

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA OKSİDATİF
METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet GÜNEŞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ

ŞANLIURFA
2009

ÖNSÖZ

Hayat bitiş ve başlangıçlarla dolu bir atletizm pisti gibidir.

Asistanlık süresini bitirirken eğitimime katkısı olan ve tez danışmanlığımı yapan Doç. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ 'a, hayat deneyimlerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Mahmut KATI, kısa bir sürede olsa klinik deneyimlerinden ve Psikiyatrik eğitim konusundaki düşüncelerinden faydalandığım Doç. Dr. Medaim YANIK hocalarıma teşekkürü bir borçbilir saygılar sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince rotasyon yapmış olduğum Nöroloji, Dahiliye Anabilim Dallarında Prof. Dr. Yaşar ÖZKUL, Prof. Dr. Tevfik SABUNCU ve Mersin Üniversitesi Çocuk Ruh Sağlığından Doç. Dr. Fevziye TOROS, Eğitimci ruhuna hayranlık duyduğum ve tezime katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. Zeynep ŞİMŞEK hocalarıma eğitimime katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık süresince birlikte zaman geçirdiğim başta psikiyatri kliniğindeki asistan, hemşire ve yardımcı personel olmak üzere tüm hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatım boyunca şefkat ve eğitimini bir an eksik etmeyen annem Rıhan GÜNEŞ ve her halime sabır gösteren sevgili eşim Fatma ve biricik oğlum İ.Halil 'e ve can kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. MEHMET GÜNEŞ

İÇİNDEKİLER

| | |
|--------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ | I |
| İÇİNDEKİLER | II |
| ÖZET | III |
| ABSTRACT | IV |
| TALOLAR DİZİNİ | V |
| KISALTMALAR | VI |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. TANIM VE TARİHÇE | 3 |
| 2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ | 5 |
| 2.1.2. ETİYOLOJİ | 6 |
| 2.2. TANI VE KLİNİK DEĞERLENDİRME | 13 |
| 2.3. AYIRICI TANI | 20 |
| 2.4. ŞİZOFRENİDE KULLANILAN ÖLÇEKLER | 22 |
| 2.5. OKSİDATİF METABOLİZMA | 26 |
| 3.MATERYAL VE METOD | 43 |
| 3.5. İstatistiksel Değerlendirme | 46 |
| 4. BULGULAR | 47 |
| 5. TARTIŞMA | 51 |
| 6. SONUÇLAR | 58 |
| 7. KAYNAKLAR | 59 |
| 8. EKLER | 74 |

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Şizofrenin Tanı Kriterleri (DSM -IV)

Tablo 2. Şizofrenin Tanı Kriterleri (ICD 10)

Tablo 3: Hasta ve Kontrol Grubun Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalaması ve Standart Sapması

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grubunun Sigara Kullanma Durumu

Tablo7: Olgu ve Kontrol Gruplarında Sigara Kullanma Durumuna Göre Oksidatif Metabolizma Değerleri

Tablo 8: Şizofreni tiplerine göre oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi

Tablo 9: Biyokimyasal değerlerle hastalığın başlama yaşı, süresi, vücut kitle indeksi ve içilen sigara sayısı arasındaki ilişkiler

KISALTMALAR

| | |
|-----------------------------------|---|
| SCH | Şizofreni |
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| ICD | International Classification of Diseases |
| TAS | Toplam Antioksidan Seviyesi |
| TOS | Toplam Oksidan Seviyesi |
| OSİ | Oksidatif Stres İndeksi |
| DNA | Deoksiribonükleik asit |
| GSH | Glutasyon |
| ABTS | 3-Ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid |
| BTA | Başka Türlü Adlandırılmayan |
| MDA | Malondialdehit |
| SSGİ | Seçici Serotonin Gerilim İnhibitör |
| ROS | Reaktif oksijen türleri |
| RNT | Reaktif nitrojen türleri |
| HO | Hidroksil |
| RSO₂ | Tiyil peroksit radikalleri |
| RSO° | Sulfenil radikalleri |
| R° | Radikaller |
| RO | Alkoksil |
| ROO | Peroksil |
| O₂ | Süperoksit |
| NO | Nitrik oksit |
| NO₂ | Nitrojen dioksit |
| NOS | Nitrik oksit sentaz |
| NO₃ | Nitrat |
| H₂O₂ | Hidrojen peroksit |
| O₂ | Singlet oksijen |
| O₃ | Ozon |
| LOOH | Lipid hidroperoksit |
| LOO[•] | Lipid peroksit radikalleri |
| HOCI | Hipoklorid |

| | |
|-----------------|--|
| SOD | Süperoksit dismutaz |
| RNA | Ribonükleik asit |
| cGMP | Siklik guanilat mono fosfat |
| GC | Guanilat siklaz |
| ETS | Elektron transport sistemi |
| XOD | Ksantin oksidaz |
| ROT | Reaktif Oksijen Türleri |
| XDH | Ksantin dehidogenaz |
| HNO | Nitrik asid |
| N2O3 | Dinitrojen trioksit |
| GSH-PX | Glutasyon peroksidaz |
| GSH-Rd | Glutasyon redüktaz |
| PLGSH-PX | Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz |
| SPSS | Statistical Package for Social Science |
| GST | Glutasyon-S-Transferaz |
| NMDA | N-metil-D-aspartat |
| TNF | Tümör nekrozis faktör |
| İL | İnterlökin |
| VKİ | Vücut kitle indeksi |
| OKB | Obsesif kompulsif bozukluk |
| İB | İkiuçlu bozukluk |
| CAT | Katalaz |
| CGI-S | Klinik global izlenim skalası |
| SCID-I | DSM-IV Eksen –I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme |
| PSE | Şimdiki durum muayenesi |
| CIDI | Birleşik uluslar arası tanı görüşmesi |
| SADS | Duygudurum bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi |
| BPRS | Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçekleri |
| PANSS | Pozitif ve negatif sendrom ölçeği |
| CDSS | Calgary şizofrenide depresyon ölçeği |
| SFS | Sosyal işlevsellik ölçeği |
| ESRS | Ekstrapramidal belirtileri değerlendirme ölçeği |
| AIMS | Anormal istemdışı hareket ölçeği |

| | |
|--------------|---|
| SAS | Simpson angus ölçeği |
| SAPS | Pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği |
| SANS | Negatif belirtileri değerlendirme ölçeği |
| BAS | Barnes akatizi ölçeği |
| RSTDS | Rockland simpson geç diskinezi değerlendirme ölçeği |

ÖZET

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA OKSİDATİF METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet GÜNEŞ

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi

Bu çalışmada şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgulardan ve sağlıklı kontrollerden usulüne uygun olarak alınan serum örneklerinde toplam antioksidan seviyesi (TAS) ve toplam oksidan seviyesi (TOS) Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı ve oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. Hastalarda kontrollere göre TOS ve OSİ değerleri anlamlı olarak yüksek bulunurken TAS değerleride anlamlı olarak düşük tespit edildi. Bu çalışmaya göre şizofrenide oksidatif denge TOS'un artması ve TAS'ın düşmesi yönünde olmak üzere iki yönlü olarak bozulmuştur. Bulgularımız artmış oksidatif stresin şizofreninin seyrini olumsuz yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Toplam oksidan seviye, Toplam antioksidan seviye, Oksidatif stres

ABSTRACT

OXIDATIVE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA EVALUATION OF METABOLISM

Dr. Mehmet GÜNEŞ

Mental Health and Diseases, Residency Thesis

In this study, we aimed to evaluate the oxidative metabolism in patients with schizophrenia. Blood samples were taken from enrolled subjects in appropriate way and total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS) were studied in Harran University Medical Faculty Biochemistry Laboratories and oxidative stress index (OSI) was calculated. We found that TOS and OSI values were higher and TAS values lower in patients group than healthy controls. According to this study, oxidative balance was broken in schizophrenia in two-way as increased TOS and decreased TAS. Our findings show that increased oxidative stress may negatively affect the course of schizophrenia.

Key words: Schizophrenia, Total oxidant status, Total antioxidant status, Oxidative stress index

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, ruhsal durumun hem tüm alanlarında belirti ve bulgular gösteren, genellikle gençlik yıllarında başlayan, gidiş ve sonlanışı hastadan hastaya ve süreç içinde değişkenlik gösteren, henüz etyolojisi tam olarak bilinmeyen ve önemli ölçüde yeti yitimine yol açan bir toplum sağlığı sorunudur. Yeti yitimi ve hastalığın özellikleri psikotik kişilerin toplumsal yaşamdan dışlanmasına neden olabilmektedir.

Şizofreniyi fenomenolojik olarak belirlemenin güçlükleri, hastalığın biyolojik doğasına açıklık kazandırmadaki zorluklar ve tedavide hala karşılanmamış gereksinimlerin varlığını sürdürmesi, önümüzdeki yıllarda da şizofreniye ilişkin arayışlarımızın bitip tükenmeksizin süreceğini göstermektedir (1). Günümüzde şizofrenini semptomatolojisi, seyir ve sonuç açısından değişiklik gösteren heterojen bir sendromlar topluluğu olduğu kesin olarak bilinmektedir. Bozukluğa özgü bazı belirtiler diğerlerinden daha ayırt edici, nitelikte olsa da, şizofreniye özgü ya da şizofreni için patognomonik belirtiler bulunmamaktadır. Tipik belirtileri pozitif ve negatif olarak ikiye ayrılabilir. Pozitif belirtiler arasında belirgin olanlar; varsanılar, sanrılar ve düşünce akışında meydana gelen temel bozukluklardır. Negatif belirtiler arasında belirgin olanlar, afektif sığlaşma, istek kaybı, ve alogiadır.

Şizofreninin tipik bulgu ve belirtilerinin değerlendirilmesi ve teşhis edilmesi için standardize ve yapılandırılmış araçlar mevcuttur. Şizofreninin her yaşta görülebilecek bir bozukluk olduğu yolunda ikna edici kanıtlar bulunmaktadır. Bozukluk genellikle ergenlikte ya da genç erişkinlikte başlasa da, çocuklukta ya da ileri yaşlarda da başlayabilir. Karakteristik psikotik belirtilerin ortaya çıkmasından önce genellikle birkaç yıl boyunca, psikotik olmayan belirtilerin görüldüğü de kesin olarak belirlenmiştir. Başlıca pre-psikotik belirtiler arasında, özellikle dikkat bozukluğu olmak üzere bilişsel yetilerde bozulma yer almaktadır. Sonlanma çalışmaları olguları en az % 50'sinde şizofreni seyrinin kötü olduğunu ancak, hastaların önemli bir bölümünde tam olmasa da belirgin bir iyileşme elde edildiğini kesin olarak göstermiştir (2).

Canlıda meydana gelen oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde oksidatif ürünler olarak adlandırılan bazı toksik ürünler de ortaya çıkmaktadır. Bu toksik ürünlerin

hücrede karbonhidrat, protein, lipid ve DNA yapılarına zarar vererek hastalıkların etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu oksidatif ürünlerin canlıdaki zararlı etkilerini ortadan kaldıran maddelere de antioksidanlar adı verilmektedir. Oksidatif stres, oksidan düzeyinin artması ve/veya antioksidan düzeyin azalması sonucu oksidatif metabolizmadaki dengenin bozulmasıdır. Oksidanlar hücre dışı matriksin yapısını ve hücre yapısını bozarak ve Deoksiribonükleik asit(DNA) hasarı yaparak genetik yapıyı bozmaktadırlar. Özellikle DNA'yı etkileyen serbest radikaller önemli zararlara neden olmaktadır. Bu zararlar da karsinojenik mutasyonlara neden olabilmektedir (3,4).

Değişik tıbbi hastalıklarda oksidatif metabolizmanın bozulduğu bilinmektedir. Uzun süredir de şizofreni, ikiüçlü bozukluk ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklardaki oksidatif metabolizma dengesizliklerine dair bilimsel kanıtlar bulunmaktadır (5,6). Bu dengesizlik, bozuklukların oluşmaları, seyirleri, tedavi yanıtı ve diğer hastalıklara yatkınlık gibi pek çok konuda oksidatif metabolizmayla etkileşimlerini kapsamaktadır. Serbest radikallerin psikiyatrik hastalıklara etkileri ile ilgili birçok klinikte çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (7-9). Bu çalışmanın başlıca amacı, şizofrenide birden fazla patofizyolojik süreç ve buna bağlı olarak birden fazla semptom kompleksi bulunduğu önermesinden hareketle; şizofrenide oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım Ve Tarihçe

Şizofreni oldukça eski olarak tanımlanmış bir ruhsal bozukluktur. Eski çağ Sanskrit yazılarında ve Hipokrat okuluna bağlı eski Yunan hekimlerinin yazılarında şizofrenik türde ruh hastalığının tanımlandığı bildirilmektedir (10).

Şizofreni; davranışın bilişsel, emosyonel, algısal yönlerini kapsayan, yıkıcı psikopatolojik etkileri olan, varsanı ve sanrılara eşlik eden davranış bozukluklarının görüldüğü, kişinin kendine özgü bir içkapanım dünyasına çekildiği bir klinik sendromdur. Görünümü hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Hastalığın etkisi her zaman ağırdır. Erken yaşlarda başlayarak, çoğunlukla hayat boyu devam etmektedir. Kişilik yıkılması ile birlikte kötü bir seyir göstermektedir (11). Şizofreni belirtileri çok çeşitli olup, belirtilerin tümü nadiren aynı hastada biraraya gelmektedir (12). Belirtilerdeki bu çeşitlilik, klinisyenlerin hastalığın özgün ya da çekirdek belirtilerini tanımlama çabalarına neden olmuştur. Psikotik bozuklukları sistemli olarak tanımlama girişimleri ilk defa 19. yüzyılda gerçekleşmiştir. 1800'lerin ortalarında, Morel psikotik hastalık tablolarını betimlemek için nedenleri, bulguları, hastalıkların gidişi ve sonuçlarını birleştirmeye çalışmıştır (13). Ondokuzuncu yüzyılın ortalarından sonlarına doğru klinik kategoriler tariflenmiş. Ancak akıl hastalığının farklı görünümünü ayrı bir klinik sendrom oluşturacak şekilde birleştirme yetisi sağlayacak bir yaklaşım eksik kalmıştır. Sifilize bağlı delilik tanımlandıktan sonra, deliliğin heterojenitesi azalmış. Ewald Hecker, olasılıkla kavramı eğitmeni olan ve katatoniye terminolojiye kazandıran Karl Bahbaum'dan almasına rağmen, hebefreniyi belirgin şekilde betimleyen kişidir. 1871' de Hecker hebefreniyi erken başlangıçlı, kötü sonlanan bir psikoz; biçimsel düşünce bozukluğu "aptalca" (uygunsuz) duygulanım gösteren hastalık olarak tarifler. Emil Kraepelin deliliğin iki diğer şeklini manik-depresif psikoz ve dementia praecox (veya erken bunama) ayırt etmesi mümkün olmuş, önceden deliliğin farklı sınıfları sayılan hebefreni, paranoya ve katatoniye dementia praecox tanısız sınıfı altında gruplandırmasını sağlamıştır.

Kraepelin, katatoni, hebefreni ve başka psikoz türlerinin "erken bunama" veya "vakitsiz bunama" olarak adlandırdığı bir hastalığın tablosu olduğunu belirtmiştir. Kraepelin

bu hastalığın duygulanımsal psikozdan ve yaşamın geç dönemlerindeki bunamalardan ayırmıştır. Bu karakteristik bulgular bozulmuş algısal anlamlandırma, bozulmuş dikkat, dış dünyaya ilgi de azalma, genellikle işitsel ve hoş olmayan varsanılar, dışardan düşüncelerinin etkilendiği hissi, düşünce akışında bozulma, düşüncede tutarsızlık (tutarsız konuşmadan uyarlanmış), tekrarlamalar, manyerizm, mental etkinlikte azalma, bozulmuş iç görü ve yargılama, sanrılar, duygulanımda küntlük ve negativizmdir. Kraepelin, bulguların farklı kombinasyonlarda bulunabileceğini ve hiçbir tek bulgunun her vakada bulunmayacağını vurgulamıştır.

Şizofreni hastalığı kavramına önemli faydası olan diğer bir bilim adamı, şizofreni terimini terminolojiye sokan Eugen Bleuler'dir. 1911'de Eugen Bleuler, bunamanın dementia praecox'un bir özelliği olmadığını fark ederek, bozukluk için şizofreni (zihin bölünmesi) terimini sundu. Bleuler birincil ve ikincil şizofreni belirtileri kavramını şekillendirdi; Bleuler'in dört birincil belirtisi (dört A) çağrışımlarda bozulma, otistik davranış ve düşünce, anormal affekt ve ambivalanstan ibarettir. Alternatif etiyofizyopatolojik model şizofreniyi, tek bir hastalık olmaktan çok, klinik bir sendrom şeklinde kavramlaştırmaktadır. Bleuler, gözlemlediği bozulmanın yaşlıların bunamasına benzemediğini düşündüğü için erken bunama terimini kullanmamıştır. Bleuler, hastalığın kaçınılmaz şekilde ağır bozulmalarla sonuçlanmadığına inansa da tam iyileşmenin mümkün olmadığını düşünmüştür. Bleuler, Kraepelin'in hastalık kavramına karışmasa da kendisi şizofreniyi bir rahatsızlıklar grubu olarak değerlendirmiştir (14). Bleuler bütün olgularda ve bütün evrelerde bulunduğunu düşündüğü temel bulgular tarif etmiştir. Bunlar çağrışımlarda bozukluk veya düşünce bozukluğu; duygu veya duygulanımda azalma ya da değişme; duygu, istek ve düşüncede ambivalans; gerçekten kopma olarak bilinen otizm ve azalmış dikkattir. Bunlara ilaveten varsanılar, sanrılar, yanılsamalar, katatonik bulgular ve başka davranışsal anormallikler bulunabilir (15).

Kraepelin ve Bleuler' den daha sonra, bir başka teorisyen Kurt Schneider (1887- 1967) ağır psikotik semptomlara önem vermiş, diğer işlevsel defisitler ile semptomların görüldüğü sürenin daha az üzerinde durmuştur (16). Schneider şizofreni için spesifik olmadığını düşündüğü, ancak tanı koymada pratik değeri olan bazı "birinci sıra" semptomları (first-rank symptoms) tanımlamıştır. Schneider' in birinci sıra semptomları, işitsel hallüsinasyonlar, düşünce sokulması ve düşünce çalınması, düşünce yayınlanması, somatik semptomlar, duyguların deliran bir şekilde algılanması, dürtüler ve davranışların başkalarının etkilerine

bağlı olduğu şeklindeki algılardır. Schneider, bazı olgularda birinci sıra semptomları olmaksızın da şizofreni tanısı konulabileceğine işaret etmişti (17).Günümüzde şizofreni tek bir hastalık olarak görülmeyip, değişik etyolojiler, klinik türler, gidiş ve sonlanış gösteren; değişik tedavi yolları olan bir "bozukluklar kümesi" olarak değerlendirilmektedir. Şizofrenideki bu heterojenliğin azaltılması, daha homojen alt grupların tanımlanması veya şizofreniyi oluşturan farklı patofizyolojik mekanizmaların incelenmesinde, pozitif ve negatif semptomlar önemli bir olanak sağlamaktadır. Modern psikiyatride pozitif semptomlar, normalde varolan işlevlerin abartılmasını ya da çarpıtılmasını, negatif semptomlar ise normal işlevlerin zayıflamasını ya da kaybını temsil etmektedir. Şizofrenide pozitif semptomlar arasında, sanrılar, hallüsinasyonlar, bizar davranış, düşünce bozuklukları ve bazılarında göre affektif uygunsuzluk yer alır. Negatif semptomlar ise, affektif düzleşme, düşünce içeriğinin fakirleşmesi, irade kaybı ve apati, ilgi-istek kaybı ve sosyal izolasyona eğilim ile dikkat bozukluğudur. Gerçi son yıllarda, bilişsel fonksiyonlarda şizofrenide önemli bir tartışma konusu olmuştur. Düşünce bozukluğu, bizar davranış ve affektif uygunsuzluk bazen pozitif, bazen de negatif olarak değerlendirilirken, bazı çalışmacılar bunların pozitif ve negatif semptomlara, üçüncü bir faktörü oluşturduğunu öne sürmektedir (18).

2.1.1 Epidemiyoloji

Dünyadaki tüm insanların yüzde birinden daha azını etkiler.

Şizofreni dünyanın her yerinde her toplumda görülür. Sıklık ve yaşam boyu yaygınlık oranları tüm dünyada neredeyse eşittir. Şizofreni görülme sıklığı kadınlarda erkeklerden biraz daha azdır. Kırsal alanda şizofreni sıklığı, kentsel alana göre daha azdır. Şizofreni, gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha ağır seyretmektedir. Şizofreni hastaları, madde kötüye kullanımı için artmış risk taşırlar, %90 kadar hasta nikotin bağımlısı olabilir. Ayrıca özkıyım ve zarar verici davranışlar açısından da yüksek risk taşırlar. Şizofreni genç erişkin dönemde başladığı için, belirgin ve uzun süren yetersizliklere neden olur, hastane bakımı birçok yönden yük oluşturur, sürekli bakım, rehabilitasyon ve destek sistemlerine ihtiyaç duyulur. Hastaların uzun süre yatırıldıkları kurumların ortadan kaldırılması, yatak masraflarını azaltmıştır, ancak sonuç hayal kırıklığı yaratacak şekildedir. Alternatif bakım sistemleri ise oldukça azdır (19).

2.1.2 Etiyoloji

Şizofreni fizyopatolojisinde rol alan etiyolojik süreç ya da süreçler tam olarak bilinmemektedir, fakat çalışmalar genetik etkenlerin şizofreni etiyolojisinde önemli bir rol oynadıklarını göstermektedir (20). İleri analizler özgül aday genlerin tanımlanmasına yol açmıştır; ve en iyi aday alfa-7- nikotinik reseptör, DISC 1, GRM 3, dysbindin COMT, NRG 1, RGS 4 ve G 72' dir (21).

Fensiklidinin şizofreni benzeri psikotik tablo ortaya çıkarması nedeniyle, fensiklidinin bağlandığı glutamat reseptör alttipi olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör genleri üzerinde çalışılmıştır. Beş farklı NMDA reseptör geni tanımlanmasına karşın bağlantı kurulamamıştır (22).

Şizofreninin etiyolojisini araştırırken önemli bir diğer konu, şizofreninin nörogelişimsel mi, yoksa nörodejeneratif bir bozukluk mu olduğudur. Neden beynin normal gelişiminde bir aksaklıkta mıdır, yoksa normal gelişen bir beyni değiştiren hastalıklar mıdır? Ayrıca, her ikisi de doğru olabilir (23).

Şizofreninin nöropatolojik incelenmesi daha kesin sonuçlar içermektedir. Ancak olağan dışı hücre göçü ve diğer olağan dışı gelişim belirteçlerinin gösterilmesiyle birlikte postmortem kanıtlar, şizofrenideki nörogelişimsel varsayımı desteklemektedir(24). Şizofreninin patofizyolojisine yönelik soruların cevapları hala bilinmemektedir. Çalışmaların ana amacı, şizofrenideki postmortem beyin araştırmalarındaki en yeni öğelere dikkati çekmek ve bulguları test edilebilir hipotezlere bağlamaktır. Şizofreninin tek bir özel beyin alanına lokalize olduğu görüşü, araştırmaları bu yöne çekmektedir. Eski araştırmalar ilgisi olmayan ya da rol almayan mekanizmaları belirlemeye, ayrıca patofizyolojiyi ortaya çıkarmaya yardımcı olabilir. Şizofreni gelişimine olanak sağlayan veya ileride şizofreniye eğilim yaratan erken gelişimsel bir sürecin varlığını destekleyen bulgular çoğalmaktadır. Beyin bölgelerine frontal, limbik ve bazal ganglionlar gibi beyin bölgelerine lokalize patolojiler veya genel beyin patolojileri ve bir nöral sistemin işlevini etkileyen patolojiler de hala olasılıklar arasındadır (25). Şizofreninin nöropatolojisi üzerinde çalışmalar 1800'lerin sonlarında başlamıştır, birçok beyin bölgesinde anormalliklerin olduğuna yönelik bildirimler vardır. Şizofren hastalarının beyinlerinde belirlenen değişikliklerin çoğu özgül değildir ve başka psikiyatrik durumlarla da ilişkilidir. Çalışmaların birçoğu tekrarlanabilir nitelikte değildir, bu biraz da metodolojideki farklılıklar, hastalığın heterojen olmasına, hastalığın seyrine ve kronik ilaç kullanımının

etkilerine bağlıdır. Bu yüzden, tek başına hiçbir beyin lezyonu şizofreni tanısı için olmazsa olmaz değildir ya da şizofreni tanısını koyduramaz. Şizofreni hastalarının beyinlerinin prefrontal, parietal ve temporal kortekslerindeki nöronların hatalı göçlerine yönelik deliller de bulunmaktadır. Nöron alt popülasyonun dağılımındaki belirgin farklılık, nöronların kortekse göçündeki veya programlı hücre ölümündeki bir bozukluğu yansıttığı şeklinde yorumlanmaktadır. Bu veriler, gebeliğin yaklaşık olarak ikinci trimesterinde oluşan nörogelişimsel bir bozuklukla uyumludur (26). Şizofren bireylerde nöronların, oligodendrositlerin ve astrositlerin toplam sayısı %30 ila %45 oranında azalmıştır. Doğru olduğu kabul edilen bu verinin antipsikotik ilaçların etkilerine bağlı olmadığı düşünülmektedir. Sağlıklı bireylere kıyasla şizofren hastalarda pulvinarın hacmi ve içindeki nöronların büyüklüğü ve yoğunluğu da azalmıştır. Bazal ganglionların sinaptik organizasyonunda farklılıklar ve ultrastrüktürel anormallikler bulunmaktadır. Şizofreni olguların doku grubunda, putamene kıyasla kaudatta simetrik sinapsların yoğunluğu düşük bulunmuş, bu da inhibitör sinaptik iletimde bir anormallik olduğunu göstermektedir. Sağlıklı bireylere kıyasla şizofren hastaların striatumlarında, sinaptik döngü ve bilişsel işlevlerde rol aldığı düşünülen kortikal afferentlerin, sinaptik profillerin yoğunluğu daha azdır. Sağlam bireylere kıyasla, kaudatlarında asimetrik aksospinoz sinaptik profillerin miktarı artmıştır. Bu bulgular şizofrenide birçok nöron devresinin etkilendiğini göstermektedir (25). Lateral ve üçüncü ventriküller başta olmak üzere beyin ventrikülleri şizofrenide genişlemiştir. Ventrikül genişlemesi şizofreniye özel değildir ve başka birçok santral sinir sistemi (SSS) hastalığında görülebilmektedir, özellikle de Huntington hastalığı gibi ventriküllere komşu yapılarda nörodejenerasyon ile karakterize hastalıklarda görülmektedir. Ancak, şizofrenideki ventrikül genişlemesinin nörodejeneratif bir sürece bağlı olmadığı düşünülmektedir, çünkü nöron kaybı veya glial hücre sayısı artışını destekleyen verilere rastlanmamıştır (27,28). Ayrıca; beyin gelişimi sırasında bazı fazlalıkların olduğu ve bazı sinir hücrelerinin ve hücreleri birleştiren birçok sinapsın, yeterli bir işlev için elenmesi gerektiği söylenmektedir. Sinir hücrelerinin, sinapsların budanmasındaki bir yetersizlik ya da budanacakların seçimindeki bir yanlışlık, ilerde şizofreni belirtilerine yol açabilecek işlev bozukluklarıyla sonuçlanabilir (29).

Sebeblerle ilgili ana görüşler değişmiş genler, nöroimmüno viral enfeksiyonlar ile hipoksik veya gestasyon ve doğum sırasındaki nörotoksik olaylardır (30).

2.1.3 Erken Gelişimsel Çevresel Faktörler

Şizofreninin erken dönemde geliştiği görüşünü destekleyen bir önemli nokta; doğuştan şizofreni vakaları ile doğum yeri ve zamanı arasında tutarlı göstergelerin varlığının görülmesidir (31,32). Şizofreni vakalarının %5 -15 arası bir kısmının kış sonu veya baharın ilk günlerinde doğduğu görülmüştür. Doğum yerinin göz önüne alındığı birçok araştırmada şehirde doğanların kırsal kesimde doğanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bir şizofreni riski altında oldukları gösterilmiştir (33).

Obstetrik komplikasyonlar; araştırmacılar obstetrik komplikasyonların 3 ana grubuna ait anlamlı görüşler bulmuşlardır. Bunlar sırayla gebelik komplikasyonu (kanama, preeklampsi, diyabet ve Rh uyumsuzluğu), anormal fetal gelişim ve büyüme (düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar ve küçükbaş çevresi) ve doğum sırasındaki komplikasyonlar (asfiksi, atonik uterus ve acil sezeryan seksiyö) (34). En çok kabul gören patolojik mekanizma, fetal veya perinatal hipoksidir. Her ne kadar hipoksi şizofreni gelişiminde son noktayı temsil ediyormuş gibi görünse de yapılan bazı çalışmalarda incelenen obstetrik sonuçlardan sonra bu bireysel obstetrik komplikasyonlarının mı, hipoksinin mi ana sebep olduğu, yoksa daha önce gelişmiş ve geçirilmiş sorunların mı, bu komplikasyonlara ve hipoksiye neden olduğu netlik kazanmamıştır (35).

2.1.3.1 Spesifik Prenatal Faktörleri İçeren Çalışmalar

Viral Enfeksiyonlar; çalışmalar şizofreninin popülasyon bağımlı risk açısından da erken dönem hamilelikte influenzaya maruz kalanlarda risk %21 daha yüksek olarak bulunmuştur(36). Ekolojik çalışmalar neticesinde şizofreni ile prenatal dönemde kızamık, suçiçeği, Polio ve kabakulak arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (37). Bazı çalışmalar ise bize prenatal dönemdeki kızamıkçığın nörogelişimsel bozukluklara yol açabileceğini ve bu durumun sonucunda şizofreni spektrum bozukluklarına neden olabileceğini göstermiştir (38).

Sitokinler; Proinflamatuvar sitokinler birçok enfeksiyöz patojenle etkilenmesi sonrasında çok hızlı bir şekilde artarlar ve bu ajanlara karşı immunüteyi sağlarlar. Bu çalışmada çocuklarında şizofreni olan hamileliklerin 2. trimesterinde interlökin-8 (İL-8) seviyeleri anlamlı ölçüde yüksek olarak bulundu, diğer yandan interlökin -1beta (İL-1beta), interlökin - 6 (İL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) için hiçbir farklılık bulunamadı.

Prenatal serum örnekleri kullanılan küçük bir çalışmada çocuklarında psikoz gelişen annelerin hamilelik dönemlerinde, TNF-alfa maternal seviyeleri yüksek bulundu (39).

Beslenme Faktörleri; şizofreni de prenatal malnutrisyonun rol oynayabileceğine ilişkin ilk kanıtlar Ezra S. Susser ve arkadaşları çalışmalar yaptılar; döllenme sırasında açlığın zirveye ulaştığı dönemde etkilenmenin şizofreni riskinde anlamlı artış gösterdiğini belirttiler. Ayrıca sürekli stres ve hipotalamik pituitar adrenal yolu aktive etmiş, bu da kortizol salgılamasına neden olmuş olabilir. Kortizolün şizofrenide görüldüğü şekliyle hipokampus ve diğer beyin yapılarının gelişimine zarar verdiği bilinmektedir. Prenatal stres yaratan diğer faktörlerin de şizofreni riskini artırdığından şüphe duyulmaktadır (40). Maternal beslenme ile alakalı ikinci bir etken ise vücut kitle endeksidir. Yüksek maternal vücut kitle indeksi (MVKİ) nöral tüp defekti gibi kötü sonuçlarla birliktelik gösterir. Vücut kitle indeksi sonucu ortaya çıkan şizofreni riskindeki artma dikkate değerdir. Yine son zamanlarda yapılmış bir çalışma obezite de sıklıkla ortaya çıkan maternal hipertansiyonun çocukta şizofreni riskini artırdığını ileri sürmektedir (41).

Rh Uyuşmazlığı; Rh uyuşmazlığının şizofreni için bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. J. M. Hollister ve arkadaşları Rh uyuşmazlığının ikinci veya daha sonra doğan erkek çocuklarda şizofreni riskini artırıp artırmadığına baktılar ve neticede anlamlı ölçüde 2 katlık bir risk artışı buldular (42).

Erken başlangıçlı psikozun nörogelişimsel bir kökeni olduğu fikri 19. yüzyılın son dönemlerinde yaygınlaşmıştır, 1980'lerin ortalarında Avrupa'da Robin Murray ve Shön Lewis ve Kuzey Amerika'da Darjel Weinberger nörogelişimsel teoriyi destekleyen yeni delillerle bu tartışmayı canlandırmıştır. Tekrar formüle edilmesinden ortalama 20 yıl sonra nörogelişimsel kuram geniş kabul görmüştür ve şizofreninin gelişimsel bileşikleri olmadığına dair çok az kuşku vardır. Beyin gelişimini etkileyen, sadece bir süre sonra tam anlamıyla psikoza yol açan erken gelişimsel faktörlerin neler olduğu ve psikotik bulguların başlangıç yaşının neden dramatik bir biçimde çok farklılık gösterdiği, erken nörogelişimsel varsayımla açıklanamamaktadır. Psikozun başlamasına neyin neden olduğu hakkında da daha yeni tartışmalar vardır ve üç olasılık var gibi gözükmektedir. İlki, geç gelişimsel değişiklikler olabilir; bunlar önceki patolojiyle etkileşebilir ya da "baştan beri" rol almış olabilirler. İkincisi, dopaminerjik duyarlılaşma olabilir. Üçüncüsü ise baştan beri ya da psikoza veya diğer psikiyatrik bulgulara ikincil olan nörodejenerasyon olabilir. Dahası, anormal nöron göçünü öne süren ve nörogelişimsel varsayım için büyük bir temel oluşturan Joyce

Kovelman, Arnold Scheibel, Hans Jacob ve Helmut Beckman' ın nöropatoloji çalışmaları, tekrarlanması güç olan deliller sunmuşlardır. Nörogelişimsel ve nörodejeneratif tartışmalar yeni verilere ulaşıldıkça, sürekli gözden geçirilmektedir. Son yıllarda artan deliller, nörogelişimsel modelde mezolimbik-dopaminerjik yolların önemli rolleri olduğunu belirtmektedir. Dopaminin duyarlılaşması, belirli çevresel etkilerin altında da, anormal beyin gelişimi ile hayatın bir sonraki döneminde psikoz geliştirmeye yatkınlık arasındaki ilişki olabilir. Bu çalışmalar ışığında günümüz nörogelişim varsayımı, biyolojik ve psikososyal kanıtların her ikisini de başarıyla bütünleştirebilmiştir (43).

2.1.3.2. Doğum Öncesi ve Doğum Dönemi Olayları

Gebelik ve doğum komplikasyonu ile şizofreni arasındaki ilişki şizofreninin nörogelişim kuramında önemli bir konu olagelmıştır. Artmış psikoz riski altındaki genç insanların gelişimi: Aile çalışmaları genetik risk faktörlerini araştıran moleküler çalışmaların gücünü artırmak için, etkilenmiş gen taşıyıcılarını tanımlamayı planlamıştır. 1960 ve 1970'ler boyunca, aile öykülerine dayanarak artmış psikoz gelişme şanssızlıklarına sahip olan çocuk ve genç bireyler gibi yüksek risk gruplarını toplamak ve izlemek üzere çok sayıda merkez kurulmuştur. Bu tasarım, geriye dönük araştırma hatalarından muaftır, ayrıca şizofreni ve diğer psikozlar için daha özgün büyük ölçüde çevresel ve gelişimsel olan risk faktörlerini değerlendirmeye izin vermektedir.

Erişkinlikte şizofreni gelişecek çocuklar, erişkinlikte sağlam kalan çocuklara oranla daha fazla davranışsal problemler göstermişlerdir. Dahası, dikkat, sözel bellek ve büyük motor becerilerinde defisitler kaderleri şizofreni olan çocuklarda daha baskındır ve %50-83'e ulaşan duyarlılıkta şizofreni için öngörü göstermiştir. Ayrıca, duygulanım bozukluklarının aksine bunlar göreceli olarak şizofreni riski için özgün göstergelerdir. Çocukluk çağı davranışlarının değerlendirilmesi başlangıçta ve izlemde anne aracılığıyla elde edilmiştir. Risk altındaki ergenlerde içe kapanıklık, suç işleme ve saldırgan davranışlar şizofreni gelişiminde anlamlı erken öngörücüler olarak ortaya çıkmıştır. Sağlam kalan insanlarla karşılaştırıldığında, gelecekte şizofreni gelişmiş insanlarda bozulmuş bellek işlevi olduğu gösterilmiştir (44). İnsanlarda yeni mutasyonların önemli kaynağı baba yaşının yüksekliği olduğuna göre, şizofreni hastalarının babalarının daha yaşlı olması olasılığı araştırılmaya değer bulunmuştur (45). Malaspinanın çalışmasında babaların her 5 yaşlık dönemlerinde,

şizofreni riskinidoğrusal olarak artırdığı, 55 yaş ve üstü babaların çocuklarında 20-24 yaş grubuna göre şizofreni riskinin 2,96 kat olduğu bildirilmektedir (46).

2.1.3.3. Psikozun Prodromal Bulguları

Hafif psikotik deneyimleri (referans fikirleri, büyüsel düşünce ve sanrılar gibi), alternatif olarak çok kısa süreliğine tamamen pozitif bulgu yaşantılarını içerebilmektedir. Özgün olmayan duygudurum, anksiyete ve bilişsel bulguları, sosyal içe çekilme ve işlevlerde özgün olmayan düşünüş gibi bulguları da kapsamaktadır. Açık olarak, bu prodromal fenomen şizofreniden başka bozukluklarla kanşır ve psikiyatrik hastalık ve sağlıklı kişilerdeki mental stres arasında bir yer olarak da görülebilmektedir. Sadece belirli yoğunluk ve süredeki tetikleyici unsurlar, prodromal yaşantıyı patolojik yapmakta ve her bir olguda her zaman büyük oranda özgün olmamaktadır. Patrick Mc Gorry ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada prodromal evreden 1 yıl sonra %40'tan fazla olgunun klinik olarak psikotik olduğu görülmüştür (47).

2.1.3.4 Sosyal Risk Faktörleri

Şehirde doğmuş olma ya da büyütülmenin şizofreni için riski artırdığına işaret etmektedir. Üstelik doz yanıt ilişkisi bulunmuş ve nedensel bir etkiyi düşündürecek biçimde ne kadar büyük kasabada doğum olmuşsa o kadar yüksek risk saptanmıştır. Şizofrenisi olan anne veya babadan birisine sahip olmanın getirdiği yükü karşılaştırıldığında (sırasıyla %9 ve %7), kentte doğmuş olmaya atfedilebilecek risk %34,6 hesaplanmıştır (48)

2.1.3.5.İzolasyon İle İlişkili Risk

Sosyal izolasyon ve şizofreni arasında ilişki için tutarlı kanıtlar vardır, fakat nedensellik ilişkisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (49).

2.1.3.6.Göç Etkisi

Göç konusu üzerine en çarpıcı faktörler; Sosyal izolasyon ve yabancılaşmanın anlaşılabilir faktörler olduğu ileri sürülmüştür. Sonuç olarak, göçmenlerdeki şizofreni insidansı az sayıda

göçmenle birlikte yaşadıklarında en yüksektir; bu yine göreceli izolasyonla ve sosyal desteğin azlığı ile açıklanabilmektedir. Göç, olasılıkla izole etme potansiyeli nedeniyle, şizofreni için bir risk faktörüdür (50).

2.1.3.7 Yasadışı ilaç Kötüye Kullanımı ve Şizofreni Riski

Dopamin serbestleştirici ilaçların psikoza başlatabileceği iyi bilinmektedir. Sağlıklı gönüllülerde ve hastalarda ilaç kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarda, kötülük görme ya da bizar sanrılar, varsanılar ve düşünce bozuklukları tanımlanmıştır. Kokain ve amfetaminin psikoz için güçlü bir risk faktörü olduğu kabul edilirken, kanabisin rolü daha az belirgindir ve günümüze kadar psikoza tetiklemede görece zararsız olduğu düşünülmüştür. Bazı çalışmalar kanabise tekrarlayıcı maruz kalmaların dopamin iletiminde değişiklikleri ateşleyebileceğini göstermektedir. Kontrol gruplarında, kanabis iyi bilinen bir kısa psikoz dönem tetikleyicisi ve önceden var olan psikotik bulguların alevlendiricisidir. 18 yaşlarında ağır kanabis tüketimi, sonradan şizofreni gelişmesi için altı kattan daha fazla artmış riskle ilişkili bulunmuştur (51).

2.1.3.8. Olumsuz Yaşam Olayları ve Stres

Etki boyutu duygulanımsal psikozda şizofreniden daha yüksek olmasına karşın, belirtilerin ortaya çıktığı başlangıç ya da relapstan 3 hafta önceki stresli yaşam olayları önemli görünmektedir. Ayrıca, yaşam olayları ve psikoz arasındaki ilişkinin yönü sorgulanmıştır. Hastanın önceki psikopatolojisinin ya da kişilik özelliklerinin gerçekten yaşam olaylarını ağırlaştırıp ağırlaştırmadığını dışlamak zordur. Bununla birlikte, psikoza neden olma ya da ortaya çıkarmada stresin rolünü destekleyen kanıtlar vardır. Gelişimsel tehlike yaşamış bireyde bir çevresel olumsuzluğun neden özellikle zararlı etkileri olduğunu açıklayabilecektir (52).

2.1.3.9. Dopamin Duyarlılığı

Şizofrenide dopamin hipotezi, dopamin agonistlerinin hastalığın pozitif bulgularını ortaya çıkarırken bütün antipsikotik ilaçların tip 2 dopamin (D2) reseptörlerini bloke ettiği kanıtlarından gelmektedir. Bu kuram, pozitif psikotik bulguların patogenezindeki dopamin düzensizliğinin duruma doğrudan karıştığını gösteren in vivo kanıtlarla desteklenmiştir. Şizofrenide yükselmiş dopamin iletimi, özellikle de baskın olarak presinaptik düzensizlik olduğuna dair güçlü deliller vardır. Ayrıca, remisyonadaki şizofren hastalarında dopamin

düzensizliği aşıkâr olmadığı için, bu hastalığın kalıcı bir özelliği olmaktan öte, olasılıkla aktif psikoz bulgularıyla ilişkili "durumsal" anormalliktir. Yani dopamin anormalliği psikoza açıklamak için gerekli ancak yeterli değildir (53). Dopaminin ödül ve pekiştirmedeki rolü, onun negatif karşılıkları olan itici uyaran ve davranış söndürme gibi geniş kabul görmüştür. Dopamin ateşlemesindeki farklılıklar, beklenti süresince ve zevk veren ya da endişe verici uyarı deneyimlerinde görölmektedir. Dopamin, özünde ödüllendirme veya itici etkileri olan nörokimyasal araçtır ancak, bu durum ödüllendirme etkisi ile ilişkili hale gelen nötral uyaranda da geçerlidir. Mezo limbik-dopaminerjik sistemin, duygusal anlamlandırmalarda ya da uyarana dikkat verme ve amaca yönelik davranışta önemli olduğu düşünölmektedir. Varsanılar, algılar ya da bellekteki içsel temsilcilerle artan dikkatin sonucu olarak algılanabilir (54).

2.2.Tanı ve Klinik Değerlendirme

Şizofreni için çağdaş tanı ölçütleri onu, bir idiopatik psikotik bozukluk olarak tanımlar. Şizofreni psikopatolojisinin bütünüyle psikotik belirtilerden oluştuğu eksik bir bakıştır. Şizofren bireyler sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek mortalite oranına sahiptirler ve depresyon, ilaç kötüye kullanımı ve polidipsi gibi psikopatolojik problemler bu artmış mortaliteye psikotik belirtilerin kendisinden olasılıkla daha fazla katkıda bulunurlar. Tedaviye uyuma engel olan azalmış iç görünün bazı yönleri psikoeğitimle gelişebilir. Birkaç yıl içinde bazı hastalarda primer olarak bulunan negatif bulgular gibi şizofrenideki bilişsel bozulma için de etkin tedaviler olacağını öngörebiliriz. Bu nedenle şizofreninin değerlendirilmesi psikotik bulguların ele alınmasından daha fazlası olmalıdır ve geniş anlamda değerlendirme zamanla zorunlu olacaktır (55). Günümüz çalışmalarında, anneleri ikinci veya üçüncü üç aylık dönemlerde stresle karşılaşmış kişilerde erişkin dönemde artmış şizofreni riski, psikolojik faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Şizofrenide epidemiyolojik kanıtlara dayanarak, belirgin maternal stres yaşamış çocukların beyinlerinin birçok sisteminde, davranışlarında değişiklikler beklenecektir. Şizofrenide durum tam olarak budur. Bu rahatsızlıkta beyin dışı anatomik değişiklikler de bulunmuştur. Örneğin, birçok şizofreni tanılı bireyde baş ve yüzde dermatogliflikler, periferik sinir dallanmalarında ve immünolojik değişkenlerde hafif anormallikler saptanmıştır.

Özetle, Şizofreninin psikopatolojik anormallikleri psikotik bulgularla sınırlı değildir; birçok düşünce, duygu ve davranış rahatsızlıklarını da içerir. Sonuç olarak; şizofreni sadece

bir psikotik bozukluk değil, içinde psikozun da bulunduğu nörogelişimsel bozukluktur. Birçok beyin işlevinin bozukluğudur ve vücudun birçok bölümünde kendini gösterir (56).

2.2.1 Tanı Ve Karşılaştırmalı Sınıflandırma

Şizofreni için onaylanmış bir tanı belirteci olmadığından, bulguların özgün biçimde varlığında, tanı daha çok başka psikotik bozuklukların dışlanmasına dayanmaktadır. Çağdaş tanı ölçütleri, hatırı sayılır yoğunluktaki hastalık gidişi ve tedaviye yanıt çalışmaları sonucunda geçerlilik kazanmıştır. DSM ve ICD tanı sistemlerinin günümüzdeki versiyonları DSM-IV-TR ve ICD-10'dur. Bu tanı ölçütleri birbirleriyle büyük ölçüde uyumludurlar. DSM IV, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) şizofreni için tanısal kriterlerini içerir (Tablo 1-2)

Tablo 1. Şizofrenin Tanı Kriterleri (DSM -IV)

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

- (1) hezeyanlar
- (2) hallüsinasyonlar
- (3) dezorganize konuşma (sıklıkla enkoherans veya konu dışı konuşmalar)
- (4)ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
- (5)negatif belirtiler, yani affektif donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşamazlık) ya da avolisyon

Not: Hezeyanlar bizar ise ya da hallüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan konuşmalarsa tanı için bir belirti yeterlidir.

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

C. Süre: Aktif bozukluk belirtilerinin en az 6 ay süreyle devam etmesi, ancak iyi tedavi edilmişse bu süre bir ay veya daha az olabilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif evre belirtileri sırasında duygudurum epizodları ortaya

çıkıyorsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

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

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

Tablo 2. Şizofrenin Tanı Kriterleri (ICD 10)

ICD 10 Şizotipal bozukluğu şizofrenik bozukluktan ayırmıştır. Ancak her iki bozukluğunda muhtemelen genetik ilişkisi ileri sürülmektedir. Ayrıca delüzyonel bozukluğun şizofreniden farklı bir hastalık olduğunu, şizofreniyle ilişkisi olmadığını belirtmiştir. ICD 10'a göre şizofreni tanısı için 9 semptom önemlidir.

1. Düşünce yankılanması, sokulması, çekilmesi, yayınlanması
2. Kontrol edilme, etkilenme ve pasivite hezeyanları
3. Hallüsinatuvar sesler
4. Kültürel olarak uygunsuz ve olanaksız süreklilik gösteren hezeyanlar
5. Israrlı hallüsinasyonlar
6. Düşünce kopukluklar veya düşünce sokulması
7. Katatonik Davranış
8. Sosyal içe çekilme ve zayıf sosyal performansla sonuçlanan negatif belirtiler
9. Tüm davranışlarda değişme

DSM IV' ün aksine ICD 10 tanı için 1'den 4'e kadar olanlardan en az birinin belirgin olduğu veya ikisinin daha az belirgin olduğu veya 5'ten 8'e kadar olan semptomlardan en az ikisinin bir ay veya daha uzun süredir varlığını gerekli kılar. Bir aydan daha kısa süren için benzer durumlar şizofreni benzeri bozukluklar olarak isimlendirilir. Şizofreni tanısı koymak için altı aylık süre ikisinde de geçerlidir (56,57).

2.2.2 Tanısal Alt Tipler

Paranoid Şizofreni: Paranoid şizofreninin en belirgin özelliği bir ya da daha fazla sanrı ve sık işitsel varsanıların varlığıdır. Paranoid kötülük görme anlamına gelse de, paranoid alt tipte sanrı ve varsanıların kötülük görmeyle ilişkili olması gerekmemektedir. İşitsel varsanıların içeriği sıklıkla sanrıların içeriği ile ilişkilidir.

Dezorganize (Hebefrenik) Şizofreni: En önemli özelliği, DSM-IV-TR'de dezorganize davranış, künt ya da uygunsuz duygulanım gerektirse de, düşünce bozukluğunun olmasıdır. Sanrı ve varsanılar varsa sıklıkla bölük pörçüktür. Kötü premorbid işlevsellik, sinsin başlangıç, gidişin sürekliliği ve kötü prognoz bu alt tipin genel özellikleridir.

Katatonik Şizofreni: Kraepelin ve Bleuler günümüz tanı sistemlerinde mevcut olacak şekilde katatoniyi, şizofrenin bir parçası kabul etmişlerdir.

Katatonik alt tip için beş karakteristik bulgudan iki tanesinin bulunması gerekmektedir: immobilite (stupor ya da uzun bir zaman süresince bedeni belirli pozisyonda tutmak olan katelepsi); yoğun amaçsız motor eylemler; negativizm, özgün hareketler (postür alma, tekrar eden eylemler, manyerizm veya grimaslar); ya da ekolali veya ekopraksi.

Ayrışmamış Şizofreni: Şizofreni ölçütlerini karşılayan ancak yukarıda tanımlanmış alt tiplerin birine sokulamayan kategori olarak açıklanmıştır. Tanı diğer alt tiplerin dışlanmasıyla konulabilmektedir.

Rezidüel Şizofreni, ise rezidüel şizofreni geçmişinde en azından bir psikotik dönem yaşamış ve şizofreni tanı ölçütlerini karşılamış, ancak artık psikotik bulguları olmayan hastalar için kullanılır. Negatif bulgular ya da kalıntı bulgular veya her ikisine ait kanıtlar gösterirler. Bu durum kronik olabilir ya da hastalıktan tam iyileşmeye bir geçiş dönemi olabilir.

DSM-IV-TR veya ICD-10'da yer almayan iki diğer alt tip:

Basit Şizofreni: DSM-IV-TR'de yer almazken ICD-10'da vardır. Psikotik bulgular baskın değildir, rezidüel şizofrenide görülebilen sinsin başlangıç, garip davranış ve sosyal işlevsellikte azalma gibi bulgularda yoğunluk vardır.

Defisit Şizofreni: DSM veya ICD-10'da yer almaz. En belirgin özelliği devam eden, baskın idiopatik veya birincil negatif bulgulardır. Araştırma için bu alt tipin kullanılabilirliği kolay olmasına karşın tedavi düzenlerken onun klinik kullanılabilirliği pek kullanışlı değildir (58).
Ayrımcı Tanıda Dikkat Gerektiren Konular: Anksiyete bozuklukları şizofreni ayrımcı tanısında

genellikle problem oluşturmazlar. Bunun tek istisnası, obsesyonların içeriğinin daha sıra dışı, kompulsif tekrarlamaların tuhaf ve bulgulara iç görünüm genelden daha sınırlı olduğu obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) ağır formu olabilir. Mental durum muayenesinde obsesyonların varlığını araştırırken, ritüellerin oluş şekli ve anksiyete ortaya çıkaran işlevleri belirlerken özellikle dikkat edilmelidir, özellikle paranoid, şizoid ve şizotipal gibi bazı kişilik bozuklukları, şizofreni bulgularına benzer özellikler gösterebilirler. Ancak tanımda olduğu gibi açık ve net psikotik bulgular yoktur. Alzheimer hastalığı gibi demansiyel bozukluklarda varsanılar ve sanrılar olabilir ve bunlar bilişsel işlevin kaybının sonucu olarak şizofrenideki düşünce bozukluğuna benzer görünüm alabilir. Geç başlangıçlı vakalar da dahil şizofrenide belirgin bellek kaybı olmaz (59).

2.2.3 Klinik Özellikler Ve Ölçüm

Şizofreninin geç ergenlik veya erken erişkin dönemde başladığı sıklıkla söylenmesine karşın, belirgin psikozun bu zamanlarda başladığını söylemek daha doğru olur. Geç ergenlik veya erken erişkin dönemde görülme sıklığında birikim varsa da, hastalığın ilk başlangıç yaşında değişkenlik olduğu bilinmelidir. Bu yaşlardan sonra görülme sıklığında azalma olmasına rağmen, görülme sıklığında yaklaşık yaşamın altmışlı yıllarında başlayan başka bir kümelenme de vardır. Geç başlangıçlı grup nisbeten daha az çalışılmıştır. Hastaların çoğunda, antipsikotik tedaviyle birlikte psikotik bulguların şiddetinde klinik olarak önemli farklılıkları ayırt etmek olasıdır. Ayrıca çoğunda atak dönemleri, depresmeler ve alevlenmeler görülür. Şizofrenide araştırma yazıları ile ilgilenenlerin, şizofreni psikopatolojisini ölçmek için kullanılan araçları anlamaları gereklidir. Tanı koymak amacıyla kullanılan araçlar olduğu gibi, özellikle bulguların şiddetinin zaman içinde değişimini olmak üzere bulguların şiddetini ölçmek için kullanılan araçlar da vardır (60). Tüm hayat sürecine bakıldığında, hastalarda iyileşme düzeyleri değişkenlik gösterir. Bazı hastalarda ilk dönemden ölüme kadar ciddi psikotik bulgular devam ederken, Bazılarında tam iyileşme ile sonlanan tek dönem olur. Bulgular için tipik gidiş belirgin psikozdan sonraki ilk 5 -10 yıl içinde en ağır seyretmesi ve sonraları kademeli iyileşmeler göstermesidir. Ancak, yalnız psikozun iyileşmesi tek iyileşme biçimi değildir, şizofrenide teorik olarak mevcut başka problemlerin iyileşmesi de söz konusudur (61).

2.2.3.1.Psikotik Bulgular:

Psikotik bulgular, hastaları çok rahatsız edip şizofrenisi olan insanlar ve diğer bireyler arasında büyük bir engel oluşturabilir, işlevselliğin ciddi kaybından doğrudan sorumlu olabilirler. Varsanılar; duyma, görme, dokunma, koklama ya da tatma gibi duyuların herhangi birinde anormal algılama sonucu oluşur. Şizofrenide, en fazla işitsel varsanılar mevcut olsa da, varsanılar diğer duysal alanlarda da görülmektedir. Görsel varsanılar, koku varsanıları, dokunma varsanılan, tat varsanıları gibi. Sanrılar; herkesin inandığının aksine ve aleyhine açık kanıtlar bulunmasına karşın değişmeden kalan dış uyaran hakkında doğru olmayan yoruma dayalı yanlış inanıştır. Bu inanç kişinin kültürü ya da alt kültüründeki başka bireyler tarafından kabul edilemez. Şizofrenide birçok çeşit sanrı bulunur. Varsanılarda olduğu gibi, sanrılarının özellikleri klinik duruma göre bireysel farklılıklar gösterebilir. Dezorganizasyon; dezorganize konuşma uzun zamandan beri şizofreni psikopatolojisinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Sanrı ile birlikte gözlenen anormal, konuşma içeriğinden çok konuşmanın şekillenmesi ya da organizasyonunda bozulmanın olduğu formel düşünce bozukluğu olarak adlandırılan durum, dezorganizasyonun ve dezorganize alt tipin en önemli özelliğidir (62).

2.2.3.2.Negatif Bulgular:

Şizofreninin negatif bulguları son yıllarda dikkatlerin odağı haline gelmiştir. Klinik uygulamada prensip olarak sıklıkla bulunan negatif bulguları değerlendirmek şarttır. Negatif bulgular sadece işlevsellikte yetersizlikle ilişkili değil aynı zamanda birçok yetersizliğin nedenidir. Şizofreni için DSM-IV-TR'de A tanı ölçütü içindeki negatif bulgular duygulanımda düzleşme, aloji ve istek kaybıdır. Künt duygulanım, "duygulanımsal dışa vurumun yoğunluğunda anlamlı azalmadır." Düz duygulanım, duygulanımsal düzleşme ve küntleşmenin uç durumudur. Künt duygulanımın değerlendirilmesi üç açıdan ele alınmalıdır; yüzsel dışa vurum, mimiklerin ve diğer beden dilinin dışa vurumu, ve ayrıca sesin modülasyonu. Yüze ait dışavurumların yoğunluğu ve sıklığı önemlidir. Sesin modülasyonu, hepsinin normal konuşmada sıklıkla değiştiği hız, volüm, konuşma perdesindeki değişimleri içerir. Negatif Bulguların Geniş Anlamda Betimlemesi: Negatif bulgu terimi büyük karışıklığa yol açmaktadır. Çoğunluk künt duygulanım ve konuşmada yoksunluğun negatif

bulgulardan kaynaklandığını düşünürken, sıklıkla depresyonun varlığını kabul etmeyecektir. Negatif bulguları değerlendirme ölçeği, bu bağlamda araştırmalar için negatif bulguları tanımlayarak büyük kolaylık sağlamıştır. Nihayetinde hekimin düşüncelerini etkileyecek ilaç uygulamalarında kullanılan bu değerlendirme ölçekleri önemlidir (63).

2.2.3.3.Diğer Bulgular:

Şizofrenik hastalarda psikotik bulgulardan başka birçok nöropsikiyatrik ve tıbbi problemler bulunur. Bu problemler bazen şizofrenide bulunan mortalite ve fiziksel hastalığın artmasına da katkıda bulunurlar. Şizofrenide psikotik bulguların dışındaki bozuklukların çok sık olduğu açıktır; bu nedenle hekimin hastanın bu diğer problemlerden ne yoğunlukta etkilendiğini saptaması şarttır(64).

Özkıyım: Girişilmiş ve tamamlanmış özkıyım oranları şizofrenide anlamlı olarak yüksektir. Hastaların %20-50'sinin özkıyım girişiminde buldukları ve %10 kadarının eninde sonunda öldüğü bildirilmiştir. Bu değerler genel nüfustaki özkıyım oranlarından yaklaşık 20 kat daha fazladır. Özkıyımla ilişkili özellikler; genç yaş, erkek cinsiyet, bekar olmak, depresif bulgular ve umutsuzluk, ağır seyreden hastalık, sık depresyonlar, yeni hastaneye yatmış olma, iyi iç görü, yüksek bilişsel işlevler, yüksek sosyoekonomik geçmiş, zayıf sosyal işlev ve sosyal destek olmasını içerir (65).

Bilişsel bozulma; şizofreni psikopatolojisini anlamada önemli bir adım, bu bozuklukta bilişsel yetersizliklere önem verilmesidir. Ayaktan hastalarda, bilişsel yetersizlik psikotik bulgulara göre daha iyi bir işlevsellik belirteçidir. Şizofreni hastaları tipik olarak dikkat, yüksek işlevler, işlevsel bellek ve dönemlik bellek alanlarında gizli bilişsel anormallikler gösterirler. Hastaların büyük kısmının zekaları normal olmasına rağmen, şizofrenisi olan her hastanın hastalık olmaksızın erişebilecekleri, bozuk bilişsel işlevselliğe sahip olabilmeleri mümkündür. Bu yetersizlikler tanısal araçlar olarak kullanılmasa da, hastalığın işlevsellik sonuçlarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir ve bu yüzden tedavi planlaması dahil prognostik değişkenlerde klinik değeri vardır. Bilişsel bozulmalar daha hafif biçimlerde şizofreni hastalarının psikotik olmayan akrabalarında da vardır. Şizofrenideki bilişsel yetersizlikler; farmakolojik ve psikososyal tedavilerin amacı olmuştur. Etkin tedaviler birkaç yıl içinde

elimizde olabilecek gibi gözükmetedir, bunlar şizofreni hastalarında yaşam kalitesinde ve işlevsellik düzeyinde gelişmelere yol açacaktır (66,67).

2.3. Ayırıcı Tanı

Şizofreni bir sendromdur ve farklı klinik belirtilerin baskın olduğu çeşitli tablolar ile ortaya çıkabilir. Patognomonik bulgusu yoktur. Şizofreni ayırıcı tanısında pek çok hastalık gözden geçirilmelidir.

2.3.1-Tıbbi Hastalıklara İkincil Psikozlar

Çok sayıda tıbbi durum psikoz belirtilerine sebep olabilir. Bu durumlar, genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluklar olarak adlandırılır. Bu hastalıklar; epilepsi (özellikle temporal lop epilepsisi), tümör, serebrovasküler hastalık, travma, enfeksiyonlar gibi santral sinir hastalıkları, endokrin ve metabolik sistem hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve toksik durumlar sayılabilir.

2.3.2-Madde Kullanımına İkincil Psikozlar

Çeşitli maddeler psikoz belirtilerine neden olabilir. Bu maddeler arasında amfetamin, metamfetamin gibi uyarıcılar ve fensiklidin gibi hallüsinojenler, biperiden gibi antikolinerjik ajanlar, dopamin artışına sebep olan bazı ilaçlar, steroid ve alkol sayılabilir. Kullanımı psikoza yol açabilen maddeler arasında esrar özellikle ilgi çekmektedir (68).

2.3.3. Psikiyatrik Bozukluklar

2.3.3.1. Diğer Psikotik Bozukluklar

Şizofrenideki psikotik bulgular diğer psikotik bozukluklarda da gözlenebilir. Şizofreniform bozukluk; belirti süresinin 6 aydan daha kısa ama en az 1 ay olması ile şizofreniden ayrılır. Kısa psikotik bozuklukta yine benzer belirtiler vardır ancak bu belirtiler en az bir gün ama 1 aydan daha kısa sürelidir. Şizoaffektif bozuklukta şizofreni belirtilerine

hastalık süresinin önemli bir bölümünde manik ya da depresif belirtiler eşlik eder. DSM-IV’ ten az 2 hafta duygudurum belirtileri olmaksızın yalnızca psikoz belirtilerinin olduğu dönem olması koşulu vardır. Sanrısız bozuklukta ise en az 1 ay boyunca bizar olmayan sanrılar vardır. Paylaşılmış psikotik bozukluk nadir görülür.

2.3.3.2.Duygudurum Bozuklukları

Psikotik bulgulu depresyon ve psikotik bulgulu bipolar bozukluğun şizofreni ile ayırıcı tanısı için bazen kesin tanının ertelenmesi ve izlemde karar verilmesi uygun olacaktır. Duygudurum bozukluklarında psikotik bulgular olabildiği gibi şizofrenide de duygudurum belirtileri olabilir.

2.3.3.3.Anksiyete Bozuklukları

Şizofreni özellikle prodromal dönemde ve erken hastalık başlangıç dönemlerinde günler ya da aylarca sürebilen yoğun anksiyete dönemleri görülebilir. Bu dönem belirtileri yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluğu belirtilerini gösterebilir. Obsessif kompulsif bozuklukta obsesyonların sanrılardan ve kompülsiyonların da sanrıya yönelik davranıştan ayırt edilmesinde güçlükler vardır.

2.3.3.4.Kişilik Bozuklukları

Şizoid, şizotipal, borderline ve paranoid kişilik bozuklukları şizofreni ile en benzer belirtilerin görüldüğü kişilik bozukluğudur. Şizoid kişilik şizofreninin negatif belirtilerini, şizotipal kişilik ise pozitif belirtileri daha çok benzerlik gösterir. Paranoid kişilik paranoid belirtiler gösterir.

2.3.3.5.Yapay Bozukluk ve Temaruz

Şizofreni belirtilerini taklit eden ama şizofrenisi olmayan hastalardır. Temaruz (simülasyon) kişi tamamen kendi isteğiyle, yasal ya da ekonomik bazı kazançlar sağlamak amaçlı şizofreni belirtilerini taklit eder. Yapay bozuklukta ise yine belirtilerin taklit edilmesi

söz konusudur ama burada kişinin hasta rolüne girme ve sağlık personelinde ilgi görme dışında bir çıkarı yoktur.

2.3.4.Kültür ile İlişkili Durumlar

Çeşitli kültürlerde gözlenen ve o ülkeye özgü psikotik sendromlar vardır. Malezyada görülen ‘amok’ ve asyada görülen ‘koro’ bunlara örneklerdir.

2.3.5.Normal Ergenlik

Özellikle ergenlik döneminde içe kapanma, hayal kurma, duygusal dalgalanmaların olması ve aynı dönemde şizofreni prodromal belirtilerinin ortaya çıkması ayırıcı tanı konusunda zorlanmaya sebep olabilir (69).

2.4.Şizofrenide Kullanılan Ölçekler

2.4.1.Tanı Koydurucu Ölçekler

2.4.1.1.DSM-IV Eksen–I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I)

SCID-I; First ve ark (1997) tarafından geliştirilmiş tanı koydurucu bir ölçektir. Türkçeye çevrilmiş ve geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Özkürkçügil ve ark.’ları tarafından 1999’da yapılmıştır. Yapılandırılmış bir klinik görüşme biçimidir. I. Eksen tanısı araştırmak için kullanılır(70).

2.4.1.2.Şimdiki Durum Muayenesi(PSE)

PSE; Wing ve ark.’ları tarafından dünya sağlık örgütü için 1967 yılında geliştirilmiştir. Yarıyapılandırılmış bir görüşmedir. ICD ‘ye göre düzenlenmiştir. Tanı ve ayırıcı tanı için geliştirilmiş ilk ölçektir. Savaşır ve ark .’ları tarafından Türkçeye çevrilmiştir (71).

2.4.1.3.Birleşik Uluslar Arası Tanı Görüşmesi(CIDI)

CIDI; Dünya sağlık örgütü için kessler ve ark.'ları tarafından kültürlerarası epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. DSM-III-R ve ICD -10 uyumludur. Tam yapılandırılmış görüşme ölçeğidir. Türkçe uyarlaması Kılıç ve Gögüş (1997) tarafından yapılmıştır (72).

2.4.1.4.Duygudurum Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi(SADS)

SADS; Spitzer ve ark.'ları (1978) tarafından geliştirilmiştir. Yarıyapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Şizofreni ve duygudurum bozukluklarını ayırt etmeye yöneliktir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Uluşahin ve ark.'ları tarafından yapılmıştır. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda kullanılır (73).

2.4.2.Belirti Değerlendirme Ölçekleri

2.4.2.1.Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçekleri(BPRS)

BPRS; Overall ve gorhan tarafından 1962 yılında geliştirilmiştir. Türkçeye çevirisi yapılmış, standardizasyonu yapılmamış. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçer. Yarıyapılandırılmıştır (74).

2.4.2.2.Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği(PANSS)

PANSS; Kay ve ark.'ları tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir. 1999 yılında Kostakoğlu ve ark.'ları tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. Pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji ölçeği olmak üzere üç alt ölçekten oluşur. Pozitif ve negatif belirtilere ek olarak bedensel kaygı, anksiyete, suçluluk duyguları, gerginlik ve manyerizm, depresyon, motor yavaşlama, işbirliği kuramama, olağandışı düşünce içeriği, dikkat, yargı, içgörü, irade bozukluğu, dürtü denetimi, zihinsel aşırı uğraş ve kaçınmayı da değerlendiren bir ölçektir. Toplam 30 madde içerir. Her madde 1 -7 arasında değişen bir puan alır. Değerlendirme için

ölçekte tüm maddeler için tanımlar ve şiddet değerlendirmesi için ayrıntılı ölçütler verilmektedir. Uygulayıcının psikopatolojiyi bilmesi gerekir (75).

2.4.2.3.Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği(SAPS)

SAPS; Anderson (1990) tarafından geliştirilmiştir. Pozitif belirtilerin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçer. Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Erkoç ve arkadaşları tarafından (1991) yapılmıştır (76). Uygulayıcının psikopatolojiyi bilmesi gerekir.

2.4.2.4.Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği(SANS)

SANS; Anderson (1990) tarafından geliştirilmiştir. Negatif belirtilerin düzeyini ve dağılımını ve şiddet değişimini ölçer. Türkçe güvenilirlik çalışması Erkoç ve arkadaşları tarafından (1991) yapılmıştır (77).

2.4.2.5.Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği(CDSS)

CDSS; Addington ve ark.'ları (1992) tarafından geliştirilmiştir. Şizofreni tanılı hastalarda depresyonu belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Aydemir ve ark.'ları tarafından (2000) yapılmıştır (78).

2.4.3.İşlevselliği Değerlendiren Ölçekler

2.4.3.1.Şizofreni Hastaları İçin Yaşam Niteliği Ölçeği

Heinrichs ve ark.'ları tarafından 1984 yılında geliştirilmiştir. Türkçe'ye Soygur ve ark.'ları tarafından uyarlanmıştır (79). Hastaların son 1 ay içindeki uyumlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir.

2.4.3.2.Sosyal İşlevsellik Ölçeği(SFS)

SFS; Birchwood ve ark.'ları tarafından 1990 yılında geliştirilmiştir. Kişinin bütün sosyal rollerine yapılan, yargıyı gerektiren, rol işlevlerini değerlendiren bir araçtır. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Erakay tarafından (2001) yapılmıştır (80).

2.4.4.İlaç Yan Etkilerini Değerlendiren Ölçekler

2.4.4.1.Ekstrapramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği(ESRS)

ESRS; Antipsikotik ilaç kullanmakta olanlarda ekstrapramidal yan etkilerin ölçülmesini sağlar. Ölçek uygulama sırasında hem sorgulama, hem gözleme, hem de fizik muayeneye dayanarak doldurulur. 1984 yılında Chouinard ve ark.'ları tarafından geliştirilmiştir (81). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır.

2.4.4.2.Anormal İstem dışı Hareket Ölçeği(AIMS)

AIMS; Amerikan ruh sağlığı enstitüsü tarafından 1974 yılında geliştirilmiştir. Bedenin farklı bölümlerindeki anormal hareketleri ölçmek için geliştirilmiştir. Kısa bir nörolojik muayeneden sonra uygulanması uygundur. Anormal hareketler ve hastanın bunlara dair farkındalığı ile ilgili değerlendirme sağlar (82).

2.4.4.3.Simpson angus ölçeği(SAS)

SAS; Simpson ve Angus tarafından 1970 yılında geliştirilmiş, 10 maddelik bir ölçektir. Antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen parkinsonizm belirtileri ve Parkinson benzeri yan etkileri ölçmede kullanılır. Rijidite, tremor, akinezi ve salivasyon gibi belirtileri sorgular. Halen kullanımda pek çok uyarlaması bulunmaktadır. Her madde 0 -5 arası puanlanır. Nörolojik muayene ve gözlem sonucu doldurulur (83).

2.4.4.4.Barnez akatizi ölçeği(BAS)

BAS; Barnes tarafından 1984 yılında geliştirilmiştir. Antipsikotik ilaç kullanımı ile oluşan akatizinin değerlendirilmesinde hem öznel, hem nesnel bilgi, hem de genel izlenim sağlar. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır (84).

2.4.4.5.Rockland simpson geç diskinezi değerlendirme ölçeği(RSTDS)

RSTDS; Geç diskineziyi tanımlama, tarama, sıklık ve şiddetini ölçmede kullanılır. Herbiri bedenın ayrı bir bölgesini (yüz, boyun-gövde, kollar-bacaklar, ve tüm gövde) sorgulayan dört ayrı bölümden oluşur. Simpson ve ark.'ları tarafından 1979 yılında geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Noyan ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (85).

2.4.4.6.UKU yan etki değerlendirme ölçeği

Psikotrop ilaç yan etkilerine ilişkin sistemli ve geniş bilgi toplamak üzere geliştirilmiştir. Ölçeğin ilk bölümü psikişik, nörolojik, otonomik ve çeşitli yan etkileri araştıran 4 ölçekten oluşur. İkinci bölüm; yan etkilerin hastanın işlevselliği üzerine etkilerini, üçüncü bölüm ise sorunu çözmek için yapılanları değerlendirir. Lingjaerde ve ark.'ları tarafından geliştirilmiştir (86). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır.

2.5. Oksidatif Metabolizma

Oksijen bütün canlılar için vazgeçilmez bir element olup, organik moleküllerin temel yapısal atomlarından birisidir. Bunun yanında, aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle oksijen, hayati bir öneme sahiptir. Yaşamları için mutlak oksijene ihtiyaç duyan canlılarda oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde bazı toksik ürünler de ortaya çıkmaktadır (87-90). Bu oksijen artışı toksik maddelere serbest radikaller denir. Serbest radikaller radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom veya moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar. Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen yükseltgenme ve indirgenme tepkimeleri sırasında

oluştugu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir. Yaşam enerjisi için oksijenin de içinde bulunduğu indirgenme tepkimeleri sonucunda oksidan denilen zararlı atıklar ortaya çıkar ve bunların zararları, antioksidan işleyişlerin yardımıyla yok edilir. Ortaya çıkan yıkım ürünlerinin (oksidanlar) yararlı işlevleri bulunsa bile genel olarak yıkım ürünlerinin yol açtıkları biyolojik hasarlar için “oksidatif stres” tanımı kullanılmaktadır (91). Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Oksidatif stresin genellikle karbonhidrat, protein, lipid ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara yol açtığı savunulmuştur. Örneğin oksidanlar hücre zarıyla ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde hücre zarı patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler. Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin “istenmeyen” artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin, psikotik özelliklerden sanrısı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir (92).

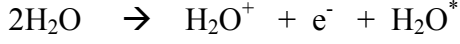
2.5.1. Serbest Radikal Türleri

2.4.1.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Oksijen 8 atom numaralı, doğada kararsız olarak bulunan bir elementtir (93,94). Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” oluşur (9,10). ROT, çeşitli serbest radikallerin oluştuğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller (R°), peroksit radikalleri (ROO°), alkoksi radikalleri (RO°), tiyil radikalleri (RS°), sulfenil radikalleri (RSO°), tiyil peroksit radikalleri (RSO_2°) gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar (95). Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdaki kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta radikal olmayan yapıyı radikal tipe dönüştürebilirler (96, 93, 94).

2.5.1.1.1. Hidroksil Radikalleri (OH)

Biyolojik ve kimyasal sistemlerde üretilen hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$) canlılarda iki mekanizma ile oluşabilir. Birinci mekanizma iyonlaştırıcı radyasyonun etkisi ile sulu ortamda su moleküllerinin iyonlaşması gerçekleşir.



Uyarılmış su molekülü (H_2O^*) homolitik yıkım ile ve H_2O^+ ise bir su molekülü ile tepkimeye girerek hidroksil radikali oluştururlar. Bu tepkimeler çok kısa sürede gerçekleşir ve üretilen $\cdot\text{OH}$ radyasyonun canlılardaki toksik etkisinden sorumlu başlıca kimyasal türdür. İkinci mekanizma hidrojen peroksitin eksik indirgenmesi ile $\cdot\text{OH}$ yapımıdır. Bu vücutta bu radikalin en önemli kaynağıdır. H_2O_2 'nin iki elektron ile indirgenmesi ile su oluşurken, tek elektron ile indirgenmesi $\cdot\text{OH}$ yapımına neden olur. Bu tür indirgenme demir (Fe), bakır (Cu) gibi metal iyonları tarafından katalizlenir. Askorbik asit ve süperoksit gibi indirgeyici bileşiklerin de bulunduğu ortamda oksitlenen metal iyonu tekrar indirgendiğinden H_2O_2 'den $\cdot\text{OH}$ yapımı sürekli bir duruma gelir.



Haber-Weiss tepkimesi ya da fenton tepkimesi olarak adlandırılan bu tepkime ile $\cdot\text{OH}$ oluşması vücutta üretilen H_2O_2 derişimi ve serbest metal iyonunun varlığına bağlıdır. Süperoksit hem H_2O_2 'nin öncülü hem de metalleri indirgeyici bir tür olduğundan ve süperoksit proteinlere bağlı metallerin indirgenip serbest kalmasına da neden olabildiğinden, biyolojik koşullarda süperoksit oluşumunun arttığı ortamda $\cdot\text{OH}$ üretimi kaçınılmazdır. Fenton tepkimesini katalizleyen en aktif metal iyonları demir ve bakırdır. Biyolojik sistemlerin tanıdığı en reaktif tür olan $\cdot\text{OH}$, su dahil ortamda rastladığı her biyomolekülle tepkimeye girer. Hidroksil radikalının tepkimeleri başlıca:

- a) Elektron transfer tepkimeleri
- b) Hidrojen çıkarma tepkimeleri
- c) Katılma tepkimeleri

Bütün bu tepkimeler, $\cdot\text{OH}$ 'ın paylaşılmamış elektron içeren dış orbitaline elektron alma ilgisinden kaynaklanır. Katılma tepkimeleri, özellikle elektronca zengin moleküllerle (pürin ve primidin bazları, aromatik amino asitler gibi) gerçekleşir. Hidroksil radikalının organik

moleküllerden hidrojen atomu alarak suya indirgendiği tepkime, hidrojen çıkarma tepkimesi olarak bilinir. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur. Her tür biyolojik molekül 'OH'ın bir hedefi ise de özellikle elektronca zengin bileşikler tercihli hedeflerdir. Nükleik asitler, proteinler ve lipidlerde başlatılan radikalik tepkimelerde binlerce farklı ara ürünler oluşabilir.

- DNA ile tepkimesi sonucu baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilir. İleri derecedeki DNA hasarları tamir edilemediğinden hücre ölümüne neden olur.
- Proteinler üzerinde oluşan oksidasyonlar yapı değişimine neden olacağından proteinleri proteolitik yıkıma götürür.
- Hücre zarı su içermediğinden 'OH'ın hücre zarındaki başlıca hedefi yağ asididir. Zar lipidlerinin peroksidasyonu zarın yapısını bozar ve geçirgenliğini artırıp yine hücre ölümüne neden olabilir.

Metal iyonları 'OH yapımını katalizler. Bu etkileri nedeniyle, canlılardaki metal iyonları radikal hasarlarından birinci derecede sorumludurlar ve bu etkiye sahip olamadıkları yapıda (proteine bağlı) tutulmalıdır (89, 97-100). Dokular γ radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilmekte ve radyasyon oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır. H_2O_2 'nin UV ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir (99, 101, 102). Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle saldırarak hasar meydana getirebilmektedir. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (89, 99).

2.5.1.1.2. Süperoksit Radikalleri (O_2)

Canlılarda olduğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit zedeleyici özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup H_2O_2 'nin önemli bir kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Bazı biyolojik moleküller aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olmaktadırlar. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %1 -5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilerek, fagozom içine ve

buldukları ortama verilmektedir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır. Zar fosfolipidleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri sitoplazmaya göre daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidrojen peroksid radikalini oluşturabilmektedir. Bu radikal çok reaktif bir tür olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilmekte ve antioksidanları oksitleyebilmektedir (88). Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalinin tek başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün gibi görünmemektedir. Süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir (96, 103).

2.5.1.1.3. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hipoklorik asit radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri (ROT) arasında yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde önemli rol oynar (96).

2.5.1.1.4. Singlet O₂

Oksijenin enerjetik olarak uyarılan bu formunda reaktivite çok yüksektir. Aldığı enerjiyi çevreye dalga enerjisi şeklinde verip yeniden oksijene dönebilir. Başlıca şu mekanizmalarla vücutta oluşabilir.

-Pigmentlerin (örneğin flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı emmesiyle

-Hidroperoksitlerin metaller varlığındaki yıkım tepkimelerinde

-Kendiliğinden dismutasyon tepkimeleri sırasında

-Prostaglandin endoperoksit sentaz, sitokrom p450 tepkimeleri, myelo/kloro/laktoperoksidaz enzimlerinin etkileri sırasında

Oksijenin bu enerjetik reaksiyonu sonucunda iki tip singlet oksijen üretilir.

1) Sigma singlet oksijen: Enerjisi daha fazladır ve çok kısa ömürlüdür.

2) Delta singlet oksijen: Daha uzun ömürlüdür ve gözlenen kimyasal reaksiyonlardan esas sorumlu form olduğu kabul edilmektedir.

Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya içerdiği enerjiyi transfer eder, ya da kovalent tepkimelere girer. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Doymamış yağ asitleri ile de doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini

oluşturur ve $\cdot\text{OH}$ kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir (97). Oksijenin uyarılmış şekline ‘singlet oksijen’ denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir (88). Yapısında eşleşmemiş elektronu bulunmadığından serbest radikal değil ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlattıklarından serbest radikal sınıfına dahil edilmiştir. Bu radikaller oksijenle tekrar reaksiyona girerek yeni serbest radikaller üretirler (104).

2.5.1.1.5. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksitlerin enzimatik ve non-enzimatik dismutasyonu tepkimeleri sonucu oluşur. Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir. Hidrojen peroksidin oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin nedeni, demir, bakır gibi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikalinin öncülü olarak davranmasıdır. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturur. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilir. Oksitleyici özelliği nedeniyle, biyolojik sistemlerde oluşan H_2O_2 'nin derhal ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Bu görevi hücrelerdeki önemli antioksidan enzimler olan katalaz ve peroksidaz enzimleri yerine getirir. Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektrona sahip olmadığından aslında bir radikal değildir. Süperoksit anyonunun (O_2^-) hidrojenle yaptığı reaksiyona dismutasyon reaksiyonu adı verilir ve dismutasyon hızı pH 4.8’de en hızlıdır (94, 97, 105). Süperoksit radikalinin lipid çözünürlüğü sınırlı olduğu halde hidrojen peroksit lipid çözünürdür. Bu nedenle hidrojen peroksit kendisinin olduğu yerden uzakta olan fakat Fe^{2+} içeren membranlarda hasar oluşturabilir (99).

2.5.1.2. Reaktif Nitrojen Türleri (NO , NO_2 , NO^+) (RNT)

Nitrik oksit, çok önemli biyolojik fonksiyonları yerine getirmek üzere üretilen nitrojen merkezli bir radikaldir. Paylaşılmamış elektron aslında nitrojen atomuna ait ise de, bu elektronun hem nitrojen hem de oksijen atomu üzerinde delokalize olması nedeniyle tam

radikal özelliği taşımaz. Bunun sonucu, bilinen diğer radikallere göre reaktivitesi baskılandığından oldukça uzun ömürlüdür. Oksijen radikalleri çok sayıdaki enzimatik ve enzimatik olmayan yollar ile fiziksel/kimyasal mekanizmalarla oluşturulurlar. Oysa vücudumuzda NO sentezini sağlayan mekanizmalar son derece kısıtlıdır. Vücuda giren nitro bileşiklerinin metabolize edilmesi sırasında oluşan NO bir tarafa bırakılacak olursa, endojen NO oluşturan tek kaynak nitrik oksit sentaz (NOS) enzimidir. Bu enzimin nöronal, endotelial ve indüklenebilir olmak üzere 3 formu vardır. Radikal olarak reaktivitesi düşük olan NO, metal içeren merkezler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girer. Özellikle lipid radikaller ile tepkimeye girmesi NO'ye antioksidan bir etki de kazandırır. Fizyolojik değişimde üretilen NO esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata (NO_3^-) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, NO'yi ortamdaki temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. Aerobik ortamda NO stabil değildir. Derişiminin artması ile oksidasyonu hızlanır. Bu nedenle ortamdaki derişimi ile kendi ömrü arasında ters bir orantı vardır. Düşük konsantrasyonlarda iken, ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilen NO, bilinen en düşük molekül ağırlıklı, biyoaktif memeli hücre sekresyon ürünüdür (97, 106). Diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevleri gerçekleştirir (107). NO bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu yüzden radikal tanımına uymaktadır (108). Bu lipofilik serbest radikal damar endotel hücrelerinde nitrik oksid sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. Kolayca düz kasa geçerek guanilat siklaz (GC) enziminin “hem” demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. NO, Fe-S kümelerine afinite gösterdiği için bu grupları içeren akonitaz enzimine de bağlanır. Bu enzim hücre içi demir trafiğini kontrol eder. NO, akonitaz enzimine mRNA bağlanmasını artırır ve enzimin aktivitesini düşürür. OH radikali biyolojik olarak yıkıcı bir moleküldür.

Sonuç olarak NO, endotel hücre disfonksiyonu ve buna bağlı ateroskleroz, şizofreni, hipertansiyon, ikiüçlü bozukluk ve DM gibi bazı önemli hastalıklarda rol oynayabileceği düşünülmektedir.

2.5.1.3. Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller organizmada normal olarak oluştuğu gibi dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna neden olurlar. Bunların yanı sıra stres, radyasyon ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmırlar. Sitokrom P450, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, sitokrom b5, hemoglobin, lipooksijenaz, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, prostoglandin sentetaz, oksidatif stres yapan iskemi, intoksikasyon ve travma gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrenel serbest radikalleri oluştururlar (96, 104, 109). Serbest radikal oluşturan kaynaklar ekzojen ve endojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

2.5.1.3.1 Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikaller, ekzojen nedenlerle oluşabilir. Zehirli gazlar, radyasyon, sigara dumanı, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynaklarıdır (110).

2.5.1.3.2. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

1. Endoplazmik retikulum (111).
2. Redoks döngüsü (112).
3. Mitokondriyal elektron transport sistemi (111).
4. Araşidonik asit metabolizması (111).
5. Fagositoz (96, 113).
6. Otooksidasyon (114, 115).
7. Oksidan enzimlerin reaksiyonları (96, 116).

2.5.1.4. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

2.5.1.4.1. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur. Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G (IgG) ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozulur, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Prolin ve lizin reaktif oksijen türleri (ROT) üreten reaksiyonlara maruz kaldıklarında nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hemoglobinin gibi 'hem proteinleri' de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin süperoksit radikali (O_2^-) veya hidrojen peroksitle (H_2O_2) reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur (117). Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olurlar (118, 119).

2.5.1.4.2. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Serbest radikallerin lipitlere etkisine lipid peroksidasyonu denir (96, 120, 121). Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri (L^\bullet) ve lipid peroksit radikallerinin (LOO^\bullet) oluşması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna "nonenzimatik lipid peroksidasyonu" denir.

Lipid radikali ($L\cdot$) dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikallerinin ($L\cdot$) moleküler oksijenle (O_2) etkileşmesi sonucu lipid peroksit radikalleri ($LOO\cdot$) oluşur.

Lipid peroksit radikalleri ($LOO\cdot$), membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipidperoksitlerine ($LOOH$) dönüşürler ve böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid peroksitlerinin ($LOOH$) yıkılımı geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Plazma membranı ve subsellüler organel lipid peroksidasyonu serbest radikal kaynaklarının hepsiyle uyarılabilir ve geçiş metallerinin varlığında artar. Lokal olarak hidrojen peroksitten (H_2O_2) fenton reaksiyonu sonucu hidroksil radikali ($OH\cdot$) oluşması zincir reaksiyonunu başlatabilir. Lipid peroksitleri ($LOOH$) yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir. Malondialdehit (MDA) kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun özgül ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde malondialdehit (MDA) ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin belirleyicisi olarak kullanılır. Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar (113, 120, 122 -124).

2.5.1.4.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (118).

2.5.1.4.4. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar. Hidroksil radikali (OH[•]) deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit (H₂O₂) membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir (87, 88, 124, 125). Oksijen radikalleri DNA hasarına yol açabilmektedir. DNA halatlarının kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir. Nükleik asitler, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlıdır. Hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir (125). DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır (126, 127).

2.5.2. Antoksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta "antioksidan savunma sistemi" adı verilen birçok savunma mekanizmaları mevcuttur. Hücreler savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı koymaktadır. Savunma sistemleri serbest radikal tutucuları ve bazı enzimlerden oluşturmaktadır. Savunma sistemlerinde öncelikle enzim sistemleri etkili olmaktadır (128).

2.5.2.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.5.2.1.1. Glutasyon Peroksidaz (GSHPx)

Glutasyon peroksidaz, hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Enzim sistemi GSH-Px ve GSH-Rd glutasyon harcayarak H₂O₂'nin redüksiyonunu katalizler. Fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLGSH-Px) adı verilen bir enzim monomerik yapıdadır ve esas olarak membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger (129). GSHPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (96). GSHPx eritrositlerde oksidatif

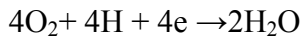
strese karşı en etkili antioksidandır. Eritrosit GSHPx aktivitesi yaşlılarda ve Down sendromlu hastalarda yüksek, prematürlerde düşük bulunmuştur (130).

2.5.2.1.2. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (EC 1.15.1.1, EC-SOD) süperoksit serbest radikalının (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. Mc Cord ve Fridovich tarafından 1968’de keşfedilmiştir. 3 tür SOD vardır. Birincisi mitokondride lokalize Mn-SOD, ikincisi sitozolde lokalize Cu-Zn SOD ve üçüncüsü de Cu içeren ve plazmadaki süperoksit radikallerini metabolize eden vasküler endotele bağlı Cu-SOD’dır (131 -134). Metalloprotein olan SOD bir süperoksit molekülünü O_2 molekülüne yükseltgeyip, diğer süperoksit molekülünü H_2O_2 ’e indirger. Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır (101, 135). Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD’nin ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (88).

2.5.2.1.3. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

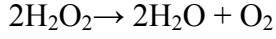
Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eden enzimdir.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar (96).

2.5.2.1.4. Katalaz

Katalaz peroksizomlarda bulunan bir enzimdir. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek oranlarda bulunmaktadır (101, 135). Özellikle H₂O₂ miktarının aşırı arttığı durumlarda devreye girerek büyük bir özgülükle bu molekülü suya çevirir.



2.5.2.1.5. Glutathion-S-Transferazlar (GST)

Glutathion S-transferazlar (GST), EC 2.5.1.18 kodlu ve her biri iki alt birimden oluşmuş bir enzim ailesidir. GST başta araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı selenyum-bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek bir antioksidan savunma mekanizması oluştururlar. Glutathion S-transferazlar (GST) katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Bunlar hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. GST'lar, karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından reaktif ara ürünlere dönüştürülen yabancı maddelerin daha az reaktif konjugatlara dönüşümünü katalizlerler. Serum GST konsantrasyon tayininin aminotransferazlardan (AST ve ALT) daha duyarlı bir hepatosellüler hasar indeksi sağladığı gösterilmiştir (124, 136).

2.5.2.1.6. Glutathion Redüktaz

Glutathion peroksidazın reaksiyonu esnasında oluşan okside glutathionu (GSSG) redükte glutathiona (GSH) dönüştürerek direkt değil de dolaylı olarak antioksidan etki gösteren bir enzimdir (137). Yükseltgenmiş glutathionu indirgenmiş hale çeviren 2 subünitten oluşmuştur. Her bir subünit 3 tane yapısal alan içerir: NADPH bağlayan alan, FAD bağlayan alan ve ara yüz alan olmak üzere. Okside glutathion bir subünitin FAD alanı ve diğer subünitin arayüz alanından oluşan bir bağlanma bölgesi vardır. Glutathionun indirgenme reaksiyonu sırasında sıklıkla elektronlar NADPH'dan FAD'ye transfer edilir. Daha sonra subünitlerdeki iki sistein arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek suretiyle okside glutathiona aktarılmış olur (131).

2.5.2.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.5.2.2.1. Vitamin C (Askorbik Asit)

Yıllardan beri yapılan pek çok araştırma, C vitamininin etkili bir anti-kanser ajanı olduğunu bulmuştur. Çalışmalar C vitamininin antioksidant özelliğinin kanseri yenmede birkaç yolla olduğunu savunmaktadır. Lipitlerin peroksidasyonunu önleyerek dejenerasyon ve yaşlanma olaylarında etkilidir. Yetişkin insanlarla yapılan bir çalışma bir yıl süreyle günlük 400 mg C vitamininin serumdaki lipit peroksitleri azalttığını göstermiştir. Vitamin C aynı zamanda DNA'ya verilebilecek serbest radikal hasarlarını da engellemektedir. Gaby ve Singh'in birkaç çalışması vitamin C'nin genetik değişiklikleri ve kromozom bozulmalarını engellediğini göstermektedir. Son olarak C vitamini işlemde geçmiş yiyeceklerde sıkça bulunan nitratlardan nitrozamin oluşumunu engeller. Oluşan bir nitrozamin karsinojen bir maddeye dönüşebilir. Ama yapılan çalışmalar idrardaki nitrozaminin C vitamini tarafından anlamlı bir biçimde engellendiğini ortaya koymuştur (138). Vitamin C (askorbik asit) organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici ajan olarak görev yapar. Kollajen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir (130). Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller Kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin antibakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir. C vitamini antioksidan etkileri yanında aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir; fakat bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki gösterir (122).

2.5.2.2.2. Karoten (Vitamin A ön maddesi)

β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önlerler (122, 136).

2.5.2.2.3. Vitamin E (α -Tokoferol)

Çoğunlukla hücre membranında bulunur ve eğer görevini yapmazsa serbest radikaller membrana, DNA'ya ve diğer hücre komponentlerini etkiler. E vitamini (alfa tokoferol) normal reproduksiyon, kas işlevleri ve pek çok diğer vücut fonksiyonu için gereklidir. Alfa tokoferol ve askorbik asitin (vitamin C) sinerjistik olarak çalışıp lipozomal membranlar ve LDL'nin oksidasyonunu önlediği bulunmuştur. Askorbik asit sulu radikalleri yakalayıp sinerjistik olarak tokoferolden, radikalle reaksiyona girdiğinde oluşan tokoferoksil radikalini tokoferole rejenere eder. Tokoferol ve askorbik asit arasındaki sinerjistik etki LDL oksidasyonunda gösterilmiştir. Ayrıca aşırı demir alımı E vitamini eksikliğine neden olur. Vitamin E faydalı bir antioksidan olduğu halde yan etkisi ve toksik özellikleri de vardır (138). Vitamin E (α -tokoferol) çok güçlü bir antioksidandır, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur (99). Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin α -tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır (112). Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipit yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (139, 140).

2.5.2.2.4. Melatonin

Melatonin en zararlı serbest radikal olan hidroksil serbest radikalini (OH^\bullet) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır, günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir. Melatonin hidroksil serbest radikali (OH^\bullet) ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyon radikaline dönüşür ki bunun da ortamdaki süperoksit radikalini (O_2^-) tutarak antioksidan aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Melatoninin antioksidan olarak diğer bir özelliği lipofilik olmasıdır, hücrenin hemen bütün organellerine ve hücre çekirdeğine ulaşabilir ve böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir. Serbest oksijen radikalleri oluşturmak suretiyle kansere sebep olan safrolün DNA üzerine hasar oluşturucu etkisinin, melatonin tarafından çok etkili şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir. Melatonin kanserin ilerleme ve gelişme safhalarını geciktirir. Yaşlanma ile birlikte melatonin üretimi de

azalır ki bunun da yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogeneğinde önemli rolü olabileceği kaydedilmiştir (99, 124).

2.5.2.2.5. Diğerleri

Seruloplazmin, albumin, ürik asit, bilirubin, sistein, transferin ve laktoferrin (99).

2.6. Psikiyatrik Bozukluklar ve Oksidatif Stres

Psikiyatrik bozukluklarda oksidatif stresin yeri ile ilgili içinde Türkiye'deki merkezlerin de bulunduğu birçok yerde çalışmalar yapılmıştır ve halen yapılmaktadır. Birçok psikiyatrik bozuklukların seyri ve tedavisi üzerinde oksidatif stresin rolü ile ilgili birçok araştırma mevcuttur. Bu araştırmalarda, ikiüçlü bozukluk, depresyon, panik bozukluk, şizofreni, otistik bozukluk ve erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluklarında oksidatif dengenin bozulduğu, bazı hastalıklarda iyileşme zamanında bile bu dengesizliğin sebat ettiği, bir kısım özgül belirtilerle ilişkili olduğu, bazılarında ise tedavi ile düzeldiğine dair sonuçlar tespit edilmiştir (141 -146). Buradaki bozuk işleyişin nasıl olabileceği ile ilgili değişik teoriler bulunmaktadır. Örneğin, oksidanlar hücre zarı ile ilişkili proteinlerle tepkimeye girerek doğal işleyişteki enzimler veya nörotransmitterlerin alımını engelleyerek hastalığa yatkınlaştırıcı bir etmen olabilirler. Çünkü oksidanlar merkezi sinir sisteminde zar patolojileriyle ilişkilidir ve nöropsikiyatrik bozukluklarda önemli rol oynayabilirler (147). Özgül oksidanların bir kısmı metabolizmadaki başka bileşenlerin “istenmeyen” artışlarına neden olabilir ve bu durum psikiyatrik bozukluklarda özgül belirtilere neden olabilir. Örneğin, psikotik özelliklerden sanrısı olan mani hastalarında artmış nitrik oksit düzeyi, glutamat yolağı üzerinden böyle bir etkiye yol açmış olabilir (142).

Sonuç olarak psikiyatrik bozukluklarda bozulmuş bir oksidatif denge söz konusudur. Bazı hastalıklarda tedaviye klinik yanıtla birlikte bu dengesizlik düzelebilirken, orta veya ağır psikiyatrik bozukluklarda oksidatif dengesizlik sebat edebilmektedir. Oksidatif dengesizlikle ilgili veriler halen psikiyatrik tabloların tamamını açıklamaktan uzaktır ancak alternatif tedavilerin bulunması, tedavi yanıtının biyolojik işaretçilerle daha özgül olarak izlenmesi, özgül belirtilerin serum örnekleriyle taranması gibi konulara ışık tutmaktadır. Bu çalışmanın amacı şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmanın özellikleri ve hastalık üzerine etkilerini

incelemek, oksidatif parametrelerin olası tanısal yordayıcılıklarını test etmektir. Bu amaçla örneklem grubunda total oksidan seviyesi, total antioksidan seviyesi ve oksidatif stres indeks parametrelerinin ölçülüp incelenmesi hedeflenmiştir.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı psikoz polikliniğinde DSM-IV –TR kriterlerine göre şizofreni tanısı konulmuş olup 01.01.2007 - 31.06.2008 tarihleri arasında düzenli takipleri yapılan dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan 76 hasta grubunda (58 Erkek, 18 Kadın) ve 76 kontrol grubunda (60 Erkek, 16 Kadın) total oksidan ve antioksidan ve oksidatif stres düzeylerinin belirlenmesini amaçlayan kesitsel bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Dâhil Etme ve Dışlama Ölçütleri

Araştırmanın dâhil etme ölçütleri; DSM IV-TR'ye göre şizofreni tanısı konulmuş olan hastalar ve herhangi bir psikiyatrik hastalığı veya öyküsü olmayan kontrol grubundan oluşmakta idi.

Araştırmanın dışlama ölçütleri;18 yaşında küçük olanlar, şizofreni dışı psikiyatrik ya da tıbbi eş hastalığı olanlar, gebelik, antioksidan ajan kullanımı (vitamin E, vitamin C), ksantin oksidaz inhibitörü kullanımı (allopurinol, folik asit), ağır derecede nörolojik hastalıkları olanlar (epilepsi, serebrovasküler olay, Parkinson hastalığı vb.), ağır derecede zeka geriliği olanlar, ağır kafa travması öyküsü olanlar ve ileri derecede şişman olanlar, hipertansiyon, diabet ya da diğer endokrinopatiler gibi ağır tıbbi rahatsızlığı olanlar ve alkol, madde bağımlılığı olan ya da hikâyesi olanlardı. Tüm hastalar, hastaya eşlik eden yakını, ve hasta yakını olmayan diğer tüm katılımcılar çalışmaya dahil edilmeden önce, çalışma hakkında detaylı bir şekilde çalışmayı yürüten psikiyatri asistan doktoru tarafından bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

3.3. Araştırmanın Yürütülmesi

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikotik Bozukluklar polikliniginde 01.01.2007–31.06.2008 tarihleri arasında düzenli takipleri yapılan hastalardan, araştırmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan 76 şizofreni hastası (58 Erkek,18 Kadın) ve 76 sağlıklı ve gönüllü kontrol grubu (60 Erkek,16 Kadın) çalışmaya alınmıştır. Şizofreni hastalarından 6 tanesi çalışmaya katılmayı kabul etmesine rağmen kan verme anında kan vermek istemediklerini belirtmişlerdir. Bu hastalardan kan alınmadı. Hastalar için sosyodemografik veriler, şizofreni tipi, ailede şizofreni öyküsü, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastane yatışı var mı, varsa yatış sayısı, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, vucut kitle indeksi, PANNS (pozitif ve negatif sendrom ölçeği) ölçeği uygulandı. TAS(toplam antioksidan seviye, TOS(toplam oksidan seviye), OSİ(oksidatif stres indeksi) değerleri içim uygun şartlarda serum örnekleri alındı. Kontrol grubu sağlıklı ve gönüllü 76 kişi ve hastane çalışanlarından oluşturuldu ve gönüllülerin de yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri kaydedildi. Çalışma için Harran üniv. Tıp Fakültesinden etik kurul onayı alındı(03.07.2008 tarihli 05 no'lu oturum ve 05 sayılı karar). Çalışmaya katılan kişilerin kendisi veya yakınlarından yazılı bilgilendirilmiş onay alındı. Hasta ve sağlıklı ve gönüllü kontrol grubu kan örnekleri antekubital venden alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktarılarak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm de beş dakika santifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar TAS ve TOS çalışılmak üzere -80°C 'de saklandı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarlarında serumlarda TAS ile TOS ölçülüp OSİ hesaplandı.

3.4. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.4.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

Total antioksidan kapasite Erel yöntemi ile ölçüldü (148). Bu ölçüm yönteminde 2,2'-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm yönteminin prensibi hidrojen peroksit varlığında

ABTS molekülünün ABTS + molekülüne okside olmasına dayanmaktadır. 30 mmol/L asetat tamponu ve pH: 3.6'da koyu yeşil renkte olan radikalın, asetat tamponu 0.4 mol/L, pH: 5.8 olduğunda rengi açılmaktadır. Renk değişimi ile örnek içindeki antioksidan miktarı arasında ters ilişki bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmektedir. Birimi Trolox equivalent/L (148).

3.4.1.1. Reaktiflerin Hazırlanması:

Reaktif 1

32.8 gr CH₃COONa'nın 1000 ml distile su içinde eritilmesi ile 0.4 mol/L asetat tampon solüsyonu (pH: 5.8 olacak şekilde) oluşturuldu. 22.8 ml asetik asit, 1000 ml su ile seyreltilerek, 0.4 mol/L konsantrasyona getirildi. 940 ml sodyum asetat solüsyonu ile 60 ml asetik asit solüsyonu karıştırıldı.

Reaktif 2

2.46 gr CH₃COONa, 1000 ml distile suda eritilerek 30 mmol/L asetat tampon solüsyonu (pH: 3.6) hazırlandı. 1.705 ml Asetik asit 1000 ml distile su ile seyreltilerek, 30 mmol/L konsantrasyonda karışım elde edildi. 75 ml sodyum asetat solüsyonu, 925 ml asetik asit solüsyonu ile karıştırıldı. pH:3.6 olacak şekilde ayarlandı. Sonra 278 µl H₂O₂ solüsyonu, 1000 ml tampon solüsyonu ile seyreltilerek 2 mmol/L konsantrasyona getirildi. Daha sonra 0.549 gr ABTS radikali, 100 ml hazırlanan solüsyonda eritilerek 10 mmol/L konsantrasyona getirildi. Bir saat oda ısısında bekletildi ve karakteristik ABTS renginin oluşması sağlandı. Spektrofotometrik ayarlardan sonra Aeroset otomatik analizatöre (Abott Aeroset® C8000™ cihazına) uygulandı.

3.4.2 Total Oksidan Seviye (TOS)'nin Ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemle ölçüm yapıldı.

3.4.2.1. Reaktiflerin Hazırlanması

Reaktif 1

140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2

Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlandı. Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Birim (µmol H₂O₂ Eqv./L).

3.4.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)'nin Hesaplanması

TOS/TAS şeklinde bölünerek OSİ hesaplandı. Birim AU.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Veri girişi ve analizler için Windows SPSS 11.5 istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. P<0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi. Bağımlı değişken olarak kullanılan oksidatif metabolizma değerlerinin normal dağılıma uygun olması ve her bir gruptaki kişi sayısının 76 olması nedeniyle parametrik analiz yöntemleri kullanılmıştır. İki bağımsız grupta ortalamalar arasındaki farkı karşılaştırmada t testi, 3 ve daha fazla sayıdaki grubun ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi ve gruplanmış değişkenler arasındaki farkı karşılaştırmada ki-kare yöntemi kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen ya da sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi saptamada pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1.Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri

Hastaların hepsi şizofreni tanısını DSM-IV-TR kriterlerine göre karşılamaktaydı. Şizofreni hastaları ve sağlıklı ve gönüllü kontrol grubun cinsiyete göre dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir. Tablo da görüldüğü gibi, toplam 152 kişinin 76’sı hasta, 76’sı ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Grup içindeki cinsiyet dağılımı incelendiğinde erkekler daha fazladır. Bunun nedeni, polikliniğe başvuran hastaların çoğunluğunun erkek oluşudur.

Tablo 3: Hasta ve Kontrol Grubun Cinsiyete Göre Dağılımı

| Cinsiyet | Hasta | | Kontrol | | Toplam | |
|----------|-------|--------|---------|--------|--------|---------|
| | Sayı | (%) | Sayı | (%) | Sayı | (%) |
| Erkek | 58 | (76.3) | 60 | (78.9) | 118 | (77.6) |
| Kadın | 18 | (23.7) | 16 | (21.1) | 34 | (22.4) |
| Toplam | 76 | (50.0) | 76 | (50.0) | 152 | (100.0) |

$X^2 = 0.152$ $p = 0.423$

Tablo 4’de izlendiği gibi çalışma gruplarına katılanların yaş ortalaması anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalaması ve Standart Sapması

| | Sayı | Ortalama | Sd |
|---------|------|----------|------|
| Hasta | 76 | 33.4 | 11.6 |
| Kontrol | 76 | 33.7 | 10.3 |

$t = -.162$; $p = 0.871$

Hastalığın başlangıç yaşı incelendiğinde, ortalama başlangıç yaşının 22.3 (± 7.6) olduğu ve hastaların bildirimlerine göre 18-55 yaşları arasında değiştiği saptanmıştır. Ortalama hastalık süresi ise 12.7'dir (± 10.6). Hastaların %38.2'sinin yatış öyküsü bulunmamakta, diğerleri ise 1-30 arasında yatış bildirilmiştir. Şizofren olguların % 40.2'de aile öyküsü bulunmaktadır.

Tablo 5'de izlendiği gibi Hasta ve Kontrol gruplarında TAS, TOS ve OSİ değerleri anlamlı farklılık göstermektedir. ($p < 0.05$) Hasta grubunda TAS düşük, TOS yüksek, OSİ değerleri yüksek bulunmuştur.

Tablo 5: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin karşılaştırılması

| | Hasta | | Kontrol | | t; p |
|-----|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------------|
| | <i>Ortalama</i> | <i>Standart sapma</i> | <i>Ortalama</i> | <i>Standart sapma</i> | |
| TAS | .71 | .14 | .90 | .171 | t=-9.263 p=0.001 |
| TOS | 11.0 | 8.1 | 7.5 | 4.9 | t=3.083 p=0.002 |
| OSİ | 1.6 | 1.2 | .80 | .60 | t=5.073 p=0.001 |

Tablo 6'da izlendiği gibi Hasta ve kontrol grubunun sigara kullanma durumu anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Olguların % 64.5'i, kontrol grubunun ise % 69.7'si sigara kullanmaktadır.

Şizofreni tiplerine göre sigara kullanımı incelendiğinde; paranoid tipte %75.6, dezorganize tipte % 42.9, farklılaşmamış tipte % 50, rezidüel tipte ise %52.9 olduğu ve sigara kullanımı ile şizofreni tipleri arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.

($X^2=3.466$; $p=0.06$)

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grubunun Sigara Kullanma Durumu

| Sigara | Hasta | | Kontrol | | Toplam | |
|-------------|-------|---------|---------|---------|--------|---------|
| | Sayı | (%) | Sayı | (%) | Sayı | (%) |
| Kullanmıyor | 27 | (35.5) | 23 | (30.3) | 50 | (32.9) |
| Kullanıyor | 49 | (64.5) | 53 | (69.7) | 102 | (67.1) |
| Toplam | 76 | (100.0) | 76 | (100.0) | 152 | (100.0) |

$X^2 = 0.477$ $p = 0.302$

Tablo 7’de izlendiği üzere şizofren olgularında hem sigara kullanan, hemde sigara kullanmayan grupta oksidatif stres indeksi ortalaması; kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p < 0.05$), diğer parametre ortalamaları sigara kullanma durumuna göre farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 7: Olgu ve Kontrol Gruplarında Sigara Kullanma Durumuna Göre Oksidatif Metabolizma Değerleri

| | Hasta | | Kontrol | |
|-----|--------------------|------------------|--------------------|-----------------|
| | Sigara Kullanmayan | Sigara Kullanan | Sigara Kullanmayan | Sigara Kullanan |
| | Ort. (sd) | Ort. (sd) | Ort. (sd) | Ort. (sd) |
| TAS | .68 (.15) | .72 (.12) | .90 (.17) | .96 (.17) |
| TOS | 13.4 (10.4) | 9.5 (6.5) | 8.0 (5.2) | 7.2 (4.8) |
| OSİ | 2.0 (1.5) | 1.3 (.85) | .98 (.81) | .76 (.46) |

Tablo 8 incelendiğinde şizofreni tipleri ile oksidatif parametreler arasında anlamlı farklılık oluşturacak ilişki göstermemiştir ($p > 0.05$). Bizim çalışmamızda şizofreni alt tiplerinin dağılımı; Paranoid (n=45), Dezorganize(n=7), Farklılaşmamış (n=6), Katatonik (n=1), Rezidüel(n=17) şeklindeydi. Katatonik hasta 1 tane olduğu için hesaplamaya katmamamıza karar verdik.

Tablo 8: Şizofreni tiplerine göre oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi

| | Paranoid (n=45) | | Dezorganize (n=7) | | Farklaşmamış (n=6) | | Rezidüel (n=17) | |
|-----|--------------------|-----|----------------------|-----|-----------------------|-----|--------------------|------|
| | Ortalama | Sd | Ortalama | Sd | Ortalama | Sd | Ortalama | Sd |
| TAS | .72 | .13 | .65 | .23 | .80 | .11 | .67 | .11 |
| TOS | 10.7 | 7.3 | 9.6 | 9.3 | 9.7 | 7.3 | 12.7 | 10.1 |
| OSİ | 1.5 | 1.0 | 1.6 | 1.4 | 1.3 | 1.0 | 1.9 | 1.4 |

Tablo 9 incelendiğinde, oksidatif stres parametreleri ile sigara sayısı, vücut kitle indeksi(BMI), hastalığın başlama yaşı ve hastalığın süresi arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p>0.05$), pozitif negatif Sendrom ölçeği (PANNS) ile TOS, OSİ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). PANNS puanı yükseldikçe TOS, OSİ değerleri yükselmektedir. ($p<0.05$). TAS ile PANNS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 9: Biyokimyasal değerlerle hastalığın başlama yaşı, süresi, vücut kitle indeksi ve içilen sigara sayısı arasındaki ilişkiler

| | Panns | | Sigara sayısı | | BMI | | Hastalığın başlama yaşı | | Hastalığın süresi | |
|-----|-------|-------------|---------------|------|-----|------|-------------------------|------|-------------------|------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| TAS | -.55 | 0.65 | -.17 | 0.26 | .17 | 0.17 | .11 | 0.36 | .16 | 0.18 |
| TOS | .30 | 0.01 | -.001 | 0.99 | .18 | 0.12 | -.09 | 0.43 | -.04 | 0.74 |
| OSİ | .29 | 0.01 | .057 | 0.71 | .16 | 0.18 | -.1 | 0.42 | -.12 | 0.33 |

5. TARTIŞMA

Genel olarak vücutta, özel olarak da santral sinir sisteminde reaktif oksijen türlerinin (ROT) miktarının direkt veya dolaylı olarak artması ve/veya antioksidan sistemin zayıflaması, ROT'un etkilemesi muhtemel olan bütün hücrel ve hücreler arası sıvıdaki yapıları etkilemesi anlamını taşır. SSS'i fizyolojik, biyokimyasal, anatomik ve diğer birçok sebeple ROT hasarına vücudun diğer dokularından daha yatkındır. Bu yüzden şizofrenide oksidatif stres hipotezi, son yıllarda üzerinde en çok çalışılan önemli bir konu haline gelmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda serbest radikalleri metabolize edici enzimlerin plazma, eritrosit, beyin-omurilik sıvısı, beyin dokusu gibi biyolojik örneklerde aktiviteleri ölçülerek şizofrenideki antioksidan durum hakkında fikir sahibi olunmaya çalışılmıştır. Bunlara ek olarak şizofreni hastalarının eritrositlerinde ve postmortem beyin homojenatlarında hücre membranlarına ait fosfolipidler ve çoklu doymamış yağ asit miktarının azaldığı tespit edilerek lipid peroksidasyonu artışı ile bu azalma arasında bire-bir ilişki kurulmuştur. Böylece şizofrenide oksidatif strese ikincil olarak "hücre membran anormallikleri" hipotezi ortaya atılmıştır (137)

Şizofreni hastalarında oksidatif stres parametrelerinin araştırıldığı bu çalışmada, 76 şizofreni hastası ve hastaların yakınlarından ya da benzer sosyo-demografik özellikteki kişiler arasından seçilmiş 76 sağlıklı kontrol olmak üzere 152 kişi değerlendirilmiştir. Dolayısıyla, hasta ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı farklılık göstermemiştir. Ancak, grup içinde cinsiyet dağılımı incelendiğinde, erkek hastaların daha fazla olduğu görülmektedir. Oysa literatürde Şizofreni kadın ve erkekte eşit oranda görülür (149). Bizim çalışmamızda bunun sebebi psikoz polikliniğimizde takip edilen hastaların daha çok erkek hasta popülasyonundan oluşmasıydı.

Hasta ve kontrol grupları arasında sigara içme durumu karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızın aksine, Corvin

ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada iki uçlu bozukluğu olan hastalarda özellikle psikotik özellik gösterenlerde sigara içme oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir (150). Şizofreni tiplerine göre sigara kullanımı incelendiğinde; paranoid tipte %75.6, dezorganize tipte % 42.9, farklılaşmamış tipte % 50, rezidüel tipte ise %52.9 olduğu ve sigara kullanımı ile şizofreni tipleri arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızın en önemli bulgularından birincisi, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek Toplam oksidan seviyesinin (TOS) saptanmış olmasıdır. Psikiyatrik hastalıklarda oksidanların arttığına dair pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir bölümü Türkiye’de yapılmış çalışmalardır. Şizoaffektif bozuklukta (152), psikotik özellikli mani ve psikotik özellikli olmayan maninin karşılaştırıldığı ikiuçlu bozuklukta (4,153), ve erişkin tip dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda (3) oksidatif metabolizmanın aynı metodla çalışıldığı bu dört farklı çalışmada da hasta TOS ortalamaları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da yukarıda adı geçen çalışmalarla uyumlu olarak hasta grupta TOS değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Şizofreni hastalarında, erişkin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda ve otistik bozukluk hastalarında yapılmış başka çalışmalarda da NO, NO metaboliti olan nitrit ve adrenomedüllin, MDA gibi oksidanların düzeyleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (145, 154, 156 -162). Buna karşın Virit ve arkadaşları, şizofreni hastalarında aynı metodu kullanarak yapmış olduğu çalışmada ise hasta ve kontrol grupları arasında TOS ortalamaları açısından anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir (173). Diğer psikiyatrik bozukluklarda da oksidanlarla ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Savaş HA ve arkadaşlarının yaptığı manik dönemdeki bipolar-I hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek NO seviyeleri saptanmıştır (163). Yine bipolar-I manik dönem hastaları üzerinde yapılmış bir başka çalışmada da yüksek NO seviyeleri saptanmıştır (164). İkiuçlu bozukluk(İB) hastalığının üç ayrı dönemi üzerinde yapılmış olan bir çalışmada ise İB I’in ötimik, manik ve depresif dönemlerinde bir oksidan olan NO artmış bulunmuştur (165-167). Ayrıca Bipolar depresyon, major depresif bozukluk ve panik bozukluk hastaları üzerinde yapılmış çalışmalarda NO’nun artışının tedavi ile de normaleştiği saptanmıştır (167-169). Bununla birlikte Taş ve arkadaşlarının (170) yıkıcı davranış bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde yaptıkları çalışmada NO’nun düşük olduğunu bulmuşlardır. Major depresyonlu hastalarda yapılan çalışmalardan birinde oksidan seviyenin

göstergesi olan toplam peroksit düzeyi düşük bulunmuşken diğer bir çalışmada ise NO ve MDA düzeyi yüksek bulunmuştur (171, 172).

Psikiyatrik bozukluklar ile oksidan artışı arasındaki neden-sonuç ilişkisi halen tam olarak açıklanamamıştır. Bir başka ifade ile artmış oksidanların mı psikiyatrik hastalıklara yol açtığı yoksa psikiyatrik hastalıkların mı oksidan artışına neden olduğu net olarak bilinmemektedir. Ancak, eldeki veriler oksidanların psikiyatrik hastalıklara yol açabileceği yönündedir. Yapılan çalışmalar oksidan seviyelerindeki artışın hücre içi yapıtaşları ve işlevsel moleküllerin hasarına neden olabileceğini göstermektedir (174). Bunların üzerinde en fazla vurgu yapılan DNA hasarıdır. Oksidatif stresin psikiyatrik bozukluklarda DNA hasarıyla ilişkili bulunduğu dair bazı çalışmalar vardır (175). Şizofreni ile artmış oksidanlar DNA hasarına yol açarak bozukluğa zemin hazırlayabilir ancak şizofrenide DNA hasarı ile oksidatif stres arasındaki ilişki henüz gösterilememiştir.

Çalışmanın ikinci bulgusu Şizofreni hastalarında sağlıklı ve kontrol gruplarına göre azalmış antioksidan düzeyleridir. Oksidatif stresin gösterildiği psikiyatrik bozukluklarda gözlenen özgül antioksidan etkinliği artışları, oksidatif stresi kompanse etme yönünde reaktif artışlar olarak yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında TAS değerlerinin kontrol grubuna göre hastalarda anlamlılık oluşturacak düzeyde düşük olduğunu bulduk. Çalışmamızda oksidanların artmış olmasından ve buna karşın antioksidanlarda reaktif artışının beklendiği bir durumda, düşmenin olması bu hastaların oksidatif stres altında olduklarını ve oksidatif ürünlere karşı savunma sistemlerinde bir eksikliğin olduğunu veya antioksidan düşüşüne neden olan başka bir faktörün ortamda varlığını düşündürmektedir. Yakın zamanda aynı metodu kullanarak yapılmış iki çalışmada şizofren hastalarda sağlıklı kontrollere göre bizim çalışmamızla uyumlu olarak düşük plazma TAS değerleri bulunmuştur.(virit ve ark.-2009 (173), Üstündağ ve ark.(176)). Yine benzer metodoloji ile yapılmış Şizoaffektif bozuklukta (152), psikotik özellikli mani ve psikotik özellikli olmayan maninin karşılaştırıldığı ikiüçlü bozuklukta (4,153), ve erişkin tip dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda (3) oksidatif metabolizmanın aynı metodla çalışıldığı bu dört farklı çalışmada da hasta TAS ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca Yao ve arkadaşları (177) Şizofrenide Total antioksidan cevabın yetersiz olduğunu bildirmişler. Reddy ve arkadaşları (178) İlk epizod şizofreni hastalarında yaptığı bir çalışmada major plazma antioksidanı albumin, ürik asid ve bilirubinin belirgin olarak şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. İki uçlu bozuklukta(İB)

yapılmış bir çalışmada artmış antioksidan (TAS) düzeyleri bulunmuştur. Kuloğlu ve arkadaşlarının (179) İB ve şizofreni hastaları üzerinde yapmış olduğu başka bir çalışmada SOD'un her iki hasta grubunda yüksek olduğu görülmüştür. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan iki çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiş TAS'ın arttığı ve SOD'un azaldığı görülmüştür (3,160). Bir antioksidan olan süperoksit dismutaz (SOD)'un şizofrenide, iki uçlu bozuklukta, panik bozuklukta ve obsesif kompulsif bozuklukta artmış aktivitesini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (179-181). Virit ve arkadaşlarının (173) yapmış olduğu çalışmada Antioksidan savunma durumunu oksidatif stresle başa çıkmak için değişkenlik gösterdiğini ifade etmektedirler. Şizofreni hastalarında catalaz(CAT) aktivitesi artmış(182,183), değişmemiş (184) ve azalmış (185,186) süperoksit dismutaz(SOD) aktivitesi; artmış(183), değişmemiş (186,187) ve azalmış (185) glutatyon peroksidaz(GSH-PX) aktivitesi ve azalmış (185) ve artmış (184) bildirilmiştir. Şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve duygudurum bozukluğu hastalarında yapılan bir çalışmada, şizofreni ve şizofrenik belirtilerin baskın olduğu şizoaffektif olgularda MDA düzeyi diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada E vitamini, şizofren hastalarında düşük, diğerlerinde normal bulunurken, C vitamininin şizofrenlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (203).

Nitekim oksidatif stresin gösterildiği diğer psikiyatrik bozukluklarda da gözlenen özgül antioksidan etkinlik artışları, oksidatif stresi kompanse etme yönünde reaktif artışlar olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızda ki şizofreni hastalarında kontrollere göre TAS düşük olması oksidan artışına metabolizmanın yeterli reaktif cevabı veremediği ve cevap verme sistemlerinde bir bozukluğun olduğu şeklinde yorumlanabilir veya TAS'ı düşüren başka bir faktörün ortamda varlığını düşündürmektedir. Ben Othmen ve arkadaşları (185) şizofreni hastalarındaki CAT, SOD ve GSH-Px aktivitelerinin kardeşlerinde ve sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bulmuş ve şizofreni hastalarındaki antioksidan yetersizliğinin kişisel durumdan kaynaklandığını özellikle belirtmiş. Ayrıca postmortem şizofreni hastaların beyinlerinde kaudat bölgesinde ve prefrontal kortekse azalmış antioksidan düzeyleri bulunmuş (188, 189). Buckman ve arkadaşları (190) kronik şizofreni hastalarının kanında glutatyon peroksidaz aktivitesi açısından kontrol grubuna göre fark bulamamışlardır.

Bazı klinik çalışmalar antioksidan enzim aktivitelerinin şizofreni hastalarınca alınan kimi antipsikotiklerle ilişkili olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızdaki hasta grubunun tamamı antipsikotik kullanmaktaydı. Çalışmamızda hasta TAS değerlerinin kontrol grubuna

göre düşüklüğü kullanılmakta olan antipsikotiklere bağlı olabilir. Zhang ve arkadaşları (191) Şizofren hastalarda Risperidon tedavisinin kan SOD düzeylerini belirgin azalttığını göstermiş. Başka bir çalışmada atipik ve tipik antipsikotik kullanan hastaları karşılaştıran bir çalışmada şizofren hastalarda kontrol grubuna göre GSHPx ve SOD düzeyinde azalma, MDA düzeyinde artma, farklı bir çalışmada ise serum MDA ve SOD düzeylerinde artma, askorbik asit düzeyinde azalma saptanmıştır (190,192). Haloperidol gibi tipik antipsikotiklerin farelerde lipid peroksidasyonunu arttırdığını ve antioksidan enzimleri azalttığı izlenmiş fakat aynı değişiklikler risperidion, ziprasidon, klozapin ve olanzapin gibi atipiklerle izlenmemiş. Ek olarak lipid peroksidasyonu ürünü hidroksi alkalenler risperidion, ziprasidon ve kolzapinle azalmış (193,194). Atipik antipsikotikler aynı zamanda bazı çalışmalarda antioksidan enzim aktivitesinde artışla ilişkili olarak izlenmiş (195,196). Diğer taraftan bazı çalışmalar tipik ve atipik antipsikotiklerle uzun dönem tedavinin antioksidan enzimler ve lipid peroksidasyonu üzerine benzer sonuçlara neden olduğunu ve total antioksidan kapasitede belirgin bir değişiklik yapmadığını belirtmiştir (183,197–199). Qing ve arkadaşları Atipik antipsikotiklerin yavaşça çinko/bakır SOD mRNA ekspresyonunun upregüle ettiğini, haloperidolün kuvvetlice bakır/çinko SOD mRNA ekspresyonunu arttırdığını bildirmiş. Bu bulgular oksidatif dengenin uzun dönemde oksidanlar lehine kaydığına işaret edebilir.

Çalışmamızın üçüncü bulgusu şizofren olgularda artmış OSİ'dir. OSI, TOS'un TAS'a bölünmesiyle elde edilen bir indekstir ve oksidatif stresle ilgili genel bir değerlendirme ölçütü olarak kullanılmaktadır (201). OSI ile oksidatif metabolizmanın antioksidan-oksidan her iki yönünü de değerlendirebilir, antioksidanların oksidanları karşılama durumlarını görebiliriz. Kontrollere göre artmış OSİ değerleri, dengeleyici antioksidan sistemin yeterli yanıt oluşturamadığını ve sistemin oksidanlar yönünde bozulduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda dengeleyici TAS değerlerinin artmasının beklendiği durumda artışın olmayıp azalmanın olması antioksidan sisteminde bir defektin olduğunu düşündürmekte ve metabolizma dengesini sağlayamamaktadır. Şizofrenide açık bir oksidatif stres söz konusudur ve iç düzenleyici mekanizmalar oksidatif stresi düzenlemede yetersiz kalmaktadır. Virit ve ark'larının (173) Şizofren hastalarda TOS, TAS ve OSİ değerlerinin çalışıldığı bir çalışmada OSİ artmış olarak ölçülmüştür. Nitekim Yanık ve arkadaşları (202) major depresyonda benzer biyokimyasal desenli bir çalışmada antioksidan ve oksidanları azalmış bulurken, OSİ'nin hastalarda arttığını göstermişlerdir. Yakın zamanda yayınlanmış iki çalışmada da İB'da oksidatif stresin arttığı görülmüştür (203,204). Bu çalışmamızda OSİ ile ilgili elde

ettiğimiz sonuç, şizofreni hastalarında daha önceki oksidatif stres çalışmalarıyla örtüşmektedir. Şizofreni hastalarında hem sigara kullanan, hemde sigara kullanmayan grupta oksidatif stres indeksi(OSİ) ortalaması; kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, bu da şizofreni hastalarında oksidatif stresin sigaradan bağımsız olarak yüksek olduğunu göstermektedir. Diğer parametre (TAS ve TOS) ortalamaları sigara kullanma durumuna göre anlamlı farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızın dördüncü bulgusu ise; Pozitif ve negatif Sendrom ölçeği (PANNS) ile TOS, OSİ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. PANNS puanı yükseldikçe TOS, OSİ değerleri yükselmektedir. Bu da hastalık şiddetinin arttığı durumlarda oksidanların arttığını ve oksidatif stresin arttığını göstermektedir. TAS ile PANNS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Virit ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastalık semptomları ve oksidatif parametreler karşılaştırılmış ve bazı farklar bulunmuşlardır. TOS ve PANSS total ve alt ölçek skorları arasında belirgin korelasyon yokmuş. Farklı olarak TAS ve PANSS total ve alt ölçek skorları arasında zayıftan ortaya kadar belirgin negatif korelasyon izlenmiş. Fakat TAS ve PANNS negatif altölçek skorları arasında belirgin korelasyon izlenmemiş. Aynı çalışmada CGI-S skorları TOS ve TAS değerleri arasında zayıftan ortaya kadar gelirgin negatif korelasyon izlenmiş (173). Başka bir çalışmada Üstündağ ve arkadaşları (176) bizim kullandığımız skalalardan farklı olarak Negatif Sendrom Skala skorlarıyla Plazma TAS'ın belirgin ve negatif olarak korele olduğunu göstermişlerdir. Buna ek olarak Yao ve arkadaşları (197) ilaç kullanmayan grupta plazma TAS belirgin ve ters olarak semptom şiddeti ile korele olduğunu izlemiş. Ayrıca haloperidol tedavisi alan ve almayan dönemler arasında fark izlememiş.

Çalışmamızın beşinci bulgusu ise şizofreni tipleri ile oksidatif parametreler arasında anlamlı farklılık oluşturacak ilişki göstermemiş olmasıdır. Virit ve arkadaşlarının (173) çalışmasında hastaların büyük bölümü paranoid şizofreni, paranoid ve nonparanoid hastalar arasında oksidatif parametreler açısından bizim çalışmamızdaki gibi fark bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda ise şizofreni alt tiplerinde oksidatif parametrelerde farklılık bulunmuştur. Üstündağ ve arkadaşları (176) tüm şizofreni alt tipli hastalarda kontrol grubuna göre düşük TAS değerleri bulmuş olsa da, paranoid şizofrenlerde diğer şizofreni alttipleriyle karşılaştırıldığında TAS değerleri daha yüksek bulunmuş. Herken ve arkadaşları (184) bazı antioksidan enzim aktivitelerinin şizofreni alttipleri arasında fark gösterdiğini belirtmiş. Rezidüel tip paranoid tiplerle karşılaştırıldığında daha yüksek SOD aktivitesi izlenmiş. CAT

aktivitesi dezorganize grupta paranoid ve rezidel tiplere göre belirgin artmış izlenmiş. GSH-PX aktivitesi paranoid şizofreni haricindeki tüm çalışma hastalarında artmış olarak izlenmiş.

Çalışmamızın altıncı bulgusu ise; Oksidatif stres parametreleri ile sigara sayısı, vucut kitle indeksi(BMI), hastalığın başlama yaşı ve hastalığın süresi arasında anlamlı ilişki bulunmamasıdır. Reddy ve arkadaşları (178) düşük antioksidan düzeylerinin bizim çalışmamızda görüldüğü gibi sigara içiminden bağımsız olduğunu söylemiştir.

Kullanılan ilaç ile oksidatif parametreleri karşılaştırmamak çalışmamızın kısıtlayıcı özelliğidir.

Çalışmamız şizofreni hastalarında oksidatif metabolizmayı toplam oksidan seviye, toplam antioksidan seviye ve oksidatif stres indeksi açısından değerlendiren ilk çalışmalardan biri olması çalışmamızın en önemli özelliğidir.

Bu çalışmada şizofreni hastalarında açık bir oksidatif stres söz konusudur ve iç düzenleyici mekanizmalar oksidatif stresi düzenlemede yetersiz kalmaktadır. Şizofreni hastalarında başlangıçta oksidanlarda giderek bir artış olmakla birlikte karşı dengeleyici antioksidan artışları oksidatif dengeyi sağlamaya çalışmakta bazen sağlayamamakta, bazen de bizim çalışmamızda da olduğu gibi karşıt dengeleyici antioksidanlarda azalma olabilmektedir. Birçok çalışma şizofrenide yetersiz antioksidan cevabın olduğunu göstermektedir ve antioksidan düzeyindeki azalmanın sebebi kesin değildir. Bu da oksidatif stresi daha da artırmaktadır. Meydana gelen oksidatif strese bağlı olarak değişik hücresel yapıtaşları ve işlevsel bileşikler (dopamin otooksidasyonu) bozulabilmektedir (3,205). Beyin'in oksidatif strese duyarlı bir organ olduğu göz önüne bulundurulsa, ortaya çıkan oksidatif dengesizlik hastalığa zemin hazırlamış olabilir (206). Nitekim beyinin oksidatif strese duyarlılığı ve diğer psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi bildiren çalışmalar mevcuttur (207).

Sonuç olarak, şizofrenide oksidatif denge TOS ve TAS yönünde bozulmuştur. TOS, TAS ve OSİ'nin şizofreni ile ilişkisini destekleyecek ek çalışmalar ışığında TOS, TAS ve OSİ önümüzdeki yıllarda şizofrenide tanısal amaçlı olarak kullanılabilceği belirtilmektedir. Bunun yanısıra profilaktik amaçlı antioksidan alımı birçok psikiyatrik bozuklukta koruyucu bir müdahale olabileceğini göstermektedir. Ancak nedenselliği ortaya koyacak epidemiyolojik araştırmaların yapılması ile bu düşüncelere kanıtlar geliştirilebilecektir.

6. SONUÇ

Yapılan bu çalışmanın sonunda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Şizofrenide TOS artmıştır.
2. Şizofrenide reaktif olarak artması beklenen TAS ise düşmüştür.
3. Şizofrenide oksidatif metabolizma iki yönlü olarak bozulmuştur. Oksidanlara yeterli antioksidan cevabın oluşmaması bir yana; antioksidan düzeyinin düşmüş olması önem arz etmektedir.
4. Şizofrenide OSİ artmıştır ve bu da şizofrenide oksidatif dengenin bozulduğunun bir göstergesidir.
5. PANNS ile TOS, OSİ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. PANNS puanı yükseldikçe TOS, OSİ değerleri yükselmektedir. TAS ile PANNS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
6. Şizofreni hastalarında hem sigara kullanan, hemde sigara kullanmayan grupta OSİ ortalaması; kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Oksidatif stres sigaradan bağımsız olarak kontrol grubuna göre şizofreni hastalarında daha yüksek saptanmıştır.
7. Şizofreni tipleri ile oksidatif parametreler arasında anlamlı farklılık oluşturacak ilişki saptanmamıştır.
8. Şizofreni hastalarında oksidatif stres parametreleri ile sigara sayısı, BMI, hastalığın başlama yaşı ve hastalığın süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

7.KAYNAKLAR

- 1.TPD; Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. Ekim- 2007, 1. Baskı. Tuna matbaası, ANKARA, S:1- 5.
2. Schizophrenia, Mario Maj & Norman Sartorius – 1999,S: 28 -29.
3. Selek S: Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep 2007 (yayınlanmamış), s.20 -51.
4. Yumru M: İkiuçlu Bozuklukta total oksidan ve antioksidan düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep 2007 (yayınlanmamış), s. 22 -57.
5. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo*. 2004;18: 377- 90.
6. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yılmaz HR, Kocoglu E, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7: 51- 5.
7. Herken H. Diğer psikotik bozukluklar. Aydın H, Bozkurt A (Editörler). Klinik Psikiyatri kitabı'nda (2.Baskı). Ankara, Öncü Basımevi, 2005:155- 57.
8. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31: 697–702.
9. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. Probable Oxidative Imbalance in Bipolar Depression: The Course Of Nitric Oxide And Superoxide Dismutase During The Treatment Of Depressive Episode. *J Affect Disord*. 2008;107: 89- 94.
10. Ozturk O. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Hekimler Yayın Birliği, 1994;11: 3- 5.
11. Merikangas KR, Swendsen JD. Genetic epidemiology of psychiatric disorders. *Epidemioloji. Rev* 1997; 19: 144 -155.
12. Larry Davidson and Thomas H. Mc Glashan: Schizophrenia: Diagnosis and phenomenology. *Current Opinion in psychiatry* 8:21-24, 1995.

13. M. E Ceylan Şizofreni: Genel Bir Bakış Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları,1994 1(4); 493 -498
14. Kaplan Harold I, Sadock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry / VIII. Schizophrenia and other Psychotic Disorders. Williams and Wilkens,2005:8;2; 1553- 1554
15. Jeffrey A Lieberman, Robin M Murrey. Comprehensive Care of Schizophrenia/A Textbook of Clinical Management, 2001
17. Scully JH. Psikiyatri (Türkçe çevirisi: Saygılı R, Bayraktar E, Özmen E), Ege Üniversitesi Basımevi, S: 43- 47, 1990 (kitap).
16. Goldman HH. Review of General Psychiatry. Appileton & Lange, 1992 (kitap).
18. Mc Glashan TH. The positive-negative distinction in schizophrenia: review of natural history validators, Arch Gen Psychiatry 49: 63-72, 1992.
19. Boydell J, Murrey RM. Urbanization, Migration and risk of schizophrenia. In: Murray RM, Jones PB, Susser E, Van Os J, Cannon M, eds. The Epidemiology of Schizophrenia. Cambridge University Pres; 37- 46, 2003.
20. Mc Gue M, Gottesman II (1991). The genetic epidemiology of Schizophrenia and the design of linkage studies. Eur Arch Clin Psychiatry, 240: 174-181
21. Tyrone D. Cannon(2005) Şizofrenide Ara Fenotiplerin Kalıtımı. Current Opinion In Psychiatry Türkçe Baskı Cilt 1 Sayı 1 2005: 45- 53 Chen AC, Kalsi G, Brynjofsson J ve ark.(1996)
22. Lack of evidence for close linkage of the glutamate GluR6 receptor gene with schizophrenia. Am J Psychiatry, 153:1634-1636.
23. Lieberman JA: Is schizophrenia a neurodegenerative disorder. A clinical and neurobiological perspective. Biol Psychiatry.1999; 46:729
24. Uranova NA, Casanova MF, De Vaughn NM, Orlovskaya DD, Denisov DV: Ultrastructural alterations of synaptic contacts and astrocytes in postmortem caudate nucleus of schizophrenic patients. Schizophrenia Res.1996; 22:81
25. Zipursky RB (1994) Volumetric MRI assesment of temporal lobe structures in schizophrenia. Biol Psychiatry, 35: 501-516.
26. Stevens JR: Neurology and neuropathology of schizophrenia, in Schizophrenia as a Brain Disease. Edited by Hern FA, Nasrallah HA. New York, Oxford University Pres, 1987, Pp 112-147.
27. Weinberger DR (1995) Schizophrenia as a neurodevelepmental disorder: A rewiev of the concept, in schizophrenia. London, Blackwood Pres, S. 292-323.

28. Dazzan P, Murrey RM: Neurological soft signs in first-episode psychosis: A systematic review. *Br J Psychiatry*.2002; 181:50-57
29. Tamminga CA. Neuropsychiatric aspects of schizophrenia. In: Yudofsky SC, Hales RE, Eds. *American Psychiatric Pres Textbook of Neuropsychiatry*.3rd. Ed. Washington, DC: American Psychiatric Pres; 1997.
30. Harrison PJ: The neuropathology of schizophrenia-a critical review of the data and their interpretation. *Brain*.1999; 122: 593-624.
31. Oreilly RL, Singh SM. Retroviruses and schizophrenia revisited. *Am J Med Genet* 1996; 67: 19-24
32. Kendell RE, Adams W. Unexplained fluctuations in the risk for schizophrenia by month and year of birth. *BRJ Psychiatry* 1991; 158: 758-63
33. O'Callaghan E, Gibson T, Colohan HA, Walsche D, Buckley P, Larkin C, Waddington J. Season of birth in mental disorder *BRJ Psychiatry* 1991;158:764-769
34. Cannon M, Jones PB, Murray RM: Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002 ; 159(7):1080-1092.
35. Cannon TD, Van Erp TG, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, Salonen O, Vallanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG: Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, Their siblings, And controls. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59(1): 35-41
36. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Wyatt RJ, Bresnahan M, Babulas VP, Susser ES: Serologic evidence for prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004
37. Brown AS: Prenatal infection and adult schizophrenia: A review and synthesis. *Int J Mental Health*. 2001; 29: 22-37.
38. Brown AS, Cohen P, Harkavy - Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES: Prenatal rubella, Premorbid abnormalities, And adult schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001; 49(6): 473-486
39. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, Perrin M, Gorman JM, Susser ES: Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2004.
40. Susser ES, Schaefer CA, Brown AS, Begg MD, Wyatt RJ: The design of the prenatal determinants of schizophrenia study. *Schizophrenia Bull*. 2000; 26(2): 257-273.
41. Schaefer CA. Brown AS, Wyatt RJ, Kline J, Begg MD, Bresnahan MA, Susser ES: Maternal pregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophrenia Bull*. 2000; 26(2): 275-286.

42. Hollister JM, Brown AS. Rhesus Incompatibility and schizophrenia. In: Susser E, Brown AS, Gorman JM, Eds. Prenatal Exposures in Schizophrenia. Washington, D. C.: American Psychiatric Pres, Inc.; 1999.
43. Lewis DA, Levitt P: Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. Annu Rev Neurosci. 2002; 25: 409-432.
44. Maki P, Veijola J, Joukamaa M, Laara E, Hakko H, Jones PB, Isohanni M: Maternal separation at birth and schizophrenia- a long term follow-up of the Finnish Christmas Seal Home Children. Schizophr Res. 2003; 60:13
45. Eaton ww, Chen C. Epidemiology.in: Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, Eds. The American Psychiatricpublishing Textbook of schizophrenia.1st ed. Ed. Washinton, C: American psychiatric pub. ; 2006: 17- 37
46. Malaspina D, Harlap S, Fenniğ S, et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. Arch gen psyhiatry 2001;58(4): 673 -8.
47. Lencz T, Smith C, Auther A, Cornblatt B: Severity of baseline positive symptoms predicts psychosis in adolescents prodromal for schizophrenia. Schizophr Res. 2003; 60:20.
48. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M: Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. N Engl J Med.1999; 340(8): 603-608.
49. Lewis G. David A, Andreasson S, Allebeck P: Schizophrenia and city life. Lancet. 1992; 340: 137-140.
50. Cantor-Graae E, Pedersen CB, Mc Neil TF, Mortensen PB: Migration as a risk factor for schizophrenia: A Danish population-based cohort study. Br J
51. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murrey R, Caspi A, Moffitt TE: Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. BMJ. 2002; 325: 1212-1213.
52. Cui X-J, Vailant GE(1996) Antecedents and Consequences of Negative Life Events in Adulthood a Longitudinal Study Am J Psychiatry,1531: 121-126
53. Meltzer HY (1991), The Neurobiology of Schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry,4: 90-95.
54. Haracz JL(1982), The Dopamine Hypothesis: An Overview of Studies with Schizophrenic Patients. Schizophrenia Bull. 8: 438-467.
55. Ertuğrul Köroğlu, Cengiz Güleç Psikiyatri Temel Kitabı, Hekimler Yayın Birliği (2007)(Kitap)
56. Öztürk MO, Ruh Sağlığı ve Bozuklukları 9. Basım 2002(Kitap)

57. American Psychiatric Association(1994), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV) 4. Baskı Washington DC: American Psychiatri Association. Türkçe Çevirisi: E Köroğlu ve ark. Ankara: Hekimler Yayın Birliği(
- 58.Coşar B(1998) Şizofreninin Altipleri. Şizofreni Dizisi,1(1); 29- 34.
59. Cuesta MJ, Peralta V (1993): Does formal thought disorder differ among patients with schizophrenic, schizophreniform and manic schizoaffective disorders? Schizophrenia Research, 10:151-158
- 60.Karakaş S, Başar E. Nöropsikolojik testlerin standardizasyon projesi.30. Ulusal Psikiyatri Kongresi Nöropsikolojik Testlerin Standardizasyon Paneli 1994: 85 -89.
- 61.Kaplan-Sadock Klinik Psikiyatri /Özet Psikiyatri,2. Baskı Çeviri Editörleri: Dr. Hamdullah Aydın, Dr. Ali Bozkurt
- 62.Mete L,(1998) Şizofrenide klinik belirtiler. Şizofreni Dizisi,1: 17 -22.
- 63.Kawasaki Y, Maeda Y, Sakai N et al.(1994) Evaluation and interpretation of symptom structures in patients with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand, 89: 399-404.
64. Gögüş AK(1999) Şizofrenide Gidiş ve Sonuç. Şizofreni Dizisi,2: 28 -38.
65. Siris SG: Suicide and schizophrenia. J Psychopharmacol 2001; 15 -127.
66. 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
67. Velligan DI; Miller AL: Cognitive dysfunction in schizophrenia and its importance to outcome: The place of atypical antipsychotics in treatment. J Clin Psychiatry 1999; 60(Suppl 23): 25-28
68. Kristensen K, Cadenhead KS. Cannabis use and risk for psychosis in a prodromal sample. Psychiatry Res 2007;151,154
69. TPD; Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. Tuna matbaası- Ekim 2007:s; 165- 195
70. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen danacı A, ilaç ve tedavi dergisi, 12. 233 -236
71. Savaş I, Öztürk O, Gögüş A. Şimdiki Durum Muayenesi 1978.Yayınlanmamış.
72. Kılıç C, Gögüş A. Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi -2: 1. Hacettepe üniv. Psikiyatri A.D- WHO İşbirliği Merkezi ANKARA 1997.Yayın no:2
- 73.Uluşahin A, Özer SK, Batur S, Saka MC, Sütçü A, Duygulanım bozuklukları görüşme çizelgesi, 3P Dergisi. 2000. 100 -105

74. Overall JE, Gorhan DR, The Brif Psychiatric Rating Scale. Psychological Reports, 1966; 10: 799 -812
75. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. PANNS Ölçeğinin Türkçe uyarlanmasının geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikoloji dergisi.1999;14: 23- 32
76. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. SAPS Ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirliği. Düşünen Adam Dergisi.1991:4:20- 24
77. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E, SAPS Ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirliği. Düşünen Adam Dergisi.1991:4:16 -19
78. Aydemir Ö, Danacı esen A, Deveci A ve ark. Calgary şizofrenide depresyon ölçeğinin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Nöropsikiyatri arşivi,2000,37(2)82 -86
- 79.Soygur H, Aybaş M, Hınçay G ve ark. Şizofreni hastaları için yaşan niteliği ölçeği. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. 2000; Düşünen adam dergisi 13(4):204 -210
80. Erakay Ş, SFS; Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Yayınlanmamış uzmanlık tezi. Atatürk eğitim araştırma hastanesi psikiyatri kliniği. 2001
81. Chouinard G, Roos -Chouinard A; ESRS; The Authors 1984, Montreal.
82. Hall JN. Reliability interrater of ward rating scales. Br J Psychiatry 1974;125:248 -255
83. Simpson GM, Agus JWS. A rating scale for extrapramidal side effects. Acta psyhiatr scand 1970; 212: 11 -19
84. Barnestre, A rating of drug- induced akathisia. Br J Psychiatry. 1984; 154: 672-676
85. Noyan MA, Akdeniz F, Doğaner İ, Coşkunol H. Rockland simpson Geç Dizkinezi Değerlendirme ölçeği güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. Türk psikiyatri dergisi1999:10(1):13- 20
86. Lingjaarde O, Ahlfors UG, Bech P ve ark. The uku side effect rating scale. Acta psychiatr scand 76. 11 -96
87. Kremer TM, Rinne ML, Xu Y, Chen XM, Kelley MR. Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. Respiratory Research. 2004: 16.
88. Ercan S: Doğumsal kalp hastalığı olan çocuklarda total oksidan (tos) ve antioksidan seviye (tas) ile oksidatif stres indeks (osi) düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa 2008 (yayınlanmamış), s.25 -33.

89. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi, 2002; 33: 110 -18.
90. Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. J Mol Struct. 2003; 666- 7.
91. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006;160:1– 40.
92. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31: 697 –702.
93. Meister A. Glutathione, ascorbate, and cellular protection. Cancer Res.1994; 54:1969 - 1975.
94. Southorn P, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. Mayo Clin Proc. 1988;63: 381–388.
95. Dawn BM, Allan DM, Colleen MS. Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. Maryland. 1996:745 -780.
96. Yumru M: İkiuçlu Bozuklukta total oksidan ve antioksidan düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Gaziantep 2007 (yayınlanmamış), s. 22 -57.
97. <http://www.biyokimya.8m.net/oksijen.html/> Oksijen ve Canlılar. Erişim Tarihi: 10.08.2009
98. Yiğit S, Yurdakök M, Kilin K. Yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1997;39: 749 -765.
99. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya, Mimoza Yayınları, 1995: 42 -45.
100. Averyanov AA, Lapikova VP, Pasechnik TD. Active oxygen: A possible role for rice resistance to blast. Cahiers Options Mediterraneennes. 2000; 15: 103 -106.
101. Scandalios JG. The rise of ROS. TRENDS in Biochemical Sciences. 2002;27: 483- 486.
102. Demple B. Radical Ideas: genetic responses to oxidative stress. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1999;26: 64- 68.
103. Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury. Free Radical Chemistry. J Clin Toxi. 1993;49: 481–493.
104. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. J Clin Chem. 1995; 42: 18–19.
105. Tappel AL, Dillard JC. Invivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. J Federation Proceedings. 1981;40: 174–178.

106. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem.* 1993;268:123–125.
107. Moncada S, Palmer RMJ, Higs EA. Nitric oxide: Physiology, patophysiology and pharmacology. *J Pharmacol Review.* 1991;43: 109–137.
108. Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW. Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. *J Hypertension.* 1996; 28: 488– 493.
109. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *J Med Lab Sci.* 1984; 41: 157 –162.
110. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. X-irradiation, phorbol esters, and H₂O₂ stimulate mitogen-activated protein kinase activity in NIH-3T3 cells through the formation of reactive oxygen intermediates. *J Cancer Res.* 1994;54: 12 –15.
111. Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. *J Toxicology.* 1992; 64: 547–551.
112. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. *Am J Med.* 1991;91: 14 –22.
113. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. *J Aging disease.* 1984;65: 53 –66.
114. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vasler endothelium. *J Clin Med.* 1994;125: 26–37.
115. Reubset FAG, Veerkamp JH, Tirjbels JMF, Monnens LA. Total and peroxisomal oxidation of various saturated and unsaturated fatty acids in rat liver, heart. *J M Quadriceps Lipids.* 1992; 24: 11 –16.
116. Arıcıoğlu A. Serbest oksijen radikalleri ve hücre hasarı. *Türk ORL Arşivi.* 1994; 2: 139 –242.
117. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01/> Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. Erişim Tarihi: 10.08.2009
118. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem.* 1992;286: 607 –611.
119. Ripine JE, Bast A, Lankharst I. Lipids and Oxidative Strees Study Group: Oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease. *J Respir Crit Care Med.* 1997;156:341–347.
120. Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. *Rad Agi Dejene Dis.* 1986;1: 427 –456.

121. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids*. 1987;44: 227 – 253.
122. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr*. 1989;119:109–111.
123. Braugher M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *Biochemica et Biophysica Acta*. 1987;921:457–464.
124. <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01/> / Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. Erişim Tarihi: 12.08.2009
125. Asad SF, Singh S, Ahmad A, Khan NU, Hadi SM. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact*, 2001;137: 59- 74.
126. Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Chichester, Ellis Horwood, 1993: 19–39.
127. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett*. 1991;281:9–19.
128. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *J Clin Chem*. 1992;36: 66–70.
129. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. *Türk ORL Arşivi*. 1998; 36: 33–36.
130. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania. 2006: 1077 -1079.
131. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med*. 2005;39: 841 -852.
132. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001; 54:176- 86.
133. Taysi S, Polat F, Gul M, Sari RA, Bakan E. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2002;21: 200– 2004.
134. Taysi S, Gul M, Sari RA, Akcay F, Bakan N. Oxidant/antioxidant status in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40: 684– 688.
135. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS*, 2000;25: 502 -07.
136. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. *J Anal Biochem*. 1989; 183: 16–20.

137. Akyol Ö. Şizofrenide Oksidatif Stres. Kocatepe Tıp Dergisi. 2004; 5: 15 -25.
138. http://www.genetikbilimi.com/gen/serbest_radikaller.htm/ Serbest Radikaller. Erişim Tarihi: 12.08.2009.
139. Burton G, Traber M. Vitamin E: Antioxidant activity biokinetics and bioavailability. J Annu Rev Nutr. 1990;10: 357 –382.
140. Pabo'n A, Carmona J, Burgos LC, Blair S. Oxidative stress in patients with non-complicated malaria. Clin Biochem. 2003; 36: 71–78.
141. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, et al. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolarpatients: impact of past episodes. World J Biol Psychiatry. 2006; 7: 51 -5.
142. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007; 31: 697– 702.
143. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M ve ark. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. Arch Med Res. 2007;38: 247 -52.
144. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME ve ark. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. Hum Psychopharmacol. 2006;21: 53- 59.
145. Yanik M, Vural H, Kocyigit A, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H ve ark. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia. Neuropsychobiology. 2003; 47: 61- 65.
146. Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurlu F, Sivasli E ve ark. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. Clin Chim Acta. 2003;331:111 -17.
147. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. Neuropsychobiology. 2002;46: 27 -32.
148. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem. 2004;37: 277- 85.
149. KÖROĞLU Ertuğrul, GÜLEÇ Cengiz. Psikiyatri Temel Kitabı. Hekimler yayın birliği. Ankara -2007(Kitap)
150. Corvin A, O'Mahony E, O'Regan M, Comerford C, O'Connell R, Craddock N. Cigarette smoking and psychotic symptoms in bipolar affective disorder. Br J Psychiatry 2001;179: 35-38.

152. Bülbul F, Virit O, şizoaffaektif bozuklukta oksidatif metabolizmanın karşılaştırılması. Gaziantep ünversitesi Psikiyatri A.D (yayınlanmamış)2008(Uzmanlık tezi) s; 50- 54.
153. Kalenderoğlu A, Savaş HA Psikotik özellikli mani ve psikotik özellikli olmayan maninin oksidatif stres açısından karşılaştırılması. Gaziantep ünversitesi Psikiyatri A.D (Yayınlanmamış)-2008(uzmanlık tezi) s; 40- 43.
- 154.Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2001; 11: 174- 1782.
155. Akyol Ö, Herken H, Uz E, Fadıllıoğlu E, Ünal S, Söğüt S ve ark. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry. 2002; 26: 995–1005.
- 156.Zoroglu SS, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Savas HA et al. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. J Psych Research. 2002; 36: 309–315.
157. Kırtaş Ö: Şizofreni Altıplerinde Serum Nitrik Oksid Düzeyleri ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Fırat Ünversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı. Elazığ 2006 (yayınlanmamış), s.40- 41.
158. Sogut S, Zoroglu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurlu F, Sivasli E, Yetkin O, Yanik M, Tutkun H, Savas HA, Tarakcioglu M, Akyol O. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. Clin Chim Acta. 2003; 331: 111–117.
- 159.Zoroglu SS, Yurekli M, Meram I, Sogut S, Tutkun H, Yetkin O, Sivasli E, Savas HA, Yanik M, Herken H, Akyol O. Pathophysiological role of nitric oxide and adrenomedullin in autism. Cell Biochem Funct. 2003; 21: 55–60.
160. Bulut M, Gergerlioglu HS, Savas HA, Selek S, Yilmaz HR. Erişkin Dikkat Eksikliği /Hiperaktivite Bozukluğu'nda oksidatif Stresin Rolü. 10. Gazi Psikiyatri Günleri, 9- 12 Nisan 2006, G. Magosa, Kıbrıs.
161. Bulut M, Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Yilmaz HR, Yuce M, Ekici G Malondialdehyde levels in adult attention deficit /hyperactivity disorder. Journal of Psychiatry and Neuroscience, 2007; baskıda.
162. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda serbest radikal metabolizması ve nonenzimatik antioksidan savunma elemanlarının incelenmesi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2001; 11: 174–182.
- 163.Savas HA, Herken H, Yurekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroglu SS, Ozen ME, Cengiz B, Akyol O. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. Neuropsychobiology. 2002; 45: 57–61.

164. Yanik M, Vural H, Tutkun H, Zoroglu SS, Savas HA, Herken H, Kocyigit A, Keles H, Akyol O. The role of the arginine nitric oxide pathway in the pathogenesis of bipolar affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004; 254: 43–47.
165. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31: 697–702.
166. Savas HA, Gergerlioglu HS, Armutcu F, Herken H, Yilmaz HR, Kocoglu E, Selek S, Tutkun H, Zoroglu SS, Akyol O. Elevated serum nitric oxide and superoxide dismutase in euthymic bipolar patients: impact of past episodes. *World J Biol Psychiatry.* 2006; 7: 51–5.
167. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. Probable Oxidative Imbalance In Bipolar Depression: The Course Of Nitric Oxide And Superoxide Dismutase During The Treatment Of Depressive Episode. *J Affect Disord. Baskıda.*
168. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME, Kalenderoglu A, Gulec M. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol.* 2006; 21: 53–59.
169. Y.W. Yu, T.J. Chen, Y.C. Wang, Y.J. Liou, C.J. Hong and S.J. Tsai, Association analysis for neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with major depression and fluoxetine response, *Neuropsychobiology.* 2003; 47: 137–140.
170. Varol Tas F, Guvenir T, Tas G, Cakaloz B, Ormen M. Nitric oxide levels in disruptive behavioral disorder. *Neuropsychobiology.* 2006; 53: 176- 80.
171. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica.* 2004;16: 200 203.
172. Bilici M, Efe H, Koroğlu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord.* 2001; 64: 43– 51.
173. Virit O, Altindag A, Yumru M, Dalkilic A, Savas HA, Selek S, Erel O, Herken H, A defect in the antioxidant defense system in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 282. June 2009
174. Akyol O, Zoroglu SS, Armutcu F, Sahin S, Gurel A. Nitric oxide as a physiopathological factor in neuropsychiatric disorders. *In Vivo.* 2004;18: 377- 390.
175. Andreatza AC, Noronha Frey B, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A, et al. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2007; 153: 27- 32.
176. Ustundag B, Atmaca M, Kirtas O, Selek S, Metin K, Tezcan E: Total antioxidant response in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60: 458–464.

177. Yao JK, Reddy R, van Kammen DP: Reduced level of plasma antioxidant uric acid in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998; 80: 29–39.
178. Reddy R, Keshavan M, Yao JK: Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62: 205–212.
179. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patient with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct.* 2002; 20: 171–175.
180. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Ustundag B, Bulut S. Antioxidant enzyme and malondialdehyde levels in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology.* 2002; 46:186-189.
181. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive compulsive disorder. *Neuropsychobiology.* 2002; 46: 27–32.
182. Vaiva G, Thomas P, Leroux JM, Cottencin O, Dutoit D, Erb F, Goudemand M: Erythrocyte superoxide dismutase (eSOD) determination in positive moments of psychosis. *Therapie* 1994; 49: 343–348.
183. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kamen DP: Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998; 32: 385–391.
184. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O: Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 66–73.
185. Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L, Kerkeni A: Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 155–159.
186. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, Ozyurt H, Savas HA: The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 995–1005.
187. Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP: Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1512–1515
188. Yao JK, Leonard S, Reddy RD: Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Dis Markers* 2006; 22: 83– 93.
189. Do KQ, Trabesinger AH, Kristen-Kruger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, Holsboer F, Boesiger P, Cuénod M: Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 3721–3728.

190. Buckman TD, Kling AS, Eiduson S. Glutathion peroxidase and CT Scan abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1987;28: 1349- 56.
191. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC: The effect of risperidone treatment on superoxide dismutase in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 128–131.
192. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 2006: 81;291– 300.
193. Parikh V, Khan MM, Mahadik SP: Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 43–51.
194. Pillai A, Parikh V, Terry AV Jr, Mahadik SP: Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 372– 386.
195. Dakhale G, Khanzode S, Khanzode S, Saoji A, Khobragade L, Turankar A: Oxidative damage and schizophrenia: the potential benefit by atypical antipsychotics. *Neuropsychobiology* 2004; 49: 205–209
196. Wei Z, Bai O, Richardson JS, Mousseau DD, Li XM: Olanzapine protects PC12 cells from oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *J Neurosci Res* 2003; 73: 364–368.
197. Yao JK, Reddy R, van Kammen DP: Reduced level of plasma antioxidant uric acid in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998; 80: 29–39.
198. Sarandol A, Kirli S, Akkaya C, Altin A, Demirci M, Sarandol E: Oxidative-antioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of short-term antipsychotic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1164–1169.
199. Taneli F, Pirildar S, Akdeniz F, Uyanik BS, Ari Z: Serum nitric oxide metabolite levels and the effect of antipsychotic therapy in schizophrenia. *Arch Med Res* 2004; 35: 401– 405.
200. Pavlova O. Comparative studies of lipid peroxidations and antioxidant status in patients with schizophrenic, affective and schizoaffective psychosis. X. *Dünya Psikiyatri Kongresi Tebliğ Özeti*, 22- 28 Ağustos, 1996; Madrid, İspanya. 1996:104.
201. Aycicek A, Erel O, Kocuyigit A. Decreased total antioxidant capacity and increased oxidative stress in passive smoker infants and their mothers. *Pediatr Int*. 2005; 47: 635- 639.
202. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004; 16: 200–3.

203. Frey BN, Andreazza AC, Kunz M, Gomes FA, Quevedo J, Salvador M, Goncalves CA, Kapczinski F. Increased oxidative stress and DNA damage in bipolar disorder: a twin-case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Jan 30;31(1): 283- 285.
204. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V Jr, da Silva Vargas R, Kapczinski F, Portela LV, Souza DO, Salvador M, Gentil V. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci Lett*. 2007 Jun 21;421(1): 33- 36. Epub 2007 May 22.
205. Obata T. Dopamine efflux by MPTP and hydroxyl radical generation, *J Neural Transm*. 2002;109:1159–1180.
206. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem*. 2006; 6: 1634– 1658.
207. Savaş HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroğlu S, et al. Possible role of nitric oxide and adrenomedullin in bipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*. 2002; 45: 57- 61.

8. EKLER

Ek 1: Sosyodemografik Veri Formu

ADI/ SOYADI:

ADRES VE TELEFON:

YAŞ(YIL):

CİNSİYET: 1) ERKEK 2) KADIN

SİGARA KULLANIYOR MU? 1) HAYIR 2) EVET (SAYI / GÜN)

KİLO: BOY: BMI (KĞ / M²):

HASTALIĞIN BAŞLANGIÇ YAŞI:

HASTALIK SÜRESİ(YIL):

HALEN HASTANEDE YATIYOR MU? 1) HAYIR 2) EVET

HASTANEYE YATIŞ SAYISI:

HALEN İLAÇ KULLANIYOR MU? 1)HAYIR

2) EVET (KULLANDIĞI İLAÇ VE DOZLARI)

DSM-IV'E GÖRE ŞİZOFRENİ TİPİ :

1)PARANOİD 2)DEZORGANİZE 3)KATATONİK 4)FARKLILAŞMAMIŞ 5)REZİDÜEL

AİLE ÖYKÜSÜ VAR MI ? 1) YOK 2) VAR (*KİM YA DA KİMLER*)

PANNS SKORU(TOPLAM):

