

Klinik Araştırma

Şizofreni Alttiplerinde Serum Nitrik Oksit Düzeyleri ve Klinik Değişkenlerle Olan İlişkisi

Özlem GÜL^{1,a}, Murad ATMACA²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada şizofreni alt tiplerinde, serum nitrik oksit (NO) düzeyleri ve klinik değişkenlerle olan ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören, şizofreni tanısı almış ve çalışma ölçütlerine uyan 21 paranoid tip, 20 dezorganize tip, 19 farklılaşmamış tip ve 16 rezidüel tip şizofren hasta ile 25 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara sosyodemografik ve klinik bilgi formu ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ) uygulanmıştır. Kan örnekleri, çalışma kriterlerine uyan hasta ve kontrol gruplarından sabah 08.00–11.00 saatleri arasında alınarak, Griess Reaksiyonuyla serum NO düzeylerine bakılmıştır.

Bulgular: Şizofren hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında; şizofren hastaların serum NO düzeyleri, kontrol grubuna göre ($p < 0.001$) daha yüksek bulundu. Şizofreninin tüm alt gruplarındaki NO düzeyleri kontrollerden yüksekti. Şizofren hastaların serumlarındaki NO düzeyleri ile cinsiyet, yaş, eğitim durumu, sigara kullanma öyküsü, atak sayısı arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p > 0.05$).

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

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, Nitrik Oksit, Patofizyoloji.

ABSTRACT

Nitric Oxide Serum Levels in Schizophrenia Subtypes and it's Relationship with Clinical Variables

Objective: In the present study, serum nitric oxid (NO) levels and its relationship with clinical variables in schizophrenia subtypes were evaluated.

Material and Method: The study group was composed of 21 paranoid type, 20 disorganized type, 19 undifferentiated type and 16 residual type schizophrenic patients who applied to Fırat University School of Medicine Department of Psychiatry and 25 healthy control subjects. The patients were administered sociodemographical and clinical data form and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Blood samples were obtained from the patients and controls between 08.00-11.00 hours. Afterwards, serum NO were determined with Griess reaction.

Results: The comparison of schizophrenic patients and healthy controls has shown that serum levels of NO in schizophrenic patients are higher than in healthy ones ($p < 0.001$). In all subtypes of schizophrenia, serum NO levels have been found higher than in controls. In this study, no significant correlation was found between serum NO levels and sex, age, education level, smoking history or attack issues ($p > 0.05$).

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

Keywords: Schizophrenia, Nitric Oxide, Pathophysiology.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Gül Ö, Atmaca M. Şizofreni Alttiplerinde Serum Nitrik Oksit Düzeyleri ve Klinik Değişkenlerle Olan İlişkisi. Fırat Tıp Dergisi 2022; 27 (2): 76-81.

How to cite this article: Gul O, Atmaca M. Nitric Oxide Serum Levels in Schizophrenia Subtypes and it's Relationship with Clinical Variables. Fırat Med J 2022; 27 (2): 76-81.

ORCID IDs: Ö.G. 0000-0003-1236-0348, M.A. 0000-0003-2772-41

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

Algılama, düşünme, konuşma, dil, sosyal etkileşimler, motor davranış, dikkat, istem, dürtü kontrolü, duygusal ifadeler ve çevreye yanıt alanlarında önemli belirtiler

vardır. Eşlik eden özgül biyokimyasal, nöro-radyolojik, fizyolojik ve psikolojik test olmadığından bu tanı hala bir dışlama tanısı olarak kalmaktadır (2).

Toplum için bu kadar önemli olan bir bozukluğun etiolojik etkenlerinin bilinmesi, erken tanısı ve uygun tedavisi kadar, önlenmesi ve risk altındaki bireylerin korunması da önemlidir (3). Çeşitli çalışmalarda şizofreni görülme sıklığı (prevalansı) %0.1-1 arasında değişiklik göstermekle beraber ortalama %0.5-1 olarak kabul edilmektedir. Bu oran tüm şizofrenik bozukluklar için %1.5'tir. Psikiyatri kliniklerindeki oran ise %20.4 olarak

bildirilmektedir. Şizofreni prevalansı sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olanlarda %0.5, düşük olanlarda %2.5 olarak bildirilirken, bu oranın evlilerde %1, dul olanlarda %0.7, bekârlarda ise %2.9 dolayında olduğu bildirilmektedir (4). Başlangıç yaşı erkeklerde daha çok 15-25, kadınlarda daha çok 25-35 yaşları arasındadır (5).

Nitrik oksit (NO); bir azot ve bir oksijen atomu içeren esterleşmemiş bir elektrona sahip, gaz yapısında, küçük, yüksüz ve lipofil bir moleküldür. Dayanaksız bir molekül olup, bilinen en düşük moleküler ağırlıklı, memeli hücreleri sekresyon ürünüdür. 3-5 saniye gibi çok kısa bir yarı ömre sahiptir. Biyolojik membranlardan çok kolay difüze olabilir (6).

NO'nun kardiyovasküler sistem (KVS), santral sinir sistemi (SSS), gastrointestinal sistem, pulmoner sistem, endokrin sistem ve immün sistemin fizyolojik fonksiyonlarında önemli bir yeri mevcuttur.

SSS'de varlığı kanıtlanan NO, serebellumda en yüksek, medullada ise en düşük yoğunlukta bulunmaktadır. Hipotalamus, orta beyin, striatum, hipokampus ve kortekste de aktivite göstermekte olup, serebral damar endotel hücreleri, immünojenik olarak uyarılabilen mikroglia ve astrositler, nonadrenerjik-nonkolinerjik sinirler ve glutamerjik nöronlar olmak üzere başlıca dört kaynaktan sağlanır (7).

Yapılan çalışmalarla NO'nun üretildiği postsinaptik bölge, presinaptik uç, komşu nöronlar veya glia'da birçok etkileri olduğu belirlenmiştir. Bu etkiler arasında; nörotransmitter olarak etkisi, nörotransmitter salınımı-geri alınımı ve reseptörlerine olan etkisi, siklooksijenaz enzim aktivasyonu, serbest radikallerin yok edilmesi, nöronal toksisite, lipid membran ve gen değişikliği sayılabilir (8).

NO'nun, hem SSS'de hem de periferik sinir sistemlerinde, sinaptik iletimde bir rolü olduğuna ilişkin önemli bulgular vardır. Sinaptik plastisite (sinaptik geçişte kolaylık) ve uzun süreli kolaylaştırma (LTP), SSS'de NO'nun önde gelen işlevlerindedir. NO'nun küçük, reaktif gaz şeklinde bir molekül olması, nöronal membranlardan kolaylıkla geçebilmesi ve yarılanma ömrünün saniyelerle ölçülebilecek kadar kısa olması, SSS'de bu role uygunluğunu göstermektedir (8).

NO'nun dopamin, serotonin ve glutamatın geri alınımını üzerine de, etkisinin olduğu düşünülmektedir (9).

Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmada nitrik oksitin şizofreni patofizyolojisindeki rolünün açıklaması açısından kandaki düzeylerinin araştırılması ve şizofreni alt tiplerinde, serum nitrik oksit (NO) düzeyleri ve klinik değişkenlerle olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

A. Hasta Grupları

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran, yatarak ya da ayaktan tedavi gören, şizofreni tanısı almış toplam 76 hasta alınmıştır. Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş bireylerden kontrol grubu oluşturuldu.

Hastalar için çalışmaya alma kriterleri:

DSM-IV'e göre şizofreni tanısı konulmuş olması 18 yaşından büyük olma

Hastalar için çalışmadan dışlanma kriterleri:

Organik bir hastalığın varlığı

Halen enfeksiyöz bir hastalığı olma

İmmün-endokrin sistemi etkileyecek ilaç kullanımı

Alkol ve madde kötüye kullanımı ve bağımlılığının varlığı

Kontrol grubu, çalışma ölçütlerini karşılayan 25 sağlıklı kadın ve erkek bireylerden oluşturuldu.

Kontrol grupları için dışlama kriterleri:

Bireysel veya ailesel psikiyatrik bozukluk öyküsü

Önceden geçirilmiş stresli yaşam hikayesi

Son üç ay içerisinde tıbbi tedavi hikayesi olması

B. Çalışmada Kullanılan Araçlar

B.1. Sosyodemografik Bilgi Formu: Bu formda yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, meslek, sosyoekonomik düzey, yaşadığı yer, hastalığın başlama zamanı, hastaneye yatış sayısı, hastalık süresi, varsa daha önceden ya da şimdi kullandığı ilaçlar ve sigara öyküsü bulunmaktadır.

B.2. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)

C. Biyokimyasal Analizler

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

D. Uygulama

Çalışmaya başlamak için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerden, çalışmanın şekli ve amacı ayrıntılı şekilde anlatılarak imzalı onay alındı. Çalışmaya alınan tüm bireylerle tanı amaçlı psikiyatrik görüşme yapıldı ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Kontrol ve hasta grubundan, sabah 08.00 – 11.00 saatleri arasında kan örnekleri alındı.

E. İstatistiksel Analiz

Örneklem Hesaplaması

Örneklem hesaplaması, Epi Info™ 7.2.4.0 programı ile yapıldı. Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören hasta popülasyonundan (N =5000) örneklem hesaplanmış aşağıdaki belirlenen örneklem sayısı kadar hasta dahil edilecektir. %95 güven aralığı ile en az 16 hasta alınacağı belirlendi.

Güç (Power) Analiz

Çalışmanın güç analizi G-Power v.3.1.7 programında yapıldı. Bununla birlikte, yapılan hesaplamada ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında (tek yönlü ANOVA varsayımı ile) hasta grubunda (kendisi içinde 4 gruba sahip) 76, kontrol grubunda 25 kişinin olmasına bağlı olarak gerçek güç %82,5 (Cohen'in Kriteri en az %80 olmalıdır.) olarak bulundu (Kritik F =3,48; etki büyüklüğü f =1,16).

İstatistiksel analizler, IBM® SPSS® 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kol-

mogorov-Smirnov/ShapiroWilk testleri) kullanılarak incelendi. Gruplarda elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplarda sosyodemografik ve kategorik özellikler açısından farklılıkların değerlendirilmesinde Pearson's ve ya Fisher's kesin ki-kare testi, gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post hoc analiz için Tukey B ile Scheffe testleri kullanıldı. Ayrıca gruplarda bazı parametrelerin birbiriyle olan ilişkisini incelemek için Pearson's ve Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

A. Sosyodemografik Özellikler

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

	Kontrol (n=25)		Şizofreni (n =76)		
		DezorganizeS (n =20)	Rezidue \$ (n =16)	ParanoidS (n =21)	FarklılaşmamışS (n =19)
Yaş	34.12±14.25	34.87±9.18	37.46±8.19	34.57±8.52	37.21±7.16
Cinsiyet (E/K)	14/11	14/6	5/11	7/14	14/5
Medeni durum					
Evli	16	7	10	9	14
Bekar	9	11	5	8	6
Boşanmış	-	2	1	4	-
Eğitim Durumu					
Okuryazar değil	2	10	2	1	-
İlköğretim	7	8	9	6	8
Lise	10	2	3	11	9
Üniversite	6	-	2	3	3
Hastalık süresi					
0-5 Yıl		1	10	7	10
5-10 Yıl		12	4	9	4
10-20 Yıl		6	1	3	2
20 yıl ve üzeri		1	1	2	1
Atak sayısı					
0-1 atak		6	8	6	10
1 ve üzeri		14	8	15	9
Sigara Kullanımı					
Kullanıyor	13	15	9	9	9
Kullanmıyor	12	5	7	12	10

B. Şizofreni Alt Grupları ve Kontrollerin NO düzeyleri

Toplam grup olarak şizofren hastalarda NO düzeyi 287.47±32.13 mikromol/L olarak ölçüldü. Paranoid, dezorganize, farklılaşmamış ve rezidüel şizofreni tiplerinde belirlenen serum NO düzeyleri sırasıyla 312.79±29.23, 299.22±23.64, 257.04±12.46 ve 276.90±27.21 mikromol/L idi. Kontrol grubunun NO düzeyi ise 241.90±17.55 mikromol/L olarak belirlendi. Grup içi karşılaştırmalar yapıldığında, kontrol grubuyla şizofrenili hastalar arasında (p <0.001); dezorganize, rezidüel, paranoid şizofrenlerle kontrol grupları arasında (p <0.001); dezorganize tip ile farklılaşmamış tip arasında (p <0.001); rezidüel tip ile paranoid tip hastalar arasında (p <0.001); paranoid tip ile farklılaşmamış tip şizofren arasında (p <0.001); farklılaşmamış şizofreni ile kontrol grubu arasında ise (p <0.01) istatistiksel olarak

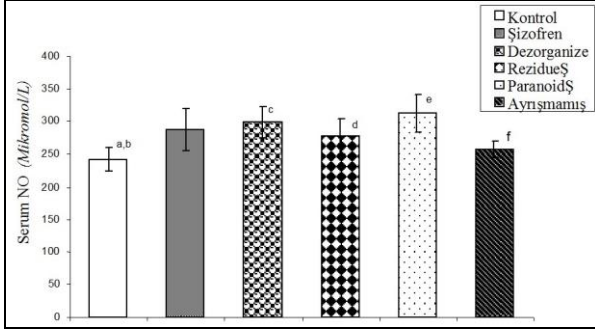
Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören 40'ı erkek ve 36'sı kadın olmak üzere toplam 76 hasta alınmıştır. Kontrol grubu 14'ü erkek 11'i kadın toplam 25 sağlıklı, gönüllü bireyden oluşturuldu. Hastaların yaş ortalaması, dezorganize şizofrenlerde 34.87±9.18, rezidüel şizofrenlerde 37.46±8.19, paranoid şizofrenlerde 34.57±8.52, farklılaşmamış şizofrenlerde 37.21±7.16 yıl idi. Kontrollerin ortalama yaşı 34.12±4.25 yıl idi. Sosyodemografik özellikler ele alındığında; erkek, evli, ilköğretim mezunu, düşük ekonomik düzeyde olma, 5-10 yıl hastaneye yatış olması, çoklu atak geçirmiş olma ve sigara kullanım öyküsüne sahip olma önde gelen özelliklerdi. Hastaların sosyodemografik verileri tablo 1'de özetlenmiştir.

anlamli farklılıklar belirlendi. Tablo 2'de görüldüğü üzere şizofrenili hastalarla kontrol grubunun NO düzeyleri karşılaştırıldığında; şizofrenili grupta serum NO düzeyleri, kontrollerden daha yüksekti.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının NO düzeyleri.

	NO düzeyleri (Mikromol/L)
Kontrol (n =25)	241.90±17.55b
Şizofreni (n =76)	287.47±32.13
Dezorganize\$ (n =20)	299.22±23.64°
Rezidue\$ (n =16)	276.90±27.21
Paranoid\$ (n =21)	312.79±29.23
Farklılaşmamış\$ (n =19)	257.04±12.46
	a P<0.001 K-\$
	b P<0.001 K-DS,K-RS,K-PS
	c P<0.001 DS-FS
	dP<0.001 RS-PS
	e P<0.001 PS-FS
	fP<0.01 K-FS,

Kontrol grubuna göre şizofreninin tüm alt gruplarındaki NO düzeyleri yüksek olmakla beraber, kontrol grubuna en yakın değerler farklılaşmamış tipte gözlemlendi ($p < 0.01$). Paranoid şizofrenlerin serum NO düzeyleri ise kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksekti ($p < 0.001$) (Şekil 1).



Şekil 1. Kontrol ve hasta gruplarında serum NO düzeyleri (a; $p < 0.001$ K-Ş, b; $p < 0.001$ K-DŞ, K-RŞ, K-PŞ, c; $p < 0.001$ DŞ-FŞ, d; $p < 0.001$ RŞ-PŞ, e; $p < 0.001$ PŞ-FŞ, f; $p < 0.01$ K-FŞ).

C. Grup İçi Korelasyon Analizleri

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

TARTIŞMA

Şizofreniyi de içeren bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda, nitrik oksidin rolünün olduğu varsayımı, üzerinde önemli durulan görüşlerden biridir. Çalışmada paranoid, dezorganize, rezidüel, farklılaşmamış şizofreni alt tipleriyle sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu serum NO düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında önemli sonuçlar elde edilmiştir.

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

Yapılan grup içi korelasyon analizlemede ise; şizofren hastaların serumlarındaki NO düzeyleri ile hastalık süresi ilişkisi incelendiğinde; rezidüel şizofreni alt tipinde serum NO düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon belirlendi. Paranoid şizofreni alt tipinde de serum NO düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon belirlendi. Dezorganize şizofreni alt tipinde serum NO düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon mevcut değildi. Farklılaşmamış şizofreni alt tipinde de serum NO düzeyleri ile

hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon mevcut değildi. Santral seviyede NO'nun hafıza, konvülsiyonlar, serebral iskemi, retinada ışık sinyallerinin iletimi, davranış öğrenimi, şizofreni, bipolar bozukluk, yeme bozuklukları ve bağımlılıkta rolü olabileceği gösterilmiştir (10).

Karson ve ark. (11) postmortem şizofrenlerin beyin serebellumlarında Nitrik oksid sentaz (NOS) konsantrasyonlarına bakmışlar ve yükselmiş NOS konsantrasyonu tespit etmişlerdir. Tedavi gören şizofrenili ve panik bozukluklu hastalarda yapılan çalışmada şizofrenili grubun plateletlerinde NOS aktivitesi yüksek bulunmuştur (12). Şizofreni ile NO ilişkisini inceleyen kısıtlı çalışma bulunmaktadır. Das ve ark. (13)'ün şizofreninin membran patolojisinde NO, serbest radikaller ve poliaminlerin rolü olabileceği konulu çalışmasında; şizofrenili hastalardan ve kontrol grubundan alınan deri fibroblastları üzerinde yapılan kültür çalışmasında poliaminlerin arttığı, nitrat seviyelerinin azaldığı ve tiyobarbitürik asit alt türevlerinde herhangi bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca tedavi almayan şizofrenili hastaların fibroblast kültürlerindeki total nitrat ve nitrit seviyeleri, tedavi alan ve kontrol grubuyla kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. İlaç tedavisi alanlarda total nitrat seviyesi çok anlamlı olmamakla beraber tedavi almayanlar ve kontrol grubuna göre artış göstermiştir.

Kontrollerde ve şizofrenili hastaların polimorfonükleer lökosit (PMN), platelet ve plazmalarında nitrit konsantrasyonunun araştırıldığı çalışmada; şizofren hastaların PMN'lerinde nitrit konsantrasyonu yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak daha düşük bulunmuştur. Aile öyküsünün pozitif veya negatif olması ile, şizofreni tipinin farklı olması ya da hastalığın süresinin farklı olmasıyla PMN'deki NO düzeyi belirgin farklılık göstermese de kontrollerle şizofrenlerin PMN nitrik oksid konsantrasyonları arasında farklılık mevcuttu. Başlangıçta bu çalışma kontrol ve şizofrenili hastaların PMN'lerindeki NO konsantrasyon değişikliklerini analiz etmek amacıyla yapılmış ve PMN'deki NO düzeylerinde değişiklik görülünce bunun spesifitesi araştırılmıştır. Plateletlerde ve plazmada nitrit konsantrasyonu kaydedilmiştir ve şizofrenlerin plateletlerinde ve plazmalarındaki nitrit konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre bir farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır (14).

Diğer bir çalışmada (15) şizofrenik hastaların beyinlerinde NO sisteminde disfonksiyon olduğunu gösteren bazı kanıtlar mevcuttur. Çalışmada şizofrenili hastalarda, kontrol grubunda ve diğer nörolojik hastalığı olanların serebrospinal sıvılarında NO'nun metabolitleri nitrit ve nitrat konsantrasyonlarını ölçülmüştür ve şizofrenili grup diğerleri ile karşılaştırıldığında daha düşük seviyeler bulunmuştur. Bu bulgular şizofrenilerin beyinlerinde NO sisteminde azalma olduğu hipotezini desteklemektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar gösterdi ki serebrospinal sıvıda NO metabolitlerinin azlığı ile şizofreni ilişkilidir ve hastalık bu biyokimyasal sistemdeki bir disfonksiyondan kaynaklanır. Şizofrenlerin temporal veya frontal loblarındaki NOS içeren nöronların dağılımının azlığı ile nöropatolojik olarak ilişkilendirilebilir.

Şizofren hastalarda arginaz, manganez, total nitrit seviyeleri ve arginin-NO yolağında bunların ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada; kontrol grubu ile şizofren hastalar karşılaştırıldığında plazma arginaz aktivitesi ve manganez düzeyi belirgin olarak daha düşük ve total nitrit seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışma neticesinde arginin-NO yolağının şizofreninin patogenezinde rol aldığı kanısına varılmıştır (16).

Şizofreninin defisit ve nondefisit formlarındaki nitrik oksit üretiminin seviyesini belirlemek amacıyla yapılan diğer bir çalışmada; sağlıklı kontroller, defisit ve nondefisit şizofrenlerde *in vivo* olarak NO üretimini baz alarak nitrat seviyeleri ölçülmüştür. Plazma nitrit seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmemiş, fakat plazma nitrat seviyeleri defisit sendromlu hastalarda non-defisit sendromlu hastalara göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Sonuçta şizofrenide primer negatif semptomların, NO üretimindeki azalmayla açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir (17).

Herken ve ark. (18)'inin şizofren hastaların eritrositlerindeki NO seviyesini belirlemek amacıyla yapmış oldukları çalışmada ise şizofrenili hastalar kontrol grubuyla kıyaslandığında eritrositlerinde daha yüksek miktarda NO tespit edilmiştir. Çalışma neticesinde NO'nun ve peroksinitrit gibi ürünlerinin şizofreninin patofizyolojisinde rol aldığını belirtmişlerdir.

Srivastava ve ark. (14) şizofrenlerin plateletlerinde ve plazmalarında nitrit konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre bir farklılık göstermediği sonucuna varırken, Ramirez ve ark. (15) tarafından yapılan çalışmada şizofrenlerin serebrospinal sıvılarında NO metabolitlerinin azaldığı bulunmuştur. Zoroğlu ve ark. (19) tarafından yapılan çalışmada plazma nitrit düzeyleri, bu çalışmadaki serum NO düzeyleri gibi sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak bulunmuştur.

Son dönemlerde yapılan şizofreninin psikotik alevlenmesinde nitrik oksit, asimetric dimetilarginin, simetric dimetilarginin ve L-arginin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada; şizofreni hastalarında nitrik oksit düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu ve hastalık şiddetinin NO seviyeleri ile hafifçe pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (20).

Şizofrenide nitrik oksidin (NO) etkileri hem hayvan modellerinde hem de hasta popülasyonunda iyi araştırılmıştır. Histokimyasal, genetik, biyokimyasal ve klinik öncesi farmakolojik bulgular, NO'nun yetersiz üretimi ile şizofreni arasındaki bir ilişkiyi destekliyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, NO'nun şizofrenideki etkisinin gerçek kapsamı ve mekanizmasına ilişkin mevcut anlayış bugüne kadar eksiktir (21).

Şizofrenide genel morbiditeyi büyük ölçüde etkileyen olumsuz belirtiler ve bilişsel işlev bozukluğu, daha iyi tedavileri gerektirir. Beyinde hücre içi ve hücreler arası bir haberci olan nitrik oksit (NO) şizofreninin patogenezinde rol oynar, aşırı NO üretimi patolojiye katkıda bulunabilir, bu nedenle NO sentaz (NOS) inhibitörleri gibi NO üretimini azaltmayı amaçlayan moleküller tedavi için aday olabilir (22).

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

Düşünce bozukluklarının kliniğe hakim olduğu paranoid şizofreni alt tipinde NO düzeylerinin kontrollere göre en yüksek düzeyde saptanması ayrıca rezüel ve paranoid tipte hastalık süresi ile serum nitrik oksit düzeyi arasındaki anlamlı korelasyon, fizyopatolojik süreçte molekülün rolü olabileceğini destekler niteliktedir. Tartışmak istediğimiz diğer bir konu da, şizofreninin diğer alt tiplerine göre daha düşük serum NO düzeyleri saptadığımız farklılaşmamış tipin şizofrenin bir alt tipi olmayıp, başka bir psikotik bozukluk olabileceğidir.

Sonuç olarak bu çalışma; NO'nun, şizofreni patofizyolojisindeki rolünü açıklaması açısından önemli bir adımdır. Şizofrenide NO'nun rolü olabileceği görüşünü desteklemekte ve teyit etmektedir. Aynı zamanda NO'nun hastalığın klinik seyri, sınıflaması ve prognozu açısından güvenilir bir parametre olarak kullanılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kültür S, Mete L. Şizofreni. Köroğlu E, Güleç C (Eds). Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997: 321-53.
2. Yüksel N. Ruhsal Hastalıklar. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2001: 256-303.
3. Aker T, Erkoç Ş. Şizofrenide belirti ve bulgular, Şizofreni, cilt 1, Erkoç Ş ve Oral T (Ed), İstanbul, Okyanus yayınları 1998: 22-40.
4. Cooper B & Helgason T (Eds). Epidemiology and the Prevention of Mental Disorders (1st ed). Routledge. 1989.
5. Kaplan HI, Saddock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Fifth edition, Baltimore, Williams&Wilkins 1997: 378-396.
6. Koşay S, Bayındır O, Soydan İ & Ülker S. Nitrik oksidin patolojik olaylardaki rolü. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ayın Kitabı 1996 ; 83: 26.
7. Moncada S, Palmer RM & Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacological reviews 1991; 43: 109-42.
8. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. Pain 1993; 52: 127-36.
9. Pogun S, Baumann MH, Kuhar MJ. Nitric oxide inhibits [3H] dopamine uptake. Brain Research 1994; 641: 83-91.
10. Karatinos J, Rosse RB, Deutsch SI. The nitric oxide pathway: potential implications for treatment of neuropsychiatric disorders. Clin Neuropharmacol 1995; 18: 482-99.
11. Karson CN, Griffin WS, Mrak RE et al. Nitric oxide synthase (NOS) in schizophrenia: increases in cerebellar vermis. Mol Chem Neuropathol 1996; 27: 3: 275-84.
12. Das I, Khan NS, Puri BK, Sooranna SR, de Beleroche J, Hirsch SR. Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. Biochem. Biophys. Res. Commun 1995; 212: 375-80.
13. Das I, Ramchand CN, Gliddon A, Hirsch SR. Nitric oxide, free radicals and polyamines may have a role in the membrane pathology of schizophrenia. Neuropsychobiology 1998; 37: 65-7.
14. Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK et al. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients. Psychopharmacology 2001; 158: 2: 140-5.
15. Ramirez J, Garnica R, Boll MC, Montes S, Rios C. Low concentration of nitrite and nitrate in the cerebrospinal fluid from schizophrenic patients. Schizophrenia Research 2004; 68: 357-61.
16. Yanık M, Vural H, Koçyiğit A et al. Is the arginine-nitric oxide pathway involved in the pathogenesis of schizophrenia? Neuropsychobiology 2003; 47: 61-5.
17. Suzuki E, Nakaki T, Nakamura M, Miyaoka H. Plasma nitrate levels in deficit versus non-deficit forms of schizophrenia. J Psychiatry Neurosci 2003; 28: 288-92.
18. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Akyol O. Red blood cell nitric oxide levels in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2001; 52: 289-90.
19. Zoroğlu SS, Herken H, Yürekli M et al. The possible pathophysiological role of plasma nitric oxide and adrenomedullin in schizophrenia. J Psychiatr Res 2002; 36: 309-15.
20. Üstündağ MF, Özcan H, Gencer AG et al. Nitric oxide, asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine and L-arginine levels in psychotic exacerbation of schizophrenia and bipolar disorder manic episode 2020.
21. Oh SJ & Fan X. Current understanding on the role of nitric oxide and therapeutic potential of NO supplementation in schizophrenia 2020.
22. Pitsikas N. The role of nitric oxide synthase inhibitors in schizophrenia. Current medicinal chemistry 2016; 23: 2692-705.