alımı

Sedanter yaşam

4- Hastalıklar:

Pernisiyöz anemi (vitamin B12 eksikliği)

Folat eksikliği

Vitamin B6 eksikliği

Böbrek yetersizliği

Hipotiroidi

Akut lenfoblastik lösemi

Diyabetes mellitus

Psöriazis

5- İlaçlar:

Folat antagonistleri (fenitoin, karbamazepin)

Dihidrofolat redüktaz inhibitörü (metotreksat)

Nitrik oksit (metiyonin sentaz inaktivatörü)

Vitamin B12 antagonistleri

Vitamin B6 antagonistleri (metilksantin)

Antiepileptikler

Diğerleri (L-dopa, kolestiramin, niasin) (86,87).

Homosistein vücutta transsülfürasyon ve transmetilasyon reaksiyonlarına girer ve metabolizması kofaktörleri ile yakından ilişkilidir. Üç vitamin; vitamin B6, vitamin B12 ve folik asit homosistein metabolizmasında kofaktördür. Şekil 1’de homosistein metabolizması, transsülfürasyon ve remetilasyon reaksiyonları özetlenmiştir (10,79,81,88,89).

Homosisteinin vücutta dört biyolojik işlevi vardır:

1- Sistationin ve sisteinin öncülüdür.

2- Metioninin korunmasında aracı olarak çalışır.

3- Kolin metabolizmasında zorunlu bir tepkime olan betain homosistein metil transferaz reaksiyonunda metil alıcısı olarak görev görür.

4- Doku folatının resiklusunda esansiyel bir substratdır (77,78).

indükleyebilir. İkinci bir mekanizma olarak hiperhomosisteinemi homosistein ve tek karbon metabolizmasındaki bir bozukluğa işaret eder ve homosistein artışı hücre içi S-adenosil homosistein konsantrasyonlarında artışa neden olur ki, bu bileşik biyojenik aminlerin O-metilasyonu, “myelin basic protein” metilasyonu ve fosfotidil kolin sentezini de içeren bir takım işlevler için hayati önemi olan birçok metilasyon reaksiyonunun potent inhibitörüdür (10). Üçüncü olarak hiperhomosisteinemi ile tıkaçıcı damar hastalıkları (93) arasındaki ilişkiyi temel alır ki bu damar duvarındaki hasara ya da kanın pıhtılaşmasında yetersizliğe aracılık ediyor olabilir. Eğer beyinde bu oluşursa homosistein ile tetiklenen serebrovasküler hasar, ikincil olarak nöronal işlev bozukluğu ve dejenerasyon, beyaz madde hasarı ya da inmeye neden olabilir (10), bu da total homosistein düzeylerinde artış serebral infarkt, beyaz madde hasarları ve serebral atrofi gibi yapısal beyin değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir (94,95). Asidik homosistein türevlerinin metabotropik glutamat reseptörlerinin seçici agonisti olduğu gösterilmiştir, bu da hiperhomosisteinemiye bağlı hastalık patogenezine katkıda bulunan risk faktörlerini etkileyebilir (82).

NMDA reseptörleri nöronal hücre göçü, hücre - hücre birleşmesi, hücre içi Ca^{++} akışı ve programlanmış hücre ölümünde temel düzenleyicidir (11,79). Nöronal gelişim sürecinde büyüme faktörü olarak da davranır. Homosistein yüksekliğinin erken gelişim sürecinde NMDA reseptör antagonisti gibi davranarak, nöral tüp defektlerine neden olduğu, hayvan deneylerinde spontan düşük ve fetal ölümlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir(11). Homosistein NMDA reseptörlerinin aracılık ettiği eksitotoksiste, nöronal DNA hasarı ve apoptozisin indüklenmesine katkıda bulunur (12). Eksitotoksiste kuramına göre glutamat uyarıcı aminoasit reseptörlerinin aşırı etkinliğine ve nörona yoğun Ca^{++} akışına neden olur (13).

Homosistein NMDA glutamat reseptörlerinin glutamat bağlanma bölgelerine agonistik etki gösterdiği gibi glisin koagonist bölgelerine de kısmi antagonist olarak etkir ve fizyolojik glisin düzeylerinin varlığında homosisteinin milimolar konsantrasyonları nörotoksiktir (13,96).

ŞİZOFRENİDE HOMOSİSTEİN

Sinir sistemi üzerine folik asitin etkileri bilinmektedir, özellikle nöral tüp defektleri ve folat eksikliği arasındaki ilişki net olarak ortaya koyulmuştur (19). Bazı çalışmalarda nöropsikiyatrik hastalıklarda (inme, demans, depresyon, alkol bağımlılığı, epilepsi, Parkinson hastalığı) folat, homosistein, vitamin B12 düzeyleri ve metilnetetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmi araştırılmıştır (97,98). Demans hastalarında yapılan çalışmalarda

Alzheimer Hastalığında, vasküler demansta ve hafif bilişsel yetersizlikte homosisteinin önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (97,99). Demanstaki kadar belirgin olmamakla birlikte depresyonda da homosistein ve folik asitin rolü üzerinde durulmuştur (100,101).

Elli yıl kadar önce şizofrenide tek karbon metabolizmasında bir bozukluk olduğu bildirilmiş (102,103) ve şizofrenide transmetilasyon kuramı öne sürülmüştür (104,105). Bu kuramda, metillenmiş toksik metabolitlerin üretiminden söz edilmiş ancak yeterince açıklanamamıştır. 1961-1971 yılları arasında paranoid şizofreni hastalarında metiyoninin etkileri araştırılmış ve metiyonin verilen hastaların %40'ında akut psikotik reaksiyona yol açtığı gözlenmiş ve kronik şizofrenik hastalar metiyonine duyarlı ve metiyonine duyarlı olmayan olarak iki gruba ayrılmışlardır. Ancak bu ilgi çekici sonuçlar uzun süre fazla araştırılmamıştır. Daha sonra yayınlanmış olgu bildirimleri ile tekrar tek karbon döngüsü kuramı gündeme gelmiştir (103,106,107).

Psikotik bozukluklu olan hastaların serebro-spinal sıvıdaki metiyonin, homosistein ve sistatyonin düzeyleri araştırılmış ve tüm hasta altgruplarında artmış metiyonin ve sadece genç erkek hastalarda artmış BOS homosistein düzeyleri olduğu fakat sistatyonin düzeyinin normal olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle de şizofrenide remetilasyon yolağının etkilenmiş olabileceği öne sürülmüştür (105). Şizofreni hastalarında normal popülasyonla karşılaştırıldığında serum homosistein düzeylerinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (14-16) ve şizofrenide homosistein yüksekliğinin rolünü destekleyen artan sayıda kanıt bulunmaktadır (18).

Doğum öncesi dönemde, Hollanda'da 1944-1945 kışında yaşanan açlığa maruz kalanlarla yapılan çalışmalar bu kişilerde yüksek mortalite ve düşük fertilitate oranı olduğu bildirilmiş ve döllenme öncesi dönemde bu duruma maruz kalanlarda iki kat ve anlamlı olarak artmış erişkin şizofreni riski, nöral tüp defekti ve konjenital santral sinir sistemi defektleri bildirilmiş ve diyetle ilişkili faktörlerin ve özellikle de folik asit düzeylerinin etkisi üzerinde durulmuştur (108,109). Nöral tüp defektlerinin homosistein metabolizmasındaki genetik bir bozukluğa bağlı olduğu ve yeterli folik asit alımı ile bu riskin ortadan kalktığı bilinmektedir. Buradan yola çıkarak da şizofrenik kişilerde homosistein metabolizmasında yüksek miktarlarda folik asit alarak azaltılabilecek genetik bir bozukluk olabileceği öne sürülmüştür (18).

Son dönemde, şizofrenik hastalarla yapılan çalışmalar özellikle genç erkeklerde yükselmiş homosistein düzeyleri olduğunu ve adölesan erkek şizofren hastaların bir alt grubunda homosistein düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (110-113). Ancak şizofrenide

homosistein düzeylerinde yükselme bildirmeyen çalışmalarda vardır (114). Şizofrenide homosistein metabolizmasında genetik bir bozukluk olup olmadığı da araştırılmış ve kromozom 1p36.3'e yerleşmiş olan (115) MTHFR geninin 677 T alleli ile şizofreni arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (111,116,117). Bunu desteklemeyen sonuçlar da bulunmaktadır (118-120). 2006 yılında yapılan bir metaanalizde homosistein düzeylerinde her 5µmol/L artış şizofreni gelişme riskinde iki kat artışla ilişkilendirilmiş ve MTHFR 677C>T polimorfizminin şizofreniye yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir (115).

GEREÇ VE YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne ardışık olarak başvuran ve DSM-IV-TR şizofreni tanı ölçütlerini karşılayan, görelî remisyonda 41 hasta çalışmaya alındı. Hasta ve yakınları araştırma hakkında bilgilendirildi ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı. Homosistein düzeylerini etkilediği bilinen renal yetmezlik, diyabetes mellitus, hipotiroidi, her hangi bir kanser ve yine homosistein düzeylerini etkilediği bilinen ilaç kullanımı (metotreksat, antiepileptik ilaçlar, antihiperlipidemik ilaçlar L-dopa, oral kontraseptifler ve oral antidiyabetik ilaçlar) ve etkin alkol ve madde kullanımı olanlar çalışmadan dışlandı.

Araştırma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 03.03.2005 tarihinde TÛTFEK-2005/025 sayılı protokolle onaylandı.

GEREÇLER

Sosyodemografik Form

Tüm olgularda araştırmacılar tarafından geliştirilen yaş, cinsiyet, doğum yeri ve tarihi, alkol, madde ve sigara kullanımı, hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü, premorbid sosyal uyum gibi sosyodemografik özellikler ve kişinin hastalık öyküsü ve aile öyküsünü içeren bir sosyodemografik veri formu kullanıldı.

Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (PSDÖ)

Şizofreni hastalarındaki pozitif belirtilerin düzeyini, şiddetini ve dağılımını ölçmek üzere görüşmecinin değerlendirdiği ölçek formudur. Toplam 4 alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Andreasen (121) tarafından geliştirilmiştir ve Erkoç ve ark. (122) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır(123,124).

Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (NSDÖ)

Şizofreni hastalarındaki negatif belirtilerin düzeyini, şiddetini ve dağılımını ölçmek üzere görüşmecinin değerlendirdiği ölçek formudur. Toplam 5 alt ölçek ve 21 madde içermektedir. Andreasen (125) tarafından geliştirilmiştir ve Türkçe formunun geçerlilik, güvenilirlik çalışması Erkoç ve ark. (126) tarafından yapılmıştır.

Eksiklik Sendromu Çizelgesi (ESC)

Şizofreni hastalarını eksiklik sendromu olan ve olmayan şeklinde gruplandırmayı sağlayan bir testtir. Kirkpatrick ve ark. (127) tarafından geliştirilmiştir, Çıtak ve ark.(26) tarafından Türkçe'ye uyarlanmıştır.

Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (AİHÖ) ve Simpson Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği (SAS)

Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği (123,128) ve Simpson Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareketler Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği hastalardaki anormal hareketleri ve antipsikotik ilaçlara bağlı yan etkileri değerlendirmek için kullanılırlar (24,129).

İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (İGD)

Tek bir ölçü kullanarak genel çerçevesiyle kişilerin klinik gidişini izleme açısından yararlıdır. Ruhsal, toplumsal ve mesleki işlevselliğe göre değerlendirilir. Genel işlevselliğin 0 ile 100 arasında değerlendirilmesini sağlar (35).

Nörolojik Değerlendirme Ölçeği (NDÖ)

Hastalardaki silik nörolojik belirtileri belirleyebilmek amacıyla kullanılmıştır (24,130). Nörolojik işaretlerin değerlendirilmesinde üç farklı işlevsel sahadaki bozulmayı kapsar:

1. Söndürme, grafestezi, stereognozi, sağ sol konfüzyonu ve işitsel görsel bütünlük duyusal işlev bozukluğunu
2. Ardısıra yürüyüş, parmak burun testi, parmak başparmak karşılıkları ve hızla birbirini takip eden hareketler motor koordinasyonu
3. Yumruk halka testi, yumruk kenar avuç içi testi ve Ozeretski testi karmaşık motor eylemleri ölçer. Ölçek yirmi altı maddeden oluşur ve on dört madde her iki beden yarısına ayrı ayrı uygulanır. Her madde üç aşamalı olarak değerlendirilir. Emme ve burun refleksleri ise var ya da yok olarak derecelendirilmiştir (131,132).

Hastalarda frontal lob yetilerini ve çalışma belleği işlevlerini belirleyebilmek amacıyla psikoloji laboratuvarında aşağıdaki testler uygulanmıştır:

Stroop Testi

Frontal bölge işlevlerini yansıtan bir testtir. Stroop görevi, kişinin algısal kurulumunu, değişen talepler doğrultusunda, özellikle de bozucu etki altında alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve alışılmadık dışında bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar. Dolayısıyla bireyin ketlenme derecesini yansıtır, Stroop (133) tarafından geliştirilmiştir. Temel Bilimler Araştırma Grubu (TBAG) formunun Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirliği Karakaş ve ark. (134) tarafından yapılmıştır.

Weschler Memory Scale Revised (WMS-R): Weschler Bellek Ölçeği geliştirilmiş form, Mantıksal Bellek Alt Ölçeği

Weschler bellek ölçeği geliştirilmiş form Türk formu, BİLNOT (Bilişsel Potansiyeller İçin Nöropsikolojik Test) bataryası standardizasyonu kapsamında geçerli bir test olarak ortaya koyulmuştur. Karmaşık dikkat yetilerini değerlendirebilmek amacıyla kullanılmıştır (135-138).

Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (KAS İsim/Meyve testi)

Sözel akıcılığı ve kategorize edebilme ve kategorizasyonu sürdürme yetisini değerlendirmek amacıyla kullanılır. Benton ve Hamsher (139) tarafından geliştirilmiş olan testin orjinalinde F, A ve S harfleri kullanılmışken ülkemizde Türk formunun geçerlilik güvenilirlik çalışmasında K, A ve S harfleri kullanılmıştır (50,140).

Weschler Intelligence Scale for Adults-Revised (WAIS-R): Weschler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği-Geliştirilmiş form, Benzerlikler Alt Testi, Atasözü Yorumlama

Soyutlama yetilerini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır (74,141).

Weschler Intelligence Scale for Adults-Revised (WAIS-R): Weschler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği Geliştirilmiş form, Aritmetik Alt Testi

Nicel yargılamanın değerlendirilebilmesi amacıyla uygulanır. Altı adet basit matematik işlemine verilen doğru cevapların sayısı toplam skoru oluşturur (141).

Saat Çizme Testi

Sadece genel eksikliği değil aynı zamanda görsel-analitik işlevleri de gösterir. Bu testteki performans, dikkat ve yönetsel işlevlerden (planlama, organizasyon ve iç görü) etkilenir. Sağ pariyetal patolojilere hassastır (142,143). Planlamayı test etmek amacıyla kullanıldı. Freedman (144) tarafından tanımlanmış olan “pre-drawn task” kullanılarak 13 tam puan üzerinden puanlandırılmıştır.

Auditory Consonant Trigram Test (ACT): İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi

Bu testin amacı yetişkinlerde kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini ölçmektir. Çalışma belleğini test etmek amacıyla geliştirilmiştir. 0, 3, 9 ve 18. saniyelerde doğru hatırlanan harflerin sayısı toplam skoru verir (145). Anıl ve ark. (146) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır

Hastalara bütün test bataryaları aynı araştırmacı ve psikolog tarafından uygulanmış ve kişiler arası güvenilirlik dışlanmıştır.

Serum Örnekleme

Hastalara test bataryalarının uygulandığı gün aç olarak antikoagülsüz tüpe antekübal olarak yaklaşık 2cc venöz kan alındı. Alınan kanlar santrifüje edilerek serum örnekleri alındı ve -70°C’de saklandı. Tüm serum örneklerinden eş zamanlı olarak Nükleer Tıp Anabilim Dalı laboratuvarlarında Immulite analizatöründe vitamin B12, folik asit ve homosistein bakıldı.

YÖNTEM

Hastalar Eksiklik Sendromu Çizelgesi kullanılarak 2 gruba ayrıldı. Bu çizelge 4 temel ölçütten oluşur: 1. Ölçüt; negatif belirtilerle ilgilidir ve 6 negatif belirti içerir. Bu 6 negatif belirtiden her biri için 0’dan 4’e kadar değişen puanlar verilir. Eksiklik sendromu ölçütlerini karşılamak için hastanın 6 belirtinin en az ikisinden 2 veya üzeri puan almış olması gerekmektedir. 2. Ölçüt; 1. ölçütte sıralanan negatif belirtilerin 2 ya da daha fazlasının son 2 ay içerisinde istikrarlı olarak bulunmalıdır. 3. Ölçüt; bu negatif belirtiler birincildir. 4. Ölçüt; hastaya DSM-IV Şizofreni tanısı konulmuş olmalıdır.

Çizelge değerlendirmesinin sonunda her hasta için bütüncül bir değerlendirme yapılır ve eksiklik olan ve olmayan sınıflandırması ve 0’dan 4’e kadar değişen bir bütüncül şiddet

puanlaması yapılır. 2 ya da üzeri bütüncül şiddet puanı eksiklik sendromu olarak kabul edilir (26).

İstatistiksel Yöntem

Hastalardan elde edilen veriler “Statistica 7.0” paketine aktarıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “One Sample Kolmogorov-Smirnov test” ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında “Mann-Whitney-U” testi kullanıldı. Homosisteinin eksiklik üzerine etkisi lojistik regresyon analizi ile incelendi. ROC (Receiver operating characteristic) analizi ile eksiklik sendromu için homosistein kesim değeri belirlendi. Değişkenler arası ilişkiler “Spearman” korelasyon analizi ile incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde izlenmekte olan ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan 21-58 yaş arası (ort:35.51±9.99) 41 hasta dahil edildi. Hastaların 23'ü erkek (%56.1), 18'i kadındı (%43.9). Hastalar Eksiklik Sendromu Ölçeği'ne göre eksiklik sendromu var ve yok olarak 2 gruba ayrıldı. Eksiklik sendromu olan grup 16 (%39), olmayan grupsa 25 (%61) kişiden oluşuyordu.

Hastalık süresi en az 1 yıl ve en çok 42 yıl, ortalama 9.47±4.46 yıldır. Hastaların 24'ü (%58,8) sigara kullanıyordu ve eksen I tanısı olmayan alkol kullanımı, hastaların 4'ünde (%9.8) varken, 37 (%90.2) hastada alkol kullanımı yoktu.

Hastaların homosisten düzeyleri 10.8µmol/L ile 50µmol/L arasındaydı. Ortalama 27.09 ±11.43µmol/L olarak belirlendi ki bu düzey genel laboratuvar standartlarına göre yüksekti (5-15µmol/L), erkeklerde 29.56±12.21µmol/L, kadınlarda 23.93±9.79µmol/L olarak belirlendi ve her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.119).

Eksiklik olan grupta ortalama homosistein düzeyi 30.76±11.36µmol/l ve eksiklik olmayan grupta homosistein düzeyi 24.74±11.06µmol/L idi arada istatistiksel olarak anlamlı olmayan (p=0.061) bir fark gözlemlendi. Eksiklik olan grupta 11 (%68.7) erkek ve 5 (%31.3) kadın vardı. Erkek hastaların homosistein düzeyi 31.97±11.24µmol/L ve kadın hastaların homosistein düzeyi 28.12±12.46µmol/L idi ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.548). Eksiklik olmayan grupta ise 12 (%48) erkek ve 13 (%52) kadın vardı. Erkek hastaların homosistein düzeyi 27.35±13.12µmol/L ve kadınlarda 22.33±8.60µmol/L idi ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.265) (Tablo 1-2).

Tablo 1. Eksiklik olan ve olmayan gruplarda yaş, hastalık süresi, eğitim yılı ve yatış sayısının homosistein düzeyleri ile ilişkisi

	Eksiklik var n=16 (ort ± ss)	Eksiklik yok n=25 (ort ± ss)	Genel n=41 (ort ± ss)	p
Yaş	35.76±8.18	34.20±10.95	35.51±9.99	0.299
Hastalık süresi	13.43±8.35	10.08±9.18	11.39±8.91	0.813
Eğitim Yılı	7.81±4.10	11.44±3.35	10.02±4.03	0.100
Yatış sayısı	2.18±2.19	2.08±1.52	2.12 ±4.03	0.265

Tablo 2. Eksiklik olan ve olmayan gruplard a cinsiyet, medeni durum, alkol ve sigara kullanımının homosistein düzeyleri ile ilişkisi

		Eksiklik var n=16(%)	Eksiklik yok n=25(%)	Genel n=41(%)	p
Cinsiyet	Erkek	11(68.7)	12(48)	23(56.1)	0.325
	Kadın	5(31.3)	13(52)	18(43.9)	
Medeni durum	Evli	2(12.5)	4(16)	6(14.6)	0.688
	Bekar	9(56.3)	17(68)	26(63.4)	
	Ayrı	1(6.3)	1(4)	2(4.9)	
	Boşanmış	4(29.1)	3(12)	7(17)	
Alkol	Var	2(12.5)	2(8)	4(9.8)	0.637
	Yok	14(87.5)	23(92)	37(90.2)	
Sigara	Var	11(68.7)	13(52)	24(58.5)	0.461
	Yok	5(31.3)	12(48)	17(41.5)	

Hastaların folik asit düzeyleri 4.68ng/ml ile 24.00ng/ml arasında, ortalama 9.47±4.46ng/ml olarak belirlendi ve hastaların hiç birisinde normal laboratuvar sonuçlarına göre (3-17ng/ml) folik asit eksikliği tespit edilmedi. B12 düzeyleri ise 107pg/ml ile 844pg/ml arasında ortalama 310.31± 175.33pg/ml idi. Hastaların sadece 4'ünde (%9.7) vitamin B12

düzeyle normal laboratuvar düzeylelerinden (174-878pg/ml) daha düşük olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Eksiklik olan ve olmayan gruplarda serum B12, homosistein ve folik asit düzeylelerinin karşılaştırılması

	Eksiklik var n=16 (ort ± ss)	Eksiklik yok n=25 (ort ± ss)	Genel n=41 (ort ± ss)	p
Vitamin B12	298.00±31	318.00±180.27	310.31±175.33	0.513
Folik asit	8.60±3.89	10.02±4.78	9.47±4.46	0.356
Homosistein	30.76±11.36	24.74±11.06	29.56±12.21	0.061

Eksiklik sendromu olan ve olmayan hastaların klinik ölçek puanları ile ilişkisi araştırıldı ve beklenildiği gibi negatif semptomlarla eksiklik sendromu olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenirken diğer ölçeklerle ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4).

Genel hasta grubunda, eksiklik sendromu olan ve olmayan gruplarda serum homosistein düzeyleleri ile NSDÖ, PSDÖ, SAS, İGD ve AİHÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Tablo 4. Eksiklik olan ve olmayan gruplarda klinik ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Eksiklik var n=16 (ort ± ss)	Eksiklik yok n=25 (ort ± ss)	Genel n=41 (ort ± ss)	p
NSDÖ	60.75 ±19.27	34.68± 18.39	44.85±22.54	<0.001
PSDÖ	25.68± 20.96	26.68± 24.24	26.29±22.75	0.925
AİHÖ	4.75 ±5.76	2.76 ±3.92	3.53±4.76	0.381
İGD	47.50±16.53	59.00±16.58	54.51±11.43	0.040
SAS	8.00± 6.70	4.00 ±3.04	5.56±5.12	0.022

NSDÖ: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği, **PSDÖ**: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği, **AİHÖ**: Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği, **İGD**: İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi, **SAS**: Simpson Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği

Serum folik asit düzeyleri ile eksiklik olan grupta negatif semptomlar ($r=0.584$, $p=0.017$) ve işlevsellikte bozulma ($r=-0.582$, $p=0.018$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Eksiklik olan ve olmayan gruplarda klinik ölçek puanlarının homosistein ve folik asit düzeyleri ile ilişkisi

	Eksiklik var n=16		Eksiklik yok n=25		Genel n=41	
	Hcy	Folik asit	Hcy	Folik asit	Hcy	Folik asit
PSDÖ	0.288	0.303	0.354	-0.188	0.306	-0.42
NSDÖ	-0.317	0.584*	0.131	-0.201	0.132	-0.44
SAS	0.021	0.180	-0.002	-0.341	0.094	-0.176
AIHÖ	0.314	0.382	0.246	-0.255	0.279	-0.012
İGD	0.044	-0.582*	0.051	-0.057	-0.075	-0.191

NSDÖ: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği, **PSDÖ:** Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeği, **AIHÖ:** Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği, **İGD:** İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi, **SAS:** Simpson Angus Nöroleptiklere Bağlı Hareket Bozukluklarını Değerlendirme Ölçeği, **Hcy:** Homosistein.

* $p < 0.05$

Tablo 6. Eksiklik sendromu olan ve olmayan gruplarda frontal lob işlevlerinin karşılaştırılması

	Eksiklik var n=16 (ort ± ss)	Eksiklik yok n=25 (ort ± ss)	Genel n=41 (ort ± ss)	p
Mantık Bellek	4.18± 3.50	6.24±3.30	5.43±3.49	0.063
KAS	16.62±8.58	20.08±11.71	18.73±10.62	0.512
İsim Meyve	4.56±2.63	5.12±2.38	4.90±2.46	0.656
Atasözü	1.81±1.72	2.44±1.44	2.19 ±1.56	0.229
Benzerlikler	9.12±5.88	11.80±4.51	10.75±5.19	0.198
Stroop hata	3.12±2.18	1.64± 2.01	2.21±2.18	0.026
Stroop süre	55.20±35.04	54.00±28.39	54.37±30.05	0.935
Saat çizme	8.75±3.08	10.56±2.25	9.85±2.72	0.079
Aritmetik	4.62±2.24	5.20±1.68	4.97±1.91	0.630

Eksiklik sendromu olan ve olmayan grupların frontal lob işlevlerini (yönetmel işlevler) değerlendirmek amacıyla kullanılan ölçeklerle ilişkisi araştırılmış ve eksiklik sendromu olan hastalarda saat çizme testi ($p=0.079$), Stroop hata sayısı ($p=0.026$) ve mantıksal bellekteki bozulma ($p=0.063$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki gözlenirken diğer ölçek puanları ile ilişki saptanamamıştır (Tablo 6).

Eksiklik sendromu olan ve olmayan gruplarda yönetmel işlevlerle serum homosistein ve folik asit düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Eksiklik sendromu olan ve olmayan gruplarda homosistein ve folik asit düzeylerinin yönetmel işlevler ile ilişkisi.

	Eksiklik var n=16		Eksiklik yok n=25		Genel n=41	
	Hcy	Folik asit	Hcy	Folik asit	Hcy	Folik asit
Mantıksal bellek	-0.235	-0.229	0.169	0.339	-0.123	0.158
KAS	-0.159	-0.119	0.095	0.47	-0.16	0.041
İsim Meyve	-0.276	-0.232	0.157	0.61	-0.34	-0.19
Atasözü	-0.175	-0.93	0.005	0.292	-0.107	0.141
Benzerlikler	-0.097	-0.52	0.064	0.71	-0.47	0.046
Stroop hata	0.283	0.134	0.003	0.191	0.179	0.109
Stroop süre	-0.164	0.370	-0.100	0.59	-0.49	0.106
Saat çizme	-0.366	0.128	0.360	-0.103	-0.023	0.010
Aritmetik	-0.378	-0.54	0.115	0.227	-0.149	0.151

Hcy: Homosistein

Eksiklik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında çalışma belleği işlevlerini test etmek üzere uygulanan ACT testindeki her hangi bir zamandaki bozulma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 8).

Yine her iki grupta ACT testindeki bozulma (çalışma belleği) ile homosistein ve folik asit düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (Tablo 9).

Tablo 8. Eksiklik sendromu olan ve olmayan gruplarda çalışma belleği işlevlerinin karşılaştırılması

	Eksiklik var n=16 (ort ± ss)	Eksiklik yok n=25 (ort ± ss)	Genel n=41 (ort ± ss)	p
ACT 0	14.00±2.22	14.84±0.55	14.51±1.48	0.128
ACT 3	9.00±4.03	9.48±4.04	9.29±3.99	0.727
ACT 9	6.75±3.54	7.08±3.42	6.95±3.37	0.925
ACT 18	7.93±9.58	6.48±3.98	7.04±6.66	0.737
ACT Toplam	35.62±12.64	37.48±10.48	36.75±11.26	0.748

ACT: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi

Tablo 9. Eksiklik sendromu olan ve olmayan gruplarda çalışma belleği işlevleri ile homosistein ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişki

	Eksiklik var n=16		Eksiklik yok n=25		Genel n=41	
	Hcy	Folik asit	Hcy	Folik asit	Hcy	Folik asit
ACT 0	-0.212	0.19	0.389	-0.143	-0.002	-0.015
ACT 3	-0.201	-0.198	0.207	0.54	0.065	-0.063
ACT 9	-0.92	-0.195	0.128	-0.34	0.078	-0.119
ACT 18	0.47	-0.394	0.088	-0.11	0.029	-0.127
ACT Toplam	-0.96	-0.254	0.156	-0.64	0.050	-0.139

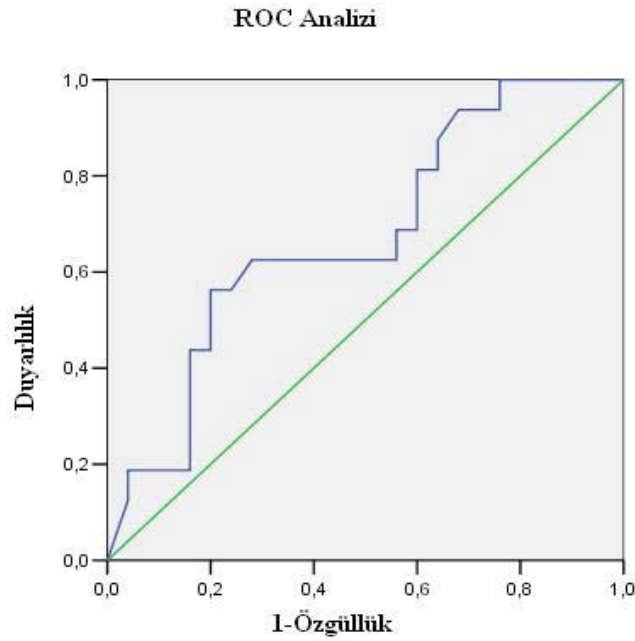
ACT: İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi, Hcy: Homosistein

Uygulanan nörolojik değerlendirme ölçeğinde her bir maddeyle homosistein düzeyleri arasında ilişki araştırılmıştır. Her iki tarafta hızla birbirini takip eden hareketler (sağ $r=0.457$, $p=0.002$, sol $r=0.488$, $p=0.001$) ve sağ tarafta parmak burun testindeki ($r=0.323$, $p=0.039$) bozulma ile serum homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Ancak bütünsel duyuşal işlevler, karmaşık motor hareketler, motor koordinasyon ve nörolojik değerlendirme ölçeği toplam skoru ile homosistein ve folik asit düzeyleri arasında ilişki saptanamamıştır.

Eksiklik sendromu olan hastalarda NDÖ sağ tarafta hızla birbirini takip eden hareketler (sağda $r=0.457$, $p=0.039$) testlerindeki bozulma ile homosistein düzeyleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenirken, eksiklik sendromu olmayan kişilerde 5. dakikalarda ($r=-0.455$, $p=0.022$) ve 10. dakikalarda ($r=-0.585$, $p=0.02$) bellekde bozulma ile homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi.

ROC analizi ile homosistein kesim noktası belirlendi (≤ 28.9) ve homosisteinin eksiklik sendromunu kestirme (öngörü) gücü istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bu sınıra yakındı ($p=0.061$). Homosisteinin eksiklik sendromu için duyarlılığı %56.2 ve özgüllüğü %80 olarak belirlendi (Şekil 2).



Şekil 2: ROC analizi: Homosisteinin eksiklik sendromu için kesim değeri ≤ 28.9 , duyarlılığı %56.2, özgüllüğü %80. AUC (Eğri altında kalan alan): 0.675 (0.509-0.844).

Tablo 10. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları

No	Protokol	Ad	Yaş	Cinsiyet	Süre*	Alkol	Sigara	VitB12**	Folik asit	Hcy***
1	177291	AÇ	52	E	6	Yok	Yok	670	12.70	13.00
2	235528	FE	43	E	23	Var	Var	844	7.19	20.60
3	25579	UG	27	E	5	Var	Var	341	7.78	43.10
4	20312	SK	51	E	10	Var	Var	298	6.78	36.60
5	35204	GT	37	K	12	Var	Var	416	7.54	14.30
6	26724	OB	58	E	42	Yok	Yok	376	5.74	42.70
7	66558	SC	39	K	15	Yok	Yok	488	21.30	18.50
8	9309	AÇ	24	K	8	Var	Var	235	9.20	34.10
9	21292	SS	38	E	17	Var	Var	278	19.90	29.30
10	216643	Gİ	31	E	4	Var	Var	222	9.08	10.80
11	220135	KY	43	E	24	Var	Var	221	9.90	35.90
12	221575	Mİ	56	E	23	Var	Var	732	24.00	30.20
13	10865	NP	42	K	25	Yok	Yok	262	6.92	12.80
14	110667	VY	23	E	4	Var	Var	296	12.30	26.00
15	214119	SB	32	E	10	Var	Var	141	4.71	50.00
16	167745	GÇ	35	E	15	Var	Var	171	8.66	50.00
17	96234	AA	38	K	9	Yok	Yok	293	6.41	22.90
18	12307	AS	54	E	32	Var	Var	381	8.98	50.00
19	106282	NÇ	26	K	5	Var	Var	280	4.68	42.30
20	15032	SK	34	K	11	Yok	Yok	220	6.06	29.00
21	129702	AÇ	52	K	11	Yok	Yok	301	9.96	17.30
22	184236	GÇ	36	K	6	Yok	Yok	235	12.90	18.00
23	83591	DY	28	K	7	Yok	Yok	243	9.45	27.00
24	39881	SS	21	K	1	Yok	Yok	130	6.77	28.40
25	239646	SU	38	E	17	Var	Var	192	12.00	17.30
26	34412	İS	33	K	15	Var	Var	834	8.71	14.60
27	2301	NG	37	K	15	Var	Var	218	16.70	25.30
28	1676	RM	32	K	8	Yok	Yok	149	12.00	13.90
29	79141	SG	22	E	4	Yok	Yok	302	8.45	15.70
30	210997	SO	30	E	6	Var	Var	192	8.80	28.50
31	173289	NC	28	E	2	Var	Var	299	12.10	11.00
32	242621	FŞ	42	K	19	Yok	Yok	171	5.18	45.20
33	214088	MAK	42	E	16	Yok	Yok	289	8.76	20.50
34	232616	LŞ	34	E	12	Var	Var	239	5.41	28.40
35	190385	GC	33	K	6	Var	Var	215	8.85	12.10
36	79451	BK	30	E	2	Var	Var	265	8.25	28.50
37	232331	VŞ	30	E	3	Var	Var	466	4.69	25.10
38	19857	ŞK	38	E	9	Var	Var	229	7.07	28.90
39	83360	SL	20	K	5	Yok	Yok	288	4.76	27.80
40	184835	AB	20	K	2	Yok	Yok	107	12.60	27.40
41	170418	HA	27	E	1	Yok	Yok	194	5.10	37.90

*Hastalık süresi, **Vitamin B12 , ***Homosistein

Tablo 11. Hastaların klinik ölçek puanları

No	PSDÖ	NSDÖ	İGD	AİHÖ	SAS	NDÖ	ESÇ
1	56	60	50	0	2	3	Yok
2	20	46	90	10	5	9	Var
3	29	45	60	9	3	5	Yok
4	25	35	75	1	9	7	Var
5	1	72	65	0	17	6	Var
6	43	36	55	7	0	6	Yok
7	6	25	65	0	0	25	Yok
8	32	75	75	0	13	9	Var
9	19	53	75	11	3	12	Var
10	28	21	50	0	5	16	Yok
11	19	76	65	10	9	14	Var
12	60	26	65	10	2	21	Yok
13	24	42	30	1	6	15	Yok
14	3	18	60	0	0	12	Yok
15	12	50	35	1	1	21	Var
16	0	34	80	0	3	14	Yok
17	8	28	20	1	7	16	Yok
18	51	56	10	18	6	25	Var
19	18	20	90	0	3	16	Yok
20	4	31	30	0	5	1	Var
21	11	33	50	0	5	17	Yok
22	25	71	60	0	6	11	Var
23	6	3	60	0	9	5	Yok
24	46	17	70	6	6	15	Yok
25	46	94	65	8	7	23	Var
26	22	21	35	3	2	7	Yok
27	58	34	50	1	2	11	Yok
28	0	13	40	0	11	8	Yok
29	6	79	50	10	0	15	Yok
30	65	97	90	10	8	40	Var
31	0	24	60	0	4	12	Yok
32	65	67	75	7	28	27	Var
33	0	55	65	0	2	12	Var
34	39	47	55	1	7	7	Yok
35	3	34	65	9	0	12	Yok
36	25	27	75	1	6	11	Yok
37	8	53	75	0	3	3	Var
38	90	48	50	10	4	18	Yok
39	60	69	65	0	8	11	Yok
40	26	63	65	0	5	19	Yok
41	19	41	55	0	6	14	Var

Tablo 12. Hastaların yönetsel işlevler ve çalışma belleği test sonuçları

No	Stroop Süre (sn)	Stroop Hata	Atasözü	Benzerlik	Saat çizme	KAS	Mantıksal Bellek	ACT
1	28	0	4	12	8	20	9	48
2	29	3	1	0	7	8	8	30
3	43	0	4	19	13	32	7	52
4	47	1	4	14	13	18	8	50
5	50	4	2	14	13	19	10	51
6	27	0	4	19	13	37	11	52
7	87	4	4	15	8	30	4	21
8	101	2	0	6	10	17	0	36
9	42	2	4	15	10	33	4	51
10	-	6	0	1	5	5	4	26
11	-	5	2	13	9	13	4	33
12	-	6	2	8	10	13	12	28
13	37	0	2	16	8	16	5	35
14	65	2	2	10	8	8	6	38
15	-	5	0	6	4	11	4	39
16	15	0	0	10	11	13	6	48
16	85	1	2	5	9	21	6	42
18	-	6	0	4	6	0	0	16
19	70	2	0	12	8	5	4	35
20	132	3	4	13	9	24	2	36
21	101	3	0	8	9	7	5	29
22	-	5	2	14	8	22	7	30
23	32	0	4	19	12	47	13	56
24	27	0	3	12	10	35	6	42
25	60	1	2	6	10	17	0	32
26	50	0	2	14	13	13	6	39
27	88	2	4	13	13	35	9	35
28	26	1	3	15	13	8	5	31
29	40	0	2	8	11	17	6	52
30	-	6	0	4	4	4	2	19
31	45	0	4	14	12	24	3	42
32	-	6	0	0	4	18	0	14
33	40	0	0	4	13	11	4	32
34	-	5	4	6	12	11	5	26
35	68	2.00	2	11	9	31	6	27
36	114	4.00	2	12	13	8	3	26
37	32	1.00	4	16	9	26	4	55
38	77	3.00	2	7	13	13	0	23
39	41	.00	1	14	11	25	2	34
40	22	.00	4	15	12	28	13	50
41	19	,00	4	17	11	25	10	46

TARTIŞMA

Şizofrenide klinik tabloyu belirleyebilmek ve bu durumu başka bozukluklardan ayırabilmek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Tanı klinik ölçütlere dayalı olarak konulmakla birlikte, düz göz izleme hareketlerinde bozukluk, ektodermal aktivite anormallikleri, olaylara ilişkin beyin voltaj potansiyelleri gibi biyolojik belirteçler de tanı için umut vermektedir (22).

Şizofrenide tek karbon metabolizmasında bir bozukluk bulunduğunu ve yüksek homosistein düzeylerinin şizofreni için bir risk faktörü olabileceğini düşündüren (103) verilerden yola çıkarak yaptığımız çalışmamızda şizofreni hastalarında homosistein düzeylerinin şizofrenik semptomlar, çalışma belleği, yönetsel işlevler ve silik nörolojik bulgularla ilişkisi olmadığı gözlenmiştir. Eksiklik sendromu olan hastalarla eksiklik sendromu olmayan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan ancak bu düzeye yakın bir homosistein yüksekliği olduğu belirlenmiştir.

Levine ve ark. (112) yaşları 18-70 arasındaki 150 erkek ve 43 kadın şizofrenik hasta grubu ile yaptıkları bir çalışmada serum homosistein düzeylerini yaş gruplarına göre karşılaştırmışlar ve genç erkek şizofrenik hastalarda homosistein düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Applebaum ve ark. (110) yeni tanı almış şizofreni hastalarında serum homosistein düzeylerini incelemiş ve yine genç erkek şizofreni hastalarında yüksek homosistein düzeyleri olduğunu, diğer erkekler ve kadınlarda ise homosistein yüksekliği saptanamadığını bildirmişler.

Virgos ve ark. (118) şizofreni hastalarında homosistein düzeylerinin anlamlı yüksekliği olmadığını öne sürmüşlerdir. Ancak bu çalışmada hastaların ortalama yaşı 60 dolayındadır. Reif ve ark. (97) kadın hastalarla çalışmışlar ve kadın şizofreni hastalarında kontrol grubundan farklı homosistein düzeyleri olmadığını bildirmişlerdir (113).

Susser ve ark. (16) 19-55 yaş arası şizofreni ya da şizoafektif bozukluk tanısı almış 30 hastayı düşük folatlı olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayırmış ve yüksek homosistein düzeyi olanların sadece düşük folatlı grupta olduğunu ve bu yüksekliğin normal aralığının sadece biraz üzerinde olduğu bildirilmiştir.

Muntjewerff ve ark. (120) 27 erkek ve 8 kadın şizofrenik hastada folat ve homosistein metabolizmasındaki bozukluk ve şizofreni arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, şizofrenik hastalardaki plazma ve kırmızı küre folat düzeyleri, vitamin B6, vitamin B12 ve plazma homosistein düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Homosistein ve folik asitin farklı kesim noktalarında şizofreni için göreceli risk hesaplanmış ve ek olarak MTHFR geni 677C-T mutasyonunun varlığını araştırmışlardır. Azalmış plazma folat düzeylerinin şizofreni için bir risk faktörü olarak etki gösterebileceğine ilişkin kanıtlar bulunduğunu ve şizofrenik hastalarda homosisteinden bağımsız olarak folat metabolizmasında bir bozukluk olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızın sonucunda da şizofreni hastalarında homosistein düzeyleri normal laboratuvar değerlerinden yüksek bulunmuş ancak bu daha önceki çalışmaların aksine hastaların yaşı ile ilişkilendirilememiştir. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da erkek hastalarda, kadın hastalara göre homosistein düzeyi yüksek bulunmuştur. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Önceki çalışmalarda erkek hastalarda homosistein düzeylerinin kadınlardan yüksek olması östrojenin koruyucu etkileri ile açıklanmaya çalışılmıştır (110). Çalışmamızda homosistein düzeyleri ile serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu gözlenmiş olmakla birlikte bizim hastalarımızda normal laboratuvar değerlerinde vitamin B12 ve folik asit bulunması şizofrenide folik asit metabolizmasından bağımsız bir homosistein metabolizması bozukluğu olduğunu düşündürmektedir.

Stahl ve ark. (147) şizofreni hastalarında plazma homosistein düzeylerine beslenme ve yaşam tarzının etkisini 256 şizofrenik hasta üzerinde çalışmışlardır. Şizofrenideki yüksek homosistein düzeylerinin sigara kullanımı, beden kitle indeksindeki artış, sedanter yaşam tarzı, düşük folat ve vitamin B12 alımını da içeren kötü beslenme gibi bir takım faktörlere

bağlı olduğunu ve homosistein düzeylerindeki yüksekliğin şizofrenide özgül klinik bir görünümle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda sigara ve alkol kullanımı olan hastalarda homosistein düzeylerinin biraz daha yüksek olduğu gözlenmiş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Şizofrenik hastalarda kullanılan ilaçların homosistein düzeyleri üzerinde etkisi olabileceği öne sürülmüştür, çünkü çoğu atipik antipsikotik metabolik anormalliklere neden olabilir. Ancak olanzapin, klozapin ve risperidon ile homosistein düzeyleri arasında ilişki bulunamamışken şizofrenik hastalarda şiddet davranışını önlemek amacıyla kullanılan antikonvülzan ilaçların folat antagonisti ve homosistein düzeylerini yükseltici etkileri bilinmektedir (147). Çalışmamızda bu ilaçların kullanımı dışlama ölçütü olarak alınmış olduğundan homosistein düzeylerindeki yüksekliğin kullanılan ilaçların etkilerinden görece bağımsız olduğu söylenebilir.

Bleich ve ark. (148) ve Sachdev ve ark. (149) plazma homosistein düzeyleri ile beyin atrofisi arasındaki ilişkiyi vurgulamışlar. Daha sonra Sachdev (94) inme hastalarında homosistein düzeyleriyle bilişsel işlevler ve frontal yönetici işlevler arasındaki ilişkiyi araştırmıştır ve homosistein düzeyleri özellikle frontal yönetici işlevlerde bozulma ve dikkatte azalmayla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca sözel bellek ve ince motor hareketlerde yetersizlikle ilişkisi de ortaya konmuştur. Arıoğlu ve ark. (150) ise geniş bir geriyatrik hasta örnekleminde (n=1249) homosistein düzeyleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri ile bilişsel işlevler arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir.

Goff ve ark. (151) şizofrenide homosistein yüksekliğine ilişkin kanıtların varlığından yola çıkarak 91 şizofrenik hastada klinik değerlendirme ölçekleri ile serum folat, homosistein, vitamin B12, serin ve glisin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışma eksiklik sendromu olan olgularda homosistein ve folik asit düzeylerini araştıran tek çalışmadır. Bu çalışma serum folat düzeylerinin negatif semptomların şiddeti ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu öne sürmüşler, glisin ve serin düzeylerinin de negatif semptomların şiddeti ile ilişki gösterdiğini, glisin ve folatın negatif semptomların bağımsız belirleyicisi olabileceğini ancak homosistein düzeylerinin klinik ölçek puanlarıyla ilişkisi olmadığını öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda eksiklik sendromu olan olgular olmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte homosistein düzeyleri yüksek olarak gözlenmiştir. Ayrıca homosistein eksiklik sendromunu kestirme gücü istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yakın olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle

homosisteinin eksiklik sendromunun ya da hastalığın kötü gidişinin belirleyicisi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Neeman ve ark. (152) 94 şizofreni hastasında serum glisin, serin ve homosistein düzeylerinin semptomlar ve kullanılan ilaçlarla ilişkisini araştırmışlar, hastalardaki psikopatolojiyi değerlendirmek amacıyla da Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) kullanmışlardır. Hastalarda düşük glisin ve glisin-serin oranı olduğunu, düşük glisin düzeyleri ile yüksek Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği puanları arasında negatif bir ilişki bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Homosistein düzeylerinin hasta grubunda yüksek olduğunu ancak bunun klinik semptomlarla ya da glisin düzeyi ile ilişkili olmadığını, antipsikotik tedavinin her hangi bir amino asitin düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisinin bulunmadığını öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda uygulanan her hangi bir klinik ölçek puanı ile serum homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenememiş ancak serum folik asit düzeyleri negatif semptomlar ve işlevsellikte azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu daha önceki çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir. Bu çalışmalarda negatif semptomlar ve folik asit arasındaki ilişki Glutamat karboksipeptidaz II enziminin (GCP II) folik asit emilimi ve NMDA reseptör aktivitesi üzerindeki etkilerinden yola çıkılarak açıklanmaya çalışılmıştır. Bu kuramsal yaklaşıma göre GCP II enzim aktivitesindeki yetersizlik folik asit düzeylerinde düşme ve NMDA reseptör hipofonksiyonu ile ilişkilidir. Ayrıca folik asitin monoamin nörotransmitterlerin sentezine etkisi de, folik asitin negatif semptomlarla ilişkisini açıklamaya çalışan bir diğer yaklaşımdır(151).

Yönelişsel işlevler ve çalışma belleği ile serum homosistein ve folik asit düzeyleri arasında ilişki araştırılmış ancak gruplar arasında frontal lob işlevleri ile folik asit ve homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız şizofrenide silik nörolojik bulgular, frontal lob işlevleri ve çalışma belleği ile homosistein ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Silik nörolojik bulgular özellikle şizofrenideki nörogelişimsel süreç ile yakından ilişkilidir. Çalışmamızda homosistein düzeyleri ile nörolojik değerlendirme ölçeğindeki her bir test, ölçeğin 3 alt bileşeni ve toplam puanı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bazı alt testler ile homosistein düzeyleri arasında ilişki gözlenmiş olmakla birlikte ölçeğin diğer alt bileşenleri ve toplam puanı arasında benzer bir ilişki gösterilemediği için bu veriler klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Levine ve ark. (153) 42 şizofreni hastasıyla çalışmışlar. Bu hastalara üç ay süresince homosistein düzeylerini düşürdüğü bilinen vitamin B12, folik asit, pridoksin ve plasebo vermişlerdir. Üç ayın sonunda bu hastaların serum homosistein düzeylerinin belirgin olarak düştüğünü, hem Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği puanlarında hem de nöropsikolojik test sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları:

1. Göreceli olarak küçük bir örneklem grubu olması.
2. Homosistein düzeylerini karşılaştırmak amacıyla yaş ve cinsiyet olarak eşitlenmiş, sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubunun bulunmaması.
3. Hastaların beslenme durumlarının, yaşam tarzının, vücut kitle indeksinin ve almakta oldukları tedavinin değerlendirmeye alınmamış olmasıdır.

SONUÇLAR

Şizofreninin etyolojisi konusunda çeşitli kuramlar ortaya konmaya çalışılmakta ve çok sayıda çalışmada şizofreniye özgü biyolojik belirteçler araştırılmaktadır. Şizofrenide homosistein ve folik asit metabolizmasının bozulduğuna ilişkin veriler bulunmakla birlikte homosistein düzeylerindeki artışın klinik yansımaları ve semptom dağılımı ile ilişkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada homosistein yüksekliğinin şizofreni semptomatolojisi ve özellikle de bozukluğun çekirdek belirtisi olduğu öne sürülen çalışma belleği ve yönetsel işlevlerle ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda;

1. Şizofreni hastalarında homosistein düzeylerinde artış bulunduğu ve bunun vitamin B12 ve folik asit metabolizmasından bağımsız olduğu belirlenmiştir.
2. Homosistein düzeylerindeki bu yüksekliğin uygulanan ölçekler ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığı ancak folik asit düzeylerinin negatif semptomatoloji ve işlevsellikte bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.
3. Homosisteinin eksiklik sendromu için kesim değeri ≤ 28.9 , eksiklik sendromunu kestirmede özgüllüğü %80 ve duyarlılığı %56.2 olarak belirlenmiştir.
4. Homosistein şizofreni için bir risk faktörü değildir. Bu yükseklik diyet ve yaşam tarzı gibi değişkenlerle ilişkili olabilir. Ancak homosisteinin eksiklik sendromunu veya hastalığın kötü gidişini belirlemede özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek olan biyolojik bir belirleyici olabileceği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Şizofreninin etyolojisi konusunda çeşitli kuramlar ortaya konmaya çalışılmakta ve çok sayıda çalışmada şizofreniye özgü biyolojik belirteçler araştırılmaktadır. Şizofreni etyolojisini açıklayabilmek amacıyla tek karbon metabolizması kuramı öne sürülmüş ve çok sayıda çalışmada homosistein metabolizmasında bir bozukluk olduğu ve homosistein düzeylerinin şizofrenide arttığı gösterilmiştir. Ancak bunun şizofreni semptomatolojisi ile ilişkisi konusunda çalışmalar yeterli değildir.

Araştırmamızda DSM-IV'e göre şizofreni tanısı almış 41 hastanın serum homosistein düzeyleri ile klinik semptomatolojisi arasındaki ilişki araştırıldı. Hastalar eksiklik sendromu çizelgesi kullanarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara klinik semptomatolojiyi, ilaç yan etkilerini, silik nörolojik belirtileri, çalışma belleği ve yönetsel işlevleri değerlendirmek amacıyla ölçekler uygulandı. Hastalardan alınan serum örneğinde eş zamanlı olarak homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri bakıldı.

Örneklem grubunda homosistein düzeylerinin normalden yüksek olduğu ve vitamin B12 ve folik asit metabolizmasından bağımsız hafif-orta hiperhomosisteinemi bulunduğu saptanmıştır. Homosistein düzeyleri ile klinik ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı ancak folik asit düzeyleri ile negatif semptomatoloji ve işlevsellikte bozulma arasında ilişki bulunduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Homosistein yüksekliği eksiklik sendromu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, eksiklik sendromu olgularını kestirmede özgülüğü ve duyarlılığı yüksek olarak saptanmıştır(özgülüğü %80 ve duyarlılığı %56.2). Bu çalışmanın sonucu olarak, homosistein düzeyleri eksiklik sendromu

olgularını ve hastalığın kötü gidişini kestirmede biyolojik bir belirleyici olarak öngörülebilir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, homosistein, folik asit, eksiklik sendromu.

THE RELATION OF HOMOCYSTEINE LEVELS WITH THE SYMPTOMS, WORKING MEMORY AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS

SUMMARY

There are many theories about etiology of schizophrenia and many studies are going on to find out a biologic determinant specific for schizophrenia. Single carbon metabolism theory has been suggested for the etiology of schizophrenia. There are also many data about a defect in homocysteine metabolism and increased levels of homocysteine in schizophrenic subjects but the correlation of hyperhomocysteinemia with the clinical reflections and symptom dispersion of schizophrenia has not been studied yet.

In our study the relation of homocysteine serum levels with the clinical symptomatology of schizophrenia is studied in 41 patients whom are diagnosed as schizophrenia according to DSM-IV criteria. The patients were divided into two groups using the deficit syndrome chart. Various test batteries have been applied to all patients to assess the clinical symptomatology, drug side effects, working memory and executive functions. Serum homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid levels were measured concurrently.

Homocysteine levels were higher in the study group and mild to moderate hyperhomocysteinemia has been observed at the sample group independent from vitamin B₁₂ and folic acid levels. The homocysteine levels and clinical scale scores did not correlate statistically but folic acid levels did with negative symptomatology and functional disturbance ($p < 0.05$). Hyperhomocysteinemia that is found at deficit syndrome group was not statistically

significant but specificity and sensitivity for deficit syndrome were high (specificity %80, sensitivity %56.2). As a result of this study homocysteine levels can be proposed as a biologic determinant to estimate the deficit syndrome and poor prognostic cases.

Key words: Schizophrenia, homocysteine, folic acid, deficit syndrome.

KAYNAKLAR

1. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004;363(19):263-71.
2. Pesold C, Roberts RC, Kirkpatrick B. Neuroscience of schizophrenia. In: Panksepp J (Ed.). *Textbook of biological psychiatry*. New Jersey: Wiley-Liss; 2004. p.267-94.
3. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Genes, environment and schizophrenia. *British J Psychiatry* 2001;178(48):18-24.
4. Picker JD, Coyle JT. Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizophrenia? *Harv Review Psychiatry* 2005;13:197-205.
5. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S. The Neurodevelopmental model of schizophrenia: update. *Mol Psychiatry* 2005;10:434-49.
6. Ashe PC, Berry MD, Boulton AA. Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents. *Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiatry* 2001;55:691-707
7. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1999;33:523-33.
8. Castner SA, Goldman-Rakic PS, Williams GV. Animal models of working memory: insights for targeting cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2004;174:111-25.
9. Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: A meta analysis. *J Abnorm Psychol* 2005;114(4):599-611.
10. Troen AM. The central nervous system in animal models of hiperhomocysteinemia. *Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiatry* 2005;29:1140-51.

11. Rosenquist TH, Schneider AM, Monaghan DT. N-methyl-D-aspartate receptor agonists modulate homocysteine induced developmental abnormalities. *FASEB J* 1999;13:1523-31.
12. Mattson MP, Shega TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003;26(3):137-46.
13. Zieminska E, Matyja E, Kozłowska H, Stafiej A, Lazarewicz JW. Excitotoxic neuronal injury in acute homocysteine neurotoxicity: Role of calcium and mitochondrial alterations. *Neurochem Int* 2006;48(6-7):491-7.
14. Regland B, Johansson BV, Grenfeldt B, Hjelmgren LT, Medhus M. Homocysteinemia is a common feature of schizophrenia. *J Neural Transm* 1995;100:165-9.
15. Muntjewerff JW, Blom HJ. Abberant folate status in schizophrenia patients: What is the evidence? *Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiatry* 2005;29:1133-9.
16. Susser E, Brown AS, Klonowski E, Allen RH, Lindenbaum J. Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism. A possible association. *Biol Psychiatry* 1998;44:141-3.
17. Reynolds EH. Benefits and risk of folic acid to the nervous system. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2002;72:567-71.
18. Brown AS, Susser ES. Homocysteine and Schizophrenia: From prenatal to adult life. *Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiatry* 2005;29:1175-80.
19. Tamminga CA, Holcomb HH. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry* 2005;10:27-39.
20. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Saddock's synopsis of psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003:471-504.
21. Maj M, Sartorius N. (Çeviri editörleri: Sungur MZ, Kora K, Topçuoğlu V). Psikiyatride kanıta dayalı yaklaşım ve deneyim: Şizofreni, WPA serileri. İstanbul: CSA Medikal ve Paramedikal; 1999:1-37.
22. Flaum M, Schultz SK. The core symptoms of schizophrenia. *Ann Med* 1996;28:525-31.
23. Gençtan E. Psikodinamik psikiyatri ve normal dışı davranışlar. İstanbul: Metis, 2003:115.
24. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve klinik uygulamalarda biyolojik psikiyatri, Şizofreni. Cilt 1-2, 3. Baskı. İstanbul: Yer Küre;2005. s.83-5,1444-5.
25. Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur Psychiatry* 2004;19:21-6.
26. Çıtak S, Oral ET, Aker AT, Şenocak M. Şizofrenide eksiklik sendromu çizelgesi (EŞÇ)'nin güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006;17(2):115-28.

27. Amador XF, Kirkpatrick B, Buchanan RW, Carpenter WT, Marcinka L, Yale SA. Stability of the diagnosis of deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:637-9.
28. Kirkpatrick B, Ram R, Amador XF, Buchanan RW, McGlashan T, Tohen M et al. Summer birth and the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998;155:1221-6.
29. Buchanan RW, Carpenter WT. Schizophrenia and other psychotic disorders In: Sadock B, Saddock V (Eds.). *Comprehensive textbook of psychiatry vol.1*, 8nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p:1431.
30. Galderisi S, Maj M, Mucci A, Cassano GB, Invernizzi G, Rossi A et al. Historical, psychopathological, neurological and neuropsychological aspects of deficit schizophrenia: A multicenter study. *Am J Psychiatry* 2002;159:983-90.
31. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 1999;46:729-39.
32. Calligiuri MP, Hellige JB, Cherry BJ, Kwok W, Lulow LL, Lohr JB. Lateralized cognitive dysfunction and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;8:151-61.
33. Cameron AM, Oram J, Geffen GM, Kavanagh DJ, McGraft JJ, Geffen LB. Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2002;110:49-61.
34. Penades R, Gasto C, Boget T, Catalan R, Salamera M. Deficit in schizophrenia: the relationship between negative symptoms and neurocognition. *Compr Psychiatry* 2001; 42(1):64-9.
35. Köroğlu E (Editör). *DSM-IV-TR tanı ölçütleri başvuru kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2001:39-42,137-41.
36. Opler MGA, Susser ES. Fetal environment and schizophrenia. *Environ Health Perspect* 2005;113(9):1239-42.
37. Allin M, Murray R. Schizophrenia: a neurodevelopmental or neurodegenerative disorder? *Curr Opin Psychiatry* 2002;15:9-15.
38. Lafargue T, Brasic J. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: a central sensory disturbance. *Med Hypotheses* 2000;55(4):314-8.
39. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:749-54.
40. Kuperberg G, Heckers S. Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:205-10.
41. Dickinson D, Iannone VN, Wilk CM, Gold JM. General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:826-33.

42. Elvevag B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol* 2000;14(1):1-21.
43. Harvey PD, Bowie CR, Cognitive deficits in schizophrenia: early course and treatment. *Clin Neurosci* 2003;3:17-22.
44. Berman I, Viegner B, Merson A, Allan E, Pappas D, Green A. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;25:1-10.
45. Daban C, Amado I, Bourdel MC, Loo H, Olie JP, Poirier MF et al. Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent onset schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2005; 39:391-8.
46. Bozikas VP, Kosmidis MH, Kioperlidou K, Karavatos A. Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2004;45:392-400.
47. Akdede BB, Alptekin K. Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları ve antipsikotik tedavi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14:178-84.
48. Kasper S, Resinger E. Cognitive effects and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:27-30.
49. Holcomp HH, Rowland LM, Tagamets MA. Cognitive dysfunction in schizophrenia: Glutamatergic hypoactivity and dopaminergic failure. *Drug Discovery today: Disease Mechanisms* 2004;1(4):435-9.
50. Alptekin K, Kıvırcık Akdede BB, Kitiş A, Akvardar Y, Ulaş H, Orhan Z. Şizofreni ve yaşlanma: Şizofrenide klinik belirtilerin ve bilişsel işlevlerin yaşla ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004;15(2):91-7.
51. Goldberg E, Bougakov D. Neuropsychologic assessment of frontal lobe dysfunction. *Psychiatr Clin N Am* 2005;28(3):567-80.
52. Ertuğrul A, Rezaki M. Prefrontal korteks ve şizofreni. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006;16:118-127.
53. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1105-13.
54. Barch DM. What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience* 2006;39:73-84.
55. Karakaş S, İrkeç C, Yüksel N. Beyin ve nöropsikoloji temel ve klinik bilimler. Ankara: Çizgi, 2003:123-31.
56. Ünal S. Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları ve belirti oluşumu ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2003;4:46-53.

57. Keri S, Janka Z. Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:83-91.
58. Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:1809-16.
59. Hoff AL, Kremen WS. Is there a cognitive phenotype for schizophrenia: the nature and course of the disturbance in cognition? *Curr Opin Psychiatry* 2002;15:43-8.
60. Hoff AL, Kremen WS. Neuropsychology in schizophrenia: An update. *Curr Opin Psychiatry* 2003;16:149-56.
61. Chan RCK, Chen EYH, Cheung EFC, Cheung HK. Executive dysfunctions in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:256-62.
62. Ritter LM, Meador-Woodruff JH, Dalack GW. Neurocognitive measures of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;68:65-73.
63. Bersani G, Clemente R, Gherardelli S, Pancheri P. Deficit of executive functions in schizophrenia: Relationship to neurological soft signs and psychopathology. *Psychopathology* 2004;37:118-23.
64. Hoff AL, Harris D, Faustman WO, Beal M, DeVilliers D, Mone RD et al. A neuropsychological study of early onset schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;20(1-2):21-8.
65. Velligan DI, Bow-Thomas CC. Executive function in schizophrenia. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* 1999;4(1):24-33.
66. Remillarda S, Pourcher E, Cohen H. The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: A one year follow up study. *Schizophr Res* 2005;80:99-106.
67. Bowie CR, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatr Clin N Am* 2005;28:65-85.
68. Mohr F, Hubmann W, Albus M, Franz U, Hecht S, Schrerer J et al. Neurological soft signs and neuropsychological performance in patients with first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003;121:21-30.
69. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005;31(4):962-77.
70. Braun CMJ, Lapierre D, Hodgins S, Toupin J, Leveille S, Constantineau C. Neurological soft signs in schizophrenia: Are they related to negative or positive symptoms, neuropsychological performance and violence? *Arch Clin Neuropsychol* 1995;10(6): 489-509.
71. Bachmann S, Bottmer C, Schröder J. Neurological soft signs in first episode schizophrenia: A follow up study. *Am J Psychiatry* 2005;162:2337-43.

72. Prikryl R, Ceskova E, Kasperek E, Kucerova H. Neurological soft signs, clinical symptoms and treatment reactivity in patients suffering from first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2006;40:141-6.
73. Boks MPM, Russo S, Knegeting R, van der Bosch RJ. The specificity of neurological sings in schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 2000;43:109-16.
74. Savrun BM, Özertürk S, Akışık G, Duran A. Silik nörolojik belirti gösteren ve göstermeyen şizofren hastaların nöropsikolojik yönden değerlendirilmesi. *Düşünen Adam* 2000;13(3):146-54.
75. Wong AHC, Voruganti LNP, Heslegrave RJ, Awad AG. Neurocognitive deficits and neurological sings in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;23:139-46.
76. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Neurological soft sings the heterogeneity of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:560-5.
77. Nekrassova O, Lawrence SL, Compton RG. Analytic determination of homocysteine: a review. *Talanta* 2003;60:1085-95.
78. Finkelstein JD, Martin JJ. Homocysteine. *Int J Cell Biochem Cell Biol* 2000;32:385-9.
79. Medina MA, Urdiales JL, Amores-Sánchez MI. Roles of homocysteine in cell metabolism old and new functions. *Eur J Biochem* 2001;268:3871-82.
80. Hoffer LJ. Homocysteine remetylation and transsulfuration. *Metabolism* 2004;53(11):1480-3.
81. Klee GK. Cobalamin and folate evaluation: Measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000;46(8):1277-83.
82. Shi Q, Savage JE, Hufeisen SJ, Rauser L, Grajkowska E, Ernsberger P et al. L-homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:131-42.
83. Demirkıran MK. Homosistein ve serebral vasküler hastalıklar. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003;1:08-13.
84. Kocabalkan F, Baykal Y, Bozođlu E. Yaşlılarda kardiyovasküler risk faktörü olarak homosistein. *Geriatrici* 2000;3(2):69-73
85. Wang H, Tan H, Yang F. Mechanisms in homocysteine induced vascular disease. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2005;2:25-31.
86. Temel İ, Özerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. *İnönü Üniversitesi Dergisi* 2002;9(2):149-57.
87. Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri* 2004;24:645-52

88. Moreiras GV. Nutritional regulation of homocysteine: effects of drugs. *Biomed Pharmacother* 2001;55:448-53.
89. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:517-27.
90. Andersson A, Hultberg B, Lindgren A. Redox status of plasma homocysteine and other plasma thiols in stroke patients. *Atherosclerosis* 2000;151:535-9.
91. Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress and cerebral vascular disease. *Stroke* 2004; 35:345-7.
92. Sachdev PS. Homocysteine and brain atrophy. *Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiatry* 2005;29(7):1152-61.
93. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407-13.
94. Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci* 2004;226: 25-9.
95. Bisschops RHC, Graaf Y, Mali W, Grond J. Elevated levels of plasma homocysteine are associated with neurotoxicity. *Atherosclerosis* 2004;174:87-92.
96. Lipton SA, Kim VK, Choi YB, Kumar S, D'Emilla DM, Rayuda PV et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;94:5923-8.
97. Reif A, Schneider MF, Kamolz S, Pfulmann B. Homocysteinemia in psychiatric disorders: associations with dementia and depression but not schizophrenia in female patients. *J Neural Transm* 2003;110:1401-11.
98. Sachdev P. Homocysteine and neuropsychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(1):49-55.
99. Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ* 2004;171(8):897-904.
100. Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiatry* 2005; 29:1103-12.
101. Tiemeier H, Van Tuijl HR, Hoffman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MMB. Vitamin B12, folate and homocysteine in depression: The Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 2002;159:2099-111.
102. Smythies JR, Gottfries CG, Regland B. Disturbance of one carbon metabolism in neuropsychiatric disorders: A review. *Biol Psychiatry* 1997;41:230-3.
103. Regland B. Schizophrenia and single carbon metabolism. *Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiatry* 2005;29:1124-32.
104. Beaton JM. Methylation and schizophrenia. *Ala J Med Sci* 1975;12(2):193-202

105. Regland B, Abrahamsson L, Blennow K, Grenfeldt B, Gottfries CG. CSF methionine is elevated in psychotic patients. *J Neural Transm* 2004; 111: 631-40.
106. Regland B, Johansson BV, Gottfries CG. Homocysteinemia and schizophrenia as a case of methylation deficiency. *J Neural Transm* 1994;98:143-152.
107. Freeman JM, Finkelstein JD, Mudd H. Folate responsive homocystinuria and schizophrenia. A deficit in methylation due to deficient 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity. *New Engl J Med* 1975;292(10):491-6.
108. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(12):983-8.
109. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D. et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53(1):25-31.
110. Applebaum J, Shimon H, Sela BA, Belmaker RH, Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2004;38:413-6.
111. Sazcı A, Ergül E, Güzelhan Y, Kaya G, Kara İ. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with schizophrenia. *Molecular Brain Research* 2003;117:104-7.
112. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Gavendo S, Ruderman V, Belmaker RH. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1790-92.
113. Nevo GA, Meged S, Sela BA, Hanoch-Levi A, Hershko R, Weizman A. Homocysteine levels in adolescent schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(8):588-91.
114. Levine J, Agam G, Selam BA, Garver DL, Torrey EF, Belmaker RH. CSF homocysteine is not elevated in schizophrenia. *J Neural Transm* 2005;112:297-302.
115. Muntjewerf JW, Kahn RS, Blom HJ, Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol psychiatry* 2006;11:143-9.
116. Regland B, Germgard T, Gottfries CG, Grenfeldt B, Koch-Schmidt AC. Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in schizophrenia-like psychosis. *J Neural Transm* 1997;104(8-9):931-41.
117. Reif A, Pfuhlmann B, Lesch LP. Homocysteine as well as methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism are associated with affective psychoses. *Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiatry* 2005;29(7):1162-8.
118. Virgos C, Martorell L, Simo JM, Valero J, Figuera L, Joven J, et al. Plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene variant: lack of association with schizophrenia. *Neuroprot* 1999;13(10):2035-8.

119. Vilella E, Virgos C, Murphy M, Martorell L, Valero J, Simo JM et al. Further evidence that hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase C667T and A1289C polymorphisms are not risk factors for schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiatry* 2005;29(7):1169-74.
120. Muntjewerff JW, Put N, Eskes T, Ellenbroek B, Steegers E, Blom H et al. Homocysteine metabolism and B vitamins in schizophrenic patients: low plasma folate as a possible independent risk factor for schizophrenia. *Psychiatr Res* 2003;121:1-9.
121. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1990;24:73-88.
122. Erkoç Ş, Arkonaç O, ataklı C, Özmen E. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991;4:20-4
123. Ceyhun B. Şizofreni değerlendirilmesi. *Şizofreni Dizisi* 2000;1:20-30.
124. Aydemir Ö, Koroğlu E. (Editörler). *Psikiyatide kullanılan klinik ölçekler*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2006:46-87 .
125. Andreasen NC The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry*. 1989;7:49-58.
126. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Düşünen Adam* 1991;4:16-9.
127. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphs LD, Carpenter WT. The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;30(2):119-23.
128. Guy W, Ban TA, Wilson WH. The prevalence of abnormal involuntary movements among chronic schizophrenics. *Int Clin Psychopharmacol* 1986;1(2):134-44.
129. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212:11-9.
130. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1989;27(3):335-50.
131. Çakıcı M, Çıtak S, Çakıcı E, Küçükali İ, Yandım D, Erkoç Ş ve ark. Sağlıklı bireylerde nöropsikolojik değerlendirme sonuçlarının nörolojik işaretlerle bağlantısının araştırılması. *Düşünen Adam* 2000;13(2):132-45.
132. Önal O, Demir Ç, Ceylan ME. Şizofrenili anababaların çocuklarında silik nörolojik bulguların araştırılması: kontrollü bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002;12: 78-85.
133. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychology* 1935;18:643-62.

134. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal Ş, Ulusoy T, Ulusoy İY ve ark. Stroop testi TBAG formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlilik. Klinik Psikiyatri 1999;2:75-88.
135. Ormanlıoğlu Uluğ M, Özgüzel M. Hafıza bozukluğu gösteren çeşitli tanı gruplarındaki hastaların Weschler Hafıza Ölçeği (WMS) ile tetkiki. XXI. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Bilimsel Çalışmaları Kitabı s.228-233, Adana, 1985.
136. Weschler D. WMS-R: Weschler Memory Scale-Revised (The Psychological Corporation). New York: Harcourt, Brace, Jovanovich, 1987
137. Karakaş S. BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Ankara: Dizayn, 2004:13,141.
138. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenide bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: Bellek ve dikkatin ölçülmesi. Şizofreni Dizisi 1999;4:132-52.
139. Benton AL, Hamsher K. Multilingual aphasia examination. Iowa City: AJA Associates, 1989
140. Umaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi (tez) İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü; 1997.
141. Wechsler D. WAIS-R: Weschler Adult Intelligence Scale-Revised. The Psychological Corporation, San Antonio (TX): 1981
142. Herrmann N, Kidron D, Shulman KI, Kaplan E, Binns M, Soni J et al. The use of clock tests in schizophrenia. Gen Hosp Psychiatry 1999;21:70-73.
143. Bozikas VP, Kosmidis MH, Gamvrula K, Hatzigeorgiadou M, Kourtis A, Karavatos A. clock drawing test in patients with schizophrenia. Psychiatr Res 2004;121: 229-38.
144. Freedman M, Leach L, Kaplan E, Winocur G, Shulman KI, Deli DC. Clock drawing: A neuropsychological analysis. New York: Oxford University Press, 1994:16,56-57.
145. Brown J. Some Tests of the decay of immediate memory. Quarterly Journal of Experimental Psychology 1958;10:12-21.
146. Anıl AE, Kıvrıkcık BB, Batur S, Kabakçı E, Kitiş A, Güven E et al. The Turkish version of auditory consonant trigram test as a measure of working memory: A normative study. Clinical Neuropsychologist 2003;17(2):159-69.
147. Stahl Z, Belmaker RH, Friger M, Levine J. Nutritional and life style determinants of plasma homocysteine in schizophrenia patients. Eur Neuropsychopharmacol 2005;15:291-5.
148. Bleich S, Kornhuber J. Relationship between plasma homocysteine levels and brain atrophy in healthy elderly individuals. Neurology 2003;8:60(7):1220

149. Sachdev PS, Valenzuela M, Wang XL, Looi JC, Brodaty H. Relationship between plasma homocysteine levels and brain atrophy in healthy elderly individuals. *Neurology* 2002;28;58(10):1539-41.
150. Arioğlu S, Cankurtaran M, Dağlı N, Yavuz B. Vitamin B12, folat, homocysteine and dementia: are they really related? *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2005;40:139-46.
151. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, Shih V, Freudenreich O, Evins AE et al. Folate homocysteine and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1705-8.
152. Neeman G, Blanaru M, Bloch B, Kremer I, Ermilov M, Javitt DC et al. Relation of plasma glycine, serine and homocysteine levels to schizophrenia symptoms and medication type. *Am J Psychiatry* 2005;162:1738-40.
153. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Ruderman V, Shumaico O, Babushkin I et al. Homocysteine reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hiperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry* 2006;60(3):265-9.

EKLER



T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : 03

Karar Tarihi : 03.03.2005

8-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 03.03.2005 tarihinde "Şizofrenide Homosistein Düzeylerinin Semptom Dağılımı ile ilişkisi " adlı TÜTFEK-2005/025 protokol nolu Araş.Gör.Dr. Sevilay ÖZCAN'ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya Yrd.Doç.Dr.Şemsi ALTANER izinli olması, Yrd.Doç.Dr.Cengiz TUĞLU sorumlu araştırmacı olması nedeniyle katılmadı, diğer üyelerin katılımı ile çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın Fakültemiz Psikiyatri Anabilim Dalında yapılacak sorumlusunun Yrd.Doç.Dr.Cengiz TUĞLU olduğu Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Ahmet TUĞÖL
BAŞKAN
(Farmakolog)

Prof.Dr.Ahmet TEZEL
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Ümit N. BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Cengiz TUĞLU
Klinisyen Üye
Psikiyatri Uzmanı
katılmadı

Yrd. Doç. Dr. Şemsi ALTANER
Üye
Patalog

Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESKİOCAK
Biyokimya Uzmanı

Ecz.İmran OĞUZ
Üye
Eczacı

İzinli

ASLI GİBİDİR

A.Hamit KARAGÖZ
T. U. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri

Posta Adresi :
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "*Şizofrenide Homosistein Düzeylerinin Semptom Dağılımı ile İlişkisi*"dir.

Bu araştırmanın amacı, şizofreni hastalarındaki homosistein düzeyleri ile şizofreni semptomatoloji arasındaki ilişkiyi göstermektir. Bu çalışmada size test bataryaları uygulanacak ve 10cc kan alınacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre yaklaşık 1 saat olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı kontrol grubu ile birlikte 100'dür.

Bu araştırma ile ilgili olarak her hangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır

Bu çalışmada sizin için kan alırken ağrı gibi rahatsızlıklar söz konusu olabilir, ancak sizin için ve diğer şizofreni hastaları için beklenen yararları tanıda ve tedavide yeni bilgilerin elde edilmesidir

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0284 235 76 41-2299 no.lu telefondan Dr. Sevilay Özcan'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağılı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiç bir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu çalışmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tamkılık eden kuruluş görevlisinin/görüşme
tanığının,**
Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza: