

Çinko'nun insan Davranışları ve Şizofrenlerdeki Nöroleptik İlaç Kullanım ile İlişkisi

THE RELATION SHIP OF ZINC WITH HUMAN BEHAVIORS AND SCHIZOPHRENIC DISORDERS

*Pn.f.l)r.(oşkun SARMAN, **I)r.Cahit PEKYARDIMCI,
***I)r.Şule PKKYARDIMCI, ***D.Sibe) SUNGUR

* Ank. Üni .Tıp Fak .Psikiyatri ABD
** Sağlık Bak. Dr.MÜ Acil Yardım ve Trav. Hast.
* Ank.Üni.Fen Fak. Biyokimya ABD

ÖZET

I: elementlerin vücudun çeşitli metabolik süreçlerinde aktif rol oynadıkları bilinmektedir. Son çalı ş/n ular çinkodaki konsantrasyon değişikliklerinin insan davranışları ve emosyonel hayatı üzerimle etkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada şizofren hastalarla sağlıklı kontrolerin plazma çinko düzeyleri karlaştırılmıştır. Kısa süreli antipsikotik ilaç kullanan hastalarda plazma çinko düzeyleri sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. İki yıldan uzun süreli antipsikotik ilaç kullanan hastalarda plazma çinko düzeyleri, bir yıldan az ilaç kullananlara oranla yüksek bulunmuş, sonuçlar literatür bilgileri ile tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çinko Davranış. Çinko. Şizofreni

I Kilin Araştırma 1991. 94 14-418

İz elementlerin vücudun çeşitli metabolik süreçlerinde aktif rol oynadıkları bilinmektedir. Son kanıtlar iz elementlerdeki konsantrasyon değişikliklerinin insanın davranışları ve emosyonel hayatı üzerinde etkili olduğunu göstermektedir (1).

Bugün psikiyatrik bozukluklardaki muhtemel rolü dikkate alındığında çinko, diğer eser elementlerle birlikte yakın ilgi toplamaktadır (1).

Geliş, Tarihi: 13.4.1991

Kabul Tarihi: 17.8.1991

Yazışma Adresi: Prof.Dr.t.'oşkun SARMAN
Ank.Üni. Tıp Fak. Psikiyatri ABD,
ANKARA

SUMMARY

It is accepted that trace elements play an active role in many metabolic processes of the human body. Some recent studies show that concentration changes in blood zinc levels effects behaviors and emotions of human beings. This study investigates the blood zinc levels in schizophrenic patients in a controlled study comparing relevant levels of zinc in normals and schizophrenics. Zinc levels in plasma of patients who take anti-psychotic drugs for a short period were found lower than healthy controls. Zinc levels in plasma of patients who take anti-psychotic drugs, more than 2 years were found higher than the ones who used the drugs less than a year. The results are discussed under the light of recent literature findings.

KeyWords: Zinc, Behavior, Schizophrenia

Turk J Resc Med Sci 1991;9:414-418

Çinkonun önemi onun normal beyin gelişmesinde esas elemanlardan biri olmasından kaynaklanmaktadır. Çinko azlığının özellikle hamileliğin üçüncü trimesterinde olması halinde beyin hücre sayısında azalmaya, stoplazma ile nükleus oranında değişikliğe yani dejenerasyona yol açarak beyin hacminin küçülmesine sebep olduğu belirlenmiştir (2). Zira çinko DNA ve RNA için beyinde çok önemli bir elementtir. Bu da çinkonun nöronal maturasyon ve proliferasyon için olan önemini ortaya koymaktadır. Yapılan araştırmalarda çinko eksikliği ile SSS malformasyonları ve çocukların öğrenme zorluğu arasında %30'a varan oranlarda ilişkinin olduğu bulunmuştur.

Nöronal gelişim yanı sıra çinkonun bizzat nöronal fonksiyon üzerine de etkisi vardır. Böyle olunca aksonal iletim ve transportta önemli rol oynamaktadır. Bu çinkonun ruh hastalıklarının izahında önemli yeri olan sinaptik transmisyonadaki etkisini işaret eder (2,3).

Radyoaktif çinko kullanılarak yapılan çalışmalar Zn^{65} 'in beyinde en çok tutulduğu bölgelerin hippocampus, amygdalar ve neokorteks olduğunu göstermektedir. Bu demektir ki çinko eksikliği durumlarında en çok etkilenecek beyin bölgeleri daha ziyade buraları olmaktadır (2). Bu ilişki psikiyatri açısından önemlidir. Zira adı geçen bölgeler psikofizyoloji yani insanın davranış ve emosyonel hayatı üzerinde etkili ve bu fonksiyonlara yataklık eden bölgelerdir. Buraları regülasyonu, heyecanların oluşumunu, bellek fonksiyonlarını, beslenmeyi, cinsel ve ağırsif dürtüleri ve davranışlarımızın modülasyonunu sağlayan anatomik yapılarıdır (4,5).

Yine özellikle başta şizofreni olmak üzere, mani ve melankoli gibi affektif psikozlarda biyokimyasal nedenler arasında adı geçen biyojenaminlerin çoğunlukla bulunduğu bölgelerin buraları olması da çinkonun önemine bir başka açıdan işaret edebilir (1,2).

İşte böylesine önemli olan bölgelerde çinkomu! selektif olarak daha çok bulunması çinko eksiklikleri ve fazlalıklar ile davranış, emosyonlar ve bazı ruh hastalıkları arasında bir ilişkinin olması ihtimalini güçlendirmektedir. Bu görüşten hareketle yapılan birçok araştırmalar çinko eksiklik ve fazlalıkları ile psikiyatrik bozukluklar arasında bir ilişkiye yönelmiştir. Nitekim bazı ilginç ve tartışmaya açık sonuçlar da elde edilmiştir. Bunlar içinde en önemlisi çinko ile şizofreni, alkolizm, Wilson hastalığı, demanslar ve hiperaktif çocuklar arasında ilişkidir (1,6,7). En vurgulayıcı olanı ise şizofrenlerde elde edilen sonuçlardır. Mevcut literatür bulgularına göre şizofrenlerde, alkol bağımlılarında ve hiperaktif çocuklarda çinko eksikliği, presenil demanslarda ise çinko fazlalığı tesbit edilmiştir (1,3,6,7).

Biz çalışmamıza şizofren hastalarda plazma çinko düzeylerini kendi toplumumuz içinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı amaçlıyarak başladık. Ancak arzuladığımız, hiç ilaç kullanmamış hasta grubunu oluşturmamız mümkün olmadı. Zira çalışmaya almayı planladığımız hastaların büyük çoğunluğu uzun veya kısa süreli de olsa tedavi görmüş, çeşitli antipsikotik ilaçları almış olan has-

talardı. Bu sebeple hastaları hastalık ve ilaç kullanma süreleri yönünden birbirleriyle ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak bir sonuca gitmeye çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri Kliniğine ayaklan başvuran ve yatarak tedavi gören DSM III tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı alan hastalar alınmışlardır, denekler metabolizmanın en sağlıklı olduğu düşünülen 20-30 yaş arasındadırlar. Anamnez, fizik ve nörolojik muayene rutin kan, idrar ve EKG tetkikleri yapılarak organik bir hastalığı olmadığı düşünülenler çalışmaya alınmış, organik bir hastalık düşünülenler çalışma dışı bırakılmışlardır. Kontrol grubu da aynı yaş grubunda organik ve ruhsal bir hastalığı olmayanlardan seçilmişlerdir. Çalışmaya 37 hasta (10 kadın, 27 erkek) ve 38 kontrol (15 kadın, 23 erkek) olmak üzere toplam 75 kişi alınmıştır.

Deneklerden sabah ilaçlarını almadan ve aç iken 2 ml 'itrat ihtiva eden tüplere 8 ml kan alındı. Alınan kanlar 3500 devir/dk. 10 dakika süre ile santrifüj edilerek plazmalar ayrıldı. Deney gününe kadar -20°C'de saklanan plazmaların ölçümlerinde atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanıldı (varian teehlon model 1200). Sonuçlar g/ml cinsinden ifade edildi.

İstatistik değerlendirme t testi uygulandı.

SONUÇLAR

Hastalan ilaç kullanma süreleri yönünden kendi aralarında ve kontrol grubu ile ele alarak yaptığımız değerlendirmede şu sonuçlar elde edilmiştir.

a. Bir yıldan az ilaç kullanan hastalarla 1-2 yıl arasında ilaç kullananlar karşılaştırıldığında: 1-2 yıl arası ilaç kullananlarda plazma ilaç çinko düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Fakat aradaki fark istatistiki anlamlıkta değildir.

b. Bir yıldan az ilaç kullanan hastalarla, iki yıldan fazla ilaç kullanan hastalar karşılaştırıldığında, iki yıldan fazla ilaç kullanan hastalarda diğer gruba göre plazma çinko düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Fark istatistiki anlamlılıktadır.

c. Bir yıldan az ilaç kullanan hastalarla kontrol grubunun karşılaştırılmasında, hasta grubunda plazma çinko düzeyleri kontrol grubuna oranla daha düşüktür. Fark istatistiki anlamlılıktadır, sonuçlar tablolarda gösterilmiştir (Tablo 1,2,3).

Tablo 1. Hasta grubu plazma çinko düzeyleri (gr/ml)

| Adı | yaşı | Egi. | KADIN HASTALAR | | | İlaç K.S. | Zn |
|----------------|------|------|----------------|------------|--|-----------|---------|
| | | | Kı Tanı | İlasi.Sür. | | | |
| N.Y. | 28 | L | SCHIZOPII | 1 Yıl | | 2 Ay | 0.6052 |
| E.Y. | 27 | L | SCHIZOPII | 5 Yıl | | 2 Yıl | 0.6226 |
| S. Fi. | 22 | L | SCHIZOPII | 6 Ay | | 2 Ay | 0.7174 |
| N.K. | 26 | O | SCHIZOPII | 5 Yıl | | 1 Ay | 0.5740 |
| V.U. | 28 | | SCHIZOPII | 6 Yıl | | 2 Yıl | 0.6093 |
| M.U. | 29 | i | SCHIZOPII | 3 Yıl | | 1 Yıl | 0.6296 |
| N.Ç. | 28 | İ | SCHIZOPII | 3 Ay | | 3 Ay | 0.6412 |
| S.K. | 27 | L | SCHIZOPII | 6 Yıl | | 3 Yıl | 1.0314 |
| A.Ş. | 24 | i | SCHIZOPII | 5 Yıl | | 3 Yıl | 1.8744 |
| r.ş. | 22 | L | SCHIZOPII | 3 Yıl | | 3 Yıl | 0.8744 |
| ERKEK HASTALAR | | | | | | | |
| A.Z.G | 24 | I | SCHIZOPII | 4 Yıl | | 3 Ay | 0.7846 |
| A.n. | 28 | i | scnrzopu | 10 Yıl | | 1 Ay | 0.6546 |
| E.K. | 24 | Y | SCHIZOPII | 5 Yıl | | 2 Ay | 0.7398 |
| U.S. | 29 | O | SCHIZOPII | 7 Yıl | | 1 Yıl | 0.7040 |
| Y.D. | 23 | E | SCHIZOPII | 4 Yıl | | 2 Yıl | 0.7534 |
| M.n. | 29 | L | SCHIZOPII | 7 Yıl | | 6 Yıl | 0.6682 |
| A.Ş. | 25 | i | SCHIZOPII | 5 Yıl | | 16 Ay | 0.5696 |
| M.Ş.S. | 27 | O | SCHIZOPII | 1 Yıl | | 1 Ay | 0.5112 |
| O.Y. | 26 | L | SCHIZOPII | 1 Yıl | | 1 Ay | 0.5606 |
| M.A. | 23 | E | SCHIZOPII | 1 Yıl | | 1 Uf | 0.5470 |
| R.D. | 28 | i | SCHIZOPII | 2 Yıl | | 2 Yıl | 1.0626 |
| A.K. | 26 | i | SCHIZOPII | 5 Yıl | | 5 Yıl | 0.7624 |
| H.P. | 28 | i | SCHIZOPII | 8 Yıl | | 5 Yıl | 1.0986 |
| N.C. | 20 | i | SCHIZOPII | 5 Yıl | | 2 Yıl | 0.7624 |
| M.K. | 30 | i | SCHIZOPII | 5 Yıl | | | 0.9418 |
| S.Y. | 27 | Y | SCHIZOPII | 7 Yıl | | 3 Yıl | 0.6860 |
| A.K. | 24 | O | SCHIZOPII | 3 Yıl | | 3 Yıl | 0.6636 |
| R.B. | 25 | i | SCHIZOPII | 12 Yıl | | 7 Yıl | 0.5604 |
| H.K. | 25 | i | SCHIZOPII | 9 Yıl | | 2 Yıl | 0.5470 |
| H.K. | 24 | L | SCHIZOPII | 3 Yıl | | 3 Yıl | 0.6502 |
| Ş.B. | 30 | L | SCHIZOPII | 2 Yıl | | 2 Yıl | 0.6950 |
| Ü.G. | 25 | O | SCHIZOPII | 9 Yıl | | 15 Ay | 0.6052 |
| İ.O. | 27 | i | SCHIZOPII | 2 Yıl | | 2 Yıl | 0.5604 |
| Y.K. | 28 | i | SCHIZOPII | 10 Yıl | | 4 Ay | 0.68.16 |
| A.G. | 22 | L | SCHIZOPII | 2 Yıl | | 2 Yıl | 0.8070 |
| E.T. | 30 | O | SCHIZOPII | 10 Yıl | | 2 Yıl | 0.7310 |
| İLK. | 20 | O | SCHIZOPII | 1 Yıl | | 1 Yıl | 0.9418 |

İlaç K.S. İlaç kullanma Süresi O : Orta Ok
 I. : Lise mezunu İ : İlk Okul mezunu

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada; kliniğe başvuran hastaların hemen tamamına yakının önceden ilaç (antipsikotik) kullanmaya başladığı görüldüğünden şizofreni tanısı almış fakat ilaç kullanmayan hasta grubu oluşturamamızın mümkün olmadığını yukarıda ifade etmiştik. Yapılan çeşitli çalışmalarla

fenotiazin grubu ilaçların (perfenazin, klorpromazin vb.) çinko düzeyini saptamak mümkün değildir (7). Bu durum dikkate alınarak hastaların ilaç kullanma sürelerine göre değerlendirilmeyoluna gidilmiştir.

a. Bir yıldan az ilaç kullanan hastalarla iki yıldan fazla ilaç kullanan hastalar arasındaki fark önemli görülmüş ve iki yıldan fazla ilaç kullanan

Tablo 2. Kontrol grubu plazma çinko düzeyleri (gr/ml.)

| KADIN KONTROL GRUBU | | | |
|---------------------|------|-------|---------|
| Adı | Yaşı | Eğil. | Zn |
| E.G. | 23 | Y | 0.6278 |
| K.T. | 22 | Y | 0.2654 |
| İMİ. | 20 | E | 0.6458 |
| B.Ç. | 20 | L | 0.5740 |
| A.S. | 22 | Y | 0.7624 |
| A.Y. | 23 | L | 0.7758 |
| H.Ç. | 20 | L | 0.6234 |
| G.B. | 23 | Y | 0.7444 |
| N.T. | 23 | Y | 0.6350 |
| E.Y. | 27 | L | 0.8072 |
| İLK. | 23 | Y | 0.5830 |
| E.S. | 29 | Y | 0.6502 |
| O.K. | 26 | E | 0.69.60 |
| Ş.Y. | 23 | Y | 0.6862 |
| H.G. | 29 | Y | 0.7892 |
| ERKEK KONTROL GRUBU | | | |
| A.S. | 27 | Y | 0.8564 |
| V.O. | 23 | Y | 0.8040 |
| O.Ç. | 23 | Y | 0.6726 |
| M.A. | 26 | Y | 0.7488 |
| F.D. | 24 | Y | 0.7310 |
| M.A. | 26 | Y | 0.7862 |
| n.o. | 24 | Y | 0.7398 |
| S.T. | 25 | Y | 0.7382 |
| İ.P. | 29 | Y | 0.6278 |
| S.T. | 24 | L | 0.7322 |
| M.İ. | 30 | Y | 0.7220 |
| Ö.S. | 24 | L | 0.7424 |
| M.D. | 25 | E | 0.7982 |
| M.Y. | 26 | Y | 0.7702 |
| A.G. | 25 | Y | 0.7624 |
| E.Ç. | 23 | Y | 0.7982 |
| A.Ö. | 23 | Y | 0.6276 |
| O.K. | 24 | Y | 0.8968 |
| G.A. | 24 | Y | 0.9148 |
| A.Ö. | 24 | Y | 0.6592 |
| K.Ş. | 22 | L | 0.7086 |
| O.K. | 23 | Y | 0.6682 |
| N.Y. | 23 | Y | 0.6054 |

hastalarda plazma çinko düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

b. Yine bir yıldan az ilaç kullanan hastalarla kontrol grubunu karşılaştırdığımızda, kontrol grubu plazma çinko düzeylerinin hasta grubundan anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 4. Bir yıldan az ilaç kullananlarla bir-iki yıl arası ilaç kullananların karşılaştırılması

| Zn | |
|---|-------------------------|
| $T = 0.6419 - 0.7153/0.0444 = -1.653$ | $Sx_1 - X_2 = 0.0444$ |
| $1.653 < 2.080$ | $T = 2.080$ 21, .975 |
| İki grup ortalamaları arasında fark yoktur. (Yığın varyansları farklı varsayılmıştır.) | |
| B. Bir yıldan az ilaç kullananlarla iki yıldan fazla ilaç kullananların karşılaştırılması. | |
| Zn | |
| $T = 0.6419 - 0.8240/0.0746 = -2.2.441$ | $Sx_1 - X_2 = 0.0746$ |
| $2.441 > 2.306$ | $T = 2.306$ 8, .975 |
| İki grup ortalamaları arasında fark vardır. (Yığın varyansları farklı varsayılmışlardır.) | |
| C. Bir yıldan az ilaç kullananlarla kontrol (K,E) kontrol grubunun karşılaştırılması. | |
| Zn | |
| $T = 0.6419 - 0.7039/0.0306 = -2.026$ | $Sx_1 - X_2 = 0.0306$ |
| $2.026 > 2.021$ | $T = 2.021$ 43, .975 |
| İki grup ortalamaları arasında fark vardır. (Yığın varyansları eşil varsayılmıştır.) | |

Bu sonuçlar fenotiazin grubu ilaçların çinko uptakeini artırdığını göstermektedir (2). Nitekim Steven G.Potkin, David Shore ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BOS çinko düzeylerinin ilaç kullanan şizofrenlerde ilaç kullanan şizofrenlere ve sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir (7).

Bu sonuçlar bizim kısa süreli ilaç kullanan hastalarla, uzun süreli ilaç kullanan ve kontrol grupları arasında elde ettiğimiz farklı sonuçlarla paralellik göstermekte ve çinkonun önemini ortaya çıkarmaktadır.

Çinko'ye diğer iz elementlerle ilgili çalışmalar tıbbın çeşitli dallarında olduğu gibi psikiyatri alanında da sürdürülmektedir. Elde edilen sonuçların yorumlanması güç olmakla birlikte ümit verici ve geleceğe yönelik çalışmaları teşvik edicidir.

Tedavi yönünden ümit verici olan Li iz elementini u/uı yıllardır psikiyatride manik depresil' psikozun prollaksi ve tedavisinde başarı ile kullanılıyor olmasıdır. Bunun önemle gözönünde tutulması gerekir (S).

Münferit çalışmalarda çinkonun bazı ruhsal hastalıkların semptomatik düzelmesinde etkili olduğu ifade edilmesine rağmen bu gün için çinko prollaksi ve tedavi yönünden rutin kullanılan bir ele met durumunda değildir (1). Zamanın bu alanda ne getireceği kestirilemez.

Ancak burada önemle vurgulamak istediğimiz husus; gelişen teknoloji ile çinko ve diğer iz elementleri beyin ve davranış üzerine olan etkileri daha iyi anlaşıldıkça kompleks bir çok olayın açıklanabilir hale geleceğidir.

KAYNAKLAR

1. Srinivasan D!': Trace elemets in psychiealric illnes. Brilish Journal of liospital Medicinc. August 1981. 77-9.
2. Peiffer C Carl and Braverman R.Lric: /inc. the Brain and Behflvicr. Biological Psychiatry Vol. 17 No: 4. 1982,513-32.
3. Henkin L. Robert et al: A Syndrome of acul Zinc Loss. Arch Neurol Vol 32. Nov 1975, 745-51.
4. GÜRÜN Sami. GÜVLNHR Adnan. KIRÇAK Vcfik, ÇAĞLAR İsmet. ÖOH Doğan, BİLGİN Kemal, YALTKAYA Korkut: Sinir Hasıalıkları Semiyolojisi. Ank. Üni. Tıp Fak. Yay.Sayı 427 1982, 416-21.
5. SONTIAR Ayhan: Temel Psikiyatri, Psikofizyolojik 'Fcmeller. 1981. 130-18.
6. BARLOW P.J.PhD. el al: Trace metal abnormalities in Long-Stay h\peractive menthaly handicapped childern an agitater senil demarus Journal of the Roya! Society of Medicine. Volume 79 October 1986. 581-3.
7. Potkin. Shore. Torrey, Weinberger, Gillin, Henkin. Aparwal and Wyatt: CS/Zinc Consentrations in lac-Heroin Ad-dicts and Patients with Schizophrenia: Preliminerry obser-vations Biologöcal Psychiatry, Vol. 17, No: 11 1882,1315-22.
8. Jeferson W. James. Circisl 1 LJohn: "Lityum Ansiklopedisi - 1988": 30-39. Çev.Dr.Saygılı Refet. Dr.Bayraktar İirhan.