

Atipik Antipsikotiklerle Tedavi Sürecinde Görülen Hiperhomosisteinemi Metabolik Sendromdan Bağımsızdır

Hyperhomocysteinemia in Treatment with Atypical Antipsychotics is Independent of Metabolic Syndrome

Emre Sarandöl¹, Meral Demirci Akgün¹, Aslı Sarandöl¹,
Esma Sürmen Gür¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa

ÖZ

Şizofreni olgularında homosistein (Hcy) ve metabolik sendrom (MetS) arasında güçlü ilişki olduğu bildirilmiş ve Hcy düzeylerindeki artışın atipik antipsikotikler (AA) ile uyarılan metabolik değişikliklere bağlı gelişebileceği düşünülmüştür. Artmış Hcy düzeylerinin negatif yönde etkilediği serum paraoksanaz (PON-1) aktivitesi, şizofrenili bireylerde düşük bulunmaktadır ve bu durumun metabolik yan etkilere neden olabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmada, AA tedavisi alan şizofreni kişilerde Hcy düzeyleri, PON-1 aktivitesi ve MetS indikatörlerinin birbirlerinden nasıl etkilendiğini incelemek üzere yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı ve MetS göstergelerine göre eşleştirilmiş 45 şizofreni olgusu ve 43 sağlıklı kontrol ile çalışıldı. Şizofreni olgularında serum Hcy düzeyleri anlamlı olarak yüksek ($15 \pm 8 \mu\text{mol/L}$ ve $12 \pm 3 \mu\text{mol/L}$) bulunurken, PON aktivitesinde ($182 \pm 82 \text{ U/L}$ ve $216 \pm 110 \text{ U/L}$) azalma eğilimi olduğu gözlemlendi. Metabolik sendromu olan ve olmayan bireylerin Hcy konsantrasyonları arasında fark yoktu (Şizofreni grubunda sırasıyla, $14 \pm 4 \mu\text{mol/L}$ ve $16 \pm 9 \mu\text{mol/L}$; Kontrol grubunda sırasıyla, $12 \pm 3 \mu\text{mol/L}$ and $13 \pm 7 \mu\text{mol/L}$). Benzer şekilde, PON ve aril esteraz (AE) aktiviteleri değerlendirildiğinde metabolik sendromu olan ve olmayan şizofreni grubundaki bireylerin (PON: sırasıyla, $185 \pm 100 \text{ U/L}$ ve $181 \pm 76 \text{ U/L}$; AE: sırasıyla, $84 \pm 34 \text{ kU/L}$ ve $89 \pm 20 \text{ kU/L}$) ve kontrol grubundaki bireylerin (PON: sırasıyla, $215 \pm 111 \text{ U/L}$ ve $216 \pm 113 \text{ U/L}$; AE: sırasıyla, $83 \pm 27 \text{ kU/L}$ ve $88 \pm 33 \text{ kU/L}$) enzim aktivitelerinde fark bulunmadı. Hcy düzeyleri ile MetS göstergeleri arasında istatistiksel ilişki saptanmadı. Sonuçlara göre, AA tedavisi alan şizofreni olgularında Hcy düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir ve bu durum MetS varlığından etkilenmemektedir.

Anahtar sözcükler: Atipik antipsikotikler, şizofreni, homosistein, metabolik sendrom

ABSTRACT

Strong association between homocysteine (Hcy) and metabolic syndrome (MetS) is documented in individuals with schizophrenia and it is suggested that alterations in Hcy levels might be secondary to metabolic changes induced by atypical antipsychotics (AA). Serum paraoxonase (PON-1) activity, which is negatively affected by increased Hcy concentrations are lower in schizophrenia, and this may impact the development of metabolic side effects. Forty-five subjects with schizophrenia and 43 healthy volunteers, matched according to age, gender, smoking habits, and MetS predictors, were enrolled in this study to examine how Hcy level, PON-1 activity, and MetS indicators influence each other in schizophrenic individuals on AA treatment. Serum Hcy concentrations were significantly higher ($15 \pm 8 \mu\text{mol/L}$ vs $12 \pm 3 \mu\text{mol/L}$), and PON activity tended to be impaired ($182 \pm 82 \text{ U/L}$ vs $216 \pm 110 \text{ U/L}$) in schizophrenia. Serum Hcy concentrations were not different between subjects with and without metabolic syndrome in study ($14 \pm 4 \mu\text{mol/L}$ and $16 \pm 9 \mu\text{mol/L}$) and control groups ($12 \pm 3 \mu\text{mol/L}$ and $13 \pm 7 \mu\text{mol/L}$), respectively. Similarly, PON and aryl esterase (AE) activities were not different between subjects with and without metabolic syndrome in study (PON: $185 \pm 100 \text{ U/L}$ and $181 \pm 76 \text{ U/L}$; AE: $84 \pm 34 \text{ kU/L}$ and $89 \pm 20 \text{ kU/L}$) and control (PON: $215 \pm 111 \text{ U/L}$ and $216 \pm 113 \text{ U/L}$; AE: $83 \pm 27 \text{ kU/L}$ and $88 \pm 33 \text{ kU/L}$) groups, respectively. Hcy levels and MetS predictors were not statistically correlated.

Results indicate that schizophrenic subjects on AA treatment have increased levels of Hcy compared to healthy controls and this is not influenced by the presence of MetS.

Keywords: Atypical antipsychotics, schizophrenia, homocysteine, metabolic syndrome

Giriş

Şizofreni fiziksel, bilişsel ve psikososyal fonksiyonların kronik ve ilerleyici tarzda bozulması ile karakterize ciddi bir psikiyatrik rahatsızlıktır. Dünya Sağlık Örgütü, şizofreninin erişkinlerde %0,45 prevalans ile tüm dünyada yaklaşık 24 milyon insanı etkilediğini bildirmektedir (World Health Organization 2022). Şizofrenili bireylerde beklenen yaşam süresi genel popülasyona göre daha düşüktür ve mortalite artışının öne çıkan nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Şizofren vakalarında KVH nedeniyle ölüm riski genel topluma göre iki kat daha fazladır (Hennekens ve ark. 2005, Brown ve ark. 2000). Bu nedenle, şizofrenide KVH gelişimini tetikleyen mekanizmalar üzerine yapılan çalışmalar çok değerlidir. Dislipidemi, abdominal obezite, hipertansiyon ve hiperglisemi KVH için majör risk faktörleridir ve bu risk faktörlerinin bir araya gelmesi metabolik sendromu (MetS) meydana getirir.

Geleneksel risk faktörlerinin ötesinde, hiperhomosisteinemi (HHcy) KVH için yeni bir risk faktörü olarak öne sürülmektedir (Obradovic et al. 2018). HHcy, serum Homosistein (Hcy) düzeyinin 15 µmol/L'den büyük olması olarak tanımlanır. Protein sentezine katılmayan bir amino asit olan Hcy, metyonin amino asidinin demetilasyonu ile meydana gelir ve kandaki konsantrasyonu bazı metabolik bozukluklar, beslenme yetersizliği, bazı tedavi ajanları ya da genetik polimorfizm nedeniyle yükselebilir (Numata ve ark. 2015, Fe'li ve ark. 2020). Diğer taraftan, şizofrenide yüksek serum/plazma Hcy düzeyleri bildirilmiş, hatta bu durumun şizofreniye neden olabileceği iddia edilmiştir (Muntjewerff ve ark. 2006, Nishi ve ark. 2014). Muntjewerff ve ark. (2006) Hcy düzeyinde 5-µmol/L' lik bir artışın şizofreni riskini %70 arttırdığını göstermiştir. Plazma total Hcy düzeyi ile şizofreni arasında nedensel bir ilişkinin varlığı bir Medelian randomizasyon çalışması ile de gösterilmiştir (Numata ve ark. 2015). Bu yüzden, serumda Hcy düzeylerinin artışı şizofrenide KVH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilebilir. Bundan başka, Vuksan-Ćusa ve ark. (2011) şizofrenili bireylerde HHcy ve MetS arasında güçlü bir ilişki olduğunu, Esteghamati ve ark. (2014) ise HHcy ve MetS'un KVH gelişiminde birlikte etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Yukarıda ifade edilen verilere rağmen, şizofrenide HHcy ile MetS ilişkisi hakkında farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır: Huang ve ark. (2020) şizofreni vakalarında Hcy düzeylerinin VKİ ile negatif ilişkili olduğunu bildirirken, Wysokinski ve ark. (2013) Hcy düzeylerinin bel çevresi ve bel-kalça oranı ile pozitif ilişkili olduğunu ancak VKİ ile ilişkili olmadığını ifade etmiştir. Misiak ve ark. (2014)' a ait bir çalışmada atipik antipsikotikler (AA) ile tedavinin, VKİ artışı da olan şizofrenik bireylerde, Hcy düzeylerinde anlamlı artışa neden olduğu gözlenmiştir. Aynı araştırmacılar Hcy düzeyindeki değişikliklerin vakaların bazal metabolik parametreleri ile ilişkili olduğunu ve MetS veya MetS'un komponentlerinin Hcy düzeyleri ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak, Hcy düzeylerindeki değişimlerin AA ile uyarılan metabolik değişikliklere bağlı olabileceği görüşüne varmışlardır (Misiak ve ark. 2014). Hcy düzeyleri ve MetS belirteçleri arasındaki ilişkiyle ilgili çelişkili sonuçlar bu konunun ileri çalışmalara ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (Huang ve ark. 2020).

İnsan serum paraoksonaz-1 (PON-1) enzimi karaciğerde sentezlenen, hem paraoksonaz (PON) hem de arilesteraz (AE) aktiviteleri olan, lipoproteinlerin peroksidasyona karşı korunmasında önemli görevi olan, HDL'ye bağlı bir esterazdır (Suematsu ve ark. 2019). PON aktivitesi paraokson gibi organofosfat bileşiklerinin hidrolizini sağlarken, AE aktivitesi fenilasetat gibi karboksilli esterlerin hidrolizini gerçekleştirir. PON ve AE aktiviteleri PON-1'in antioksidan özelliğini oluşturarak KVH gelişimine karşı koruyuculuk sağlar (Kennedy ve ark. 2013). PON-1'in anti-aterojenik ve kardiyak koruyucu etkileri iyi bilinmektedir (Karabina ve ark. 2005). Stabil koroner kalp hastalarında, miyokard infarktüsü sonrasında ve yüksek KVH riski olan hastalarda PON-1 aktivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (Granér ve ark. 2006). PON-1 aktivitesi ve KVH riskinin ters ilişkili olduğu birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (Kunutsor ve ark. 2016). Ayrıca, serum PON-1 aktivitesi Hcy düzeylerindeki artıştan olumsuz olarak etkilenmektedir. Hcy plazmada hızla oto-okside olarak homosistin disülfidleri ve homosistein tiyolaktan oluşturur (Andersson ve ark. 1995). Artan homosistein tiyolaktan birçok proteinin yapılarındaki Lys amino asitleri ile reaksiyona girerek biyolojik aktivitelerini etkiler; bu şekilde, artan homosistein tiyolaktan düzeyleri PON-1 aktivitesinde de azalmaya neden olur (Ferretti ve ark. 2003).

Şizofrenide PON-1 aktivitesi ile ilgili araştırmalar son yıllarda hızlanmıştır. Günümüzde, ilaç kullanmayan, ilk epizod şizofreni olgularında, PON-1 aktivitesinin düşük olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Moreira ve ark. 2019). Daha önceki bir çalışmada grubumuz PON-1 aktivitesinin şizofrenik bireylerde daha düşük olduğunu göstermiştir (Sarandol ve ark. 2007). Adı geçen çalışmanın verilerine göre, şizofrenili kişilerde düşük paraoksonaz aktivitesi nedeniyle daha yüksek koroner arter hastalığı riski olduğu sonucuna varılmıştır. Daha sonra, Ünsal ve ark. (2013), olanzapine tedavisi alan şizofreni olgularında PON-1 aktivitesi ve HDL-kolesterol konsantrasyonlarının düşük olduğunu göstererek, azalan PON-1 aktivitesinin metabolik yan etkilerin gelişiminde rol oynayabileceğini öne sürmüştür.

Şizofrenide, Hcy düzeyleri, PON-1 aktivitesi ve MetS belirteçlerindeki değişikliklerin birbirini nasıl etkilediği konusunda henüz bir fikir birliği sağlanmamıştır. Bu çalışmada, AA tedavisi alan şizofreni olgularında, MetS varlığında ve yokluğunda Hcy düzeylerinin ve PON-1 aktivitesinin nasıl değiştiğini değerlendirmeyi planladık.

Yöntem

Örneklem

Bu kesitsel çalışmada, Aralık 2007 ve Ağustos 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Psikoz polikliniğine başvuran olgular değerlendirildi. Çalışma süresi içinde Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV, APA 1994) doğrultusunda şizofreni tanısı almış olan 126 kişi değerlendirildi. Aralarından 18-65 yaş arasında olan, en az 3 aydır AA tedavisi alanlar çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirildi. Diyabetes mellitus veya hipertansiyon tedavisi alanlar, miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay, malinite, böbrek veya karaciğer hastalığı hikayesi olanlar çalışmadan dışlandı. Bu doğrultuda, 65 beş yaş üzerinde olan 30 vaka, aterosklerotik kalp damar hastalığı olan 23 vaka, diyabetes mellitus ve/veya hipertansiyon tedavisi alan 17 vaka ve 3 aydan kısa süredir AA tedavisi alan 8 vaka çalışmaya dahil edilmedi.

Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında güç düzeyi % 80, anlamlılık düzeyi % 5 olmak üzere Hcy konsantrasyonu açısından vaka ve kontrol grupları arasındaki farkın etki büyüklüğü yapılan pilot çalışma sonucunda 0,60 olarak belirlendiğinde, her bir grupta minimum 43 denek olması gerektiği belirlendi. Çalışma kriterlerine uyan 45 vaka çalışma grubunu oluşturdu. Yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı ve MetS belirleyicileri açısından eşleştirilen 43 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Birinci derece yakınında psikiyatrik rahatsızlık olan, diyabetes mellitus veya hipertansiyon tedavisi alan, kardiyak veya serebral hastalık tanısı almış, herhangi bir nörolojik semptomu, karaciğer veya böbrek yetmezliği veya malinitesi olan kişiler kontrol grubuna dahil edilmedi.

İşlem

Tüm denekler metabolik sendrom tanısı için ATP-III (AHA) kriterlerine göre değerlendirildi (Grundy ve ark. 2005). Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm denekler çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onamları alındı. 2002 Helsinki Deklarasyonundaki kılavuzlara uygun olan bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Etik Komitesi tarafından kabul edildi (Tarih: 04.12.2007; No: 2007-23). Tüm vakalar iki ayrı psikiyatri uzmanı tarafından muayene edildi, majör sağlık problemleri açısından incelendi, sigara alışkanlıkları sorgulandı, vücut ağırlıkları, boyları, bel ve kalça çevresi ölçümleri ile kan basınçları kaydedildi. Kalite yönetim sistemi dokümanları içerisinde (<http://sakurdok.uludag.edu.tr/dosya.htm>) belirtildiği gibi, kurumumuzda bilgi gizliliği (PR-ENY-05) ve psikiyatri bölümüne ait her türlü evrak ve dosyanın güvenilirliği (PR-ENY-07) belirli bölüm ve kişilere yetki verilerek sınırlandırılmış ve güvence altına alınmıştır.

Biyokimyasal Analiz

On saatlik açlığı takiben alınan kan örneklerinden ayrılan serumlar PON ve AE aktivitelerinin ölçümü için porsiyonlanarak ölçüm gününe kadar -80°C'de saklandı. Geri kalan serumda Hcy düzeyleri uygun ticari kit (Siemens Medical Solutions Diagnostics) kullanılarak, Immulite 2000 cihazında; açlık kan şekeri, total kolesterol (T-kol), trigliserid (TG) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-kol) konsantrasyonları uygun Abbott ticari kitleri kullanılarak otoanalizörde (Aerose, U.S.A.) ölçüldü. Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-kol) konsantrasyonları Friedewald's formülü (Friedewald ve ark. 1972) ile hesaplandı. Serum PON ve AE aktiviteleri sırasıyla, Eckerson ve ark. (1983) ve Haagen ve Brock (1992) tarafından tarif edilen spektrofotometrik yöntemler ile ölçülerek sırasıyla, "U/L" ve "kU/L" olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistik analizleri, Windows 13.0 için istatistik yazılımı SPSS (Chicago, IL) kullanılarak yapıldı; tüm devamlı değişkenler ortalama (\pm standart sapma) olarak verildi. Yaklaşık normal dağılım Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki fark normal dağılım gösteren değişkenler için Independent Sample T-test ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi ile saptandı. Hcy konsantrasyonları, MetS belirteçleri, PON-1 ve AE aktiviteleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

Bulgular

Şizofreni vakaları ve sağlıklı kontrollerin demografik verileri arasında fark yoktu (Tablo1). İki grubun ATP-III (AHA) metabolik sendrom kriterlerinin sıklığı Tablo 2' de verilmiştir. Metabolik sendrom görülme sıklığı, kontroller (%27,6) ve vakalar (%24,4) arasında istatistiksel olarak farksızdı. İki grubun serum lipit konsantrasyonları (T-kol, TG, HDL-kol ve LDL-kol) arasında da fark yoktu (Tablo 3). Ortalama PON aktivitesi şizofreni vakalarında (182± 82 U/L), kontrollere (216 ± 110 U/L) kıyasla daha düşüktü; ancak, fark istatistiksel anlam göstermiyordu. Vaka grubunda AE aktiviteleri kontrol grubuna göre değişmemişti. Metabolik sendromu olan (16±8 yıl) ve olmayan(15±9 yıl) vakalarda şizofreni süresi farklı değildi.

Tablo 1. Şizofreni olguları ve kontrollerin demografik özellikleri

	Olgular (n=45)	Kontroller (n=43)	p
Yaş (yıl)	39 ± 11	37 ± 9	0,379
Kadın n (%)	21 (47)	19 (44,2)	0,815
Erkek n (%)	24 (53)	24 (55,8)	0,815
Sigara içen n (%)	20 (44,4)	21 (48,8)	0,680
VKİ	27,8 ±5,6	26,8 ± 4,2	0,293
SKB (mmHg)	114 ± 13	118 ± 10	0,081
DKB (mmHg)	74 ± 8	72 ± 7	0,109
Hastalık süresi (yıl)	16 ± 9		

VKİ: Vücut kitle indeksi; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı

Şizofreni grubunda homosistein konsantrasyonları kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 3). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde şizofreni grubunda Hcy düzeyleri erkeklerde (18±9 µmol/L) kadınlara oranla (12±4 µmol/L) anlamlı olarak daha yüksekti (0,001). Kontrol popülasyonunda erkeklerin Hcy düzeyleri (12±8 µmol/L) ile kadınlarınki (12±4 µmol/L) arasında istatistiksel fark yoktu.

Tablo 2. Şizofreni olguları ve kontrollerde ATP-III (AHA) metabolik sendrom kriterlerinin sıklığı

ATP-III (AHA) kriterleri	Olgular (n=45)	Kontroller (n=43)	p
Bel çevresi n(%) (K>88 cm; E>102 cm)	23(51,1)	17 (39,53)	0,276
Kan basıncı n(%) (Sistolik/Diyastolik)(≥130/85mmHg)	7 (15,6)	5(11,6)	0,591
HDL-kolesterol n(%) (K<50 mg/dL; E<40 mg/dL)	26(57,8)	25(58,1)	0,972
Trigliserit n(%) (≥150 mg/dL)	13(28,9)	15(34,9)	0,546
Açlık kan şekeri n(%) (≥100 mg/dL)	5(11,1)	2(4,7)	0,435
(+) kriter sayısı			
0 n(%)	9(20)	13(30)	0,268
1 n(%)	13(28,9)	11(26)	0,728
2 n(%)	12(26,7)	7(16)	0,236
3 n(%)	8(17,8)	10(23)	0,524
4 n(%)	2(4,4)	1(2,3)	0,682
5 n(%)	1(2,2)	1(2,3)	0,986

K: Kadın; E: Erkek; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

Serum Hcy konsantrasyonlarında, metabolik sendromu olan ve olmayan şizofreni olgularında (sırasıyla, 14±4 µmol/L and 16±9 µmol/L) ve kontrollerde (sırasıyla, 12±3 µmol/L and 13±7 µmol/L) fark görülmedi (Tablo 4). Şizofreni grubunda Hcy düzeyleri, MetS belirteçlerinden hiç biri ile ilişkili bulunmadı (bel çevresi, $r=0,064$; VKİ, $r=0,058$; sistolik kan basıncı, $r=0,0159$; diyastolik kan basıncı, $r=0,085$; TG, $r=0,042$; HDL-kol, $r=0,281$; açlık kan şekeri, $r=0,068$). Serum Hcy konsantrasyonları PON-1 ve AE aktiviteleri ile de ilişkili değildi.

Tablo 3. Şizofreni olguları ve kontrollerde serum lipitleri, paraoxonaz ve arilesteraz aktiviteleri ve homosistein konsantrasyonları

	Olgular (n=45)	Kontroller (n=43)	p
Total kolesterol (mg/dL)	203 ± 59	194 ± 45	0,445
Trigliserit (mg/dL)	134 ± 70	131 ± 58	0,997
HDL-kolesterol (mg/dL)	45 ± 11	45 ± 9	0,732
LDL-kolesterol	123 ±35	121 ± 27	0,613
Paraoxonaz (U/L)	182± 82	216 ± 110	0,277
Arilesteraze (kU/L)	88 ± 31	88 ± 24	0,847
Homosistein (µmol/L)	15 ± 8	12 ± 3	0,019

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Bu çalışmada kullanılan atipik antipsikotik ilaçlar metabolik sendrom oluşturma risklerine göre üç grupta sınıflandırıldı (Nasrallah ve ark. 2004). Clozapine ve olanzapine Grup 1'i, risperidone ve quetiapine Grup 2'yi ve

ziprasidone, aripiprazole ve amisulpride Grup 3' ü oluşturdu. Bu üç grupta metabolik sendrom görülme oranları arasında (sırasıyla, %31, %19 ve %17) istatistiksek fark bulunmadı.

Tablo 4. Metabolik sendromu olan ve olmayan şizofreni olguları ve kontrollerde paraoxonaz, arilesteraz aktiviteleri ve homosistein düzeyleri

	Olgular (n=45)			Kontroller (n=43)		
	MetS (+) (n=11)	MetS (-) (n= 34)	p	MetS (+) n= 12)	MetS (-) (n=31)	p
Paraoxonaz (U/L)	185± 100	181± 76	0,866	215± 111	216± 113	0,724
Arilesteraz (kU/L)	84 ± 34	89± 20	0,847	83 ± 27	88 ± 33	0,995
Homosistein (µmol/L)	14 ± 4	16 ± 9	0,948	12 ± 3	13 ± 7	0,481

MetS: Metabolik sendrom

Tartışma

Bu çalışmanın ana bulgusu, en az üç aydır AA tedavisi alan şizofreni olgularında serum Hcy konsantrasyonunun anlamlı olarak yüksek bulunmasıydı. Daha önceki yayınlar şizofrenide serum Hcy düzeyleri hakkında değişik sonuçlar bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki yüksek Hcy düzeylerinin tersine, Bicikova ve ark. (2011) altı ay AA tedavisinin şizofrenili bireylerde Hcy konsantrasyonunda anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını bildirmiş, Wysokinski ve ark. (2013) chlorpromazine tedavisi alan bireyler ile sağlıklı kontrollerin Hcy seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığını dikkat çekmiştir. Diğer yandan aynı çalışmada Wysokinski ve ark. (2013) bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak, erkeklerde Hcy düzeylerinin kadınlara göre daha yüksek olduğunu ifade etmiştir. Daha sonraki bir çalışmada Misiak ve ark. (2014), 12 haftalık AA tedavisini takiben Hcy düzeylerinin yükseldiğini göstermiş ve AA tedavisinin Hcy düzeyini yükselterek ve tek-karbon metabolizması üzerinde etkili olarak metabolik profili kötüleştirebileceği sonucuna varmıştır. Misiak ve ark. (2014)'ın yorumunun aksine, biz şizofrenide Hcy düzeylerindeki artışın MetS ile ilişkili olmadığını düşünüyoruz. Bu çalışmada vaka ve kontrol gruplarındaki denekler MetS belirteçlerine göre eşleştirildi ve Hcy düzeylerinin şizofreni vakalarında MetS varlığından bağımsız olarak daha yüksek olduğu görüldü. Aynı zamanda, Hcy konsantrasyonlarının MetS' u olan ve olmayan vakalar ve kontrollerde benzer değerlerde olması, Hcy düzeylerindeki artışın MetS' dan bağımsız olduğuna işaret etmektedir (Tablo 4). Bütün bunlara ilaveten, şizofreni grubunda, MetS belirteçleri ve Hcy düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmaması da artan Hcy konsantrasyonunun metabolik sendrom gelişiminden sorumlu olmayacağını düşündürmektedir.

Wysokinski ve ark. (2013) erkeklerde daha yüksek Hcy konsantrasyonu görülmesinin nedenini daha büyük vücut kitlesine sahip olmaları ile açıklamıştır. Büyük kas kitlelerinde kreatin sentezine metil grubu sağlamak üzere daha fazla Met metabolize olur, bu da daha fazla Hcy oluşumuna yol açar. Wysokinski ve ark. (2013) 'nın sonuçları çalışmalarındaki şizofreni ve sağlıklı kontrol gruplarının ikisi için de geçerliydi. Bizim çalışmamızda Hcy düzeyleri sadece çalışma grubundaki erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle çalışmamızda bu artışın erkek deneklerin yağ dışı vücut kitlesine bağlanması doğru değildir. Aslında çalışmamızdaki bütün şizofrenili bireylerde kontrollere kıyasla anlamlı yüksek Hcy seviyeleri görülmesi, bu durumun AA tedavisi alan şizofreni vakaları için oluşturabileceği riski vurgulamaktadır.

PON kardiyoprotektif etkileri ile bilinmektedir. PON aktivitesindeki azalmalar KVH ve MetS gelişme riskinde artış ile ilişkilidir. Gilca ve ark. (2014) düşük PON-1 aktivitesine sahip bireylerde kardiyak patoloji riskinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalara dikkat çekmiştir. PON aktivitesi şizofrenide de incelenmiş ve düşük düzeylerinin kalp damar sağlığına karşı olduğu bildirilmiştir (Sarandol ve ark. 2005, Gilca ve ark. 2014). Bu çalışmada da Sarandol ve ark. (2005) ve Gilca ve ark. (2014)' nın çalışmaları ile aynı doğrultuda olacak şekilde PON aktivitelerinin şizofreni grubunda, daha düşük olduğu görülmüş, MetS' u olan ve olmayan şizofreni vakalarında enzim aktivitelerinin benzer olduğu tespit edilmiştir. Vaka ve kontroller arasında AE aktiviteleri açısından fark görülmemiştir. Bu sonuçlar, PON enzim aktivitesinin, şizofrenide artan Hcy düzeyleri nedeniyle zayıflayabileceği savını desteklemektedir. AA ve PON-1 aktivitesiyle ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Gilca ve ark. (2014) clozapine ve risperidone ile tedavi edilen bireylerde PON ve AE aktivitelerinde artış bildirirken, Abdel-Salam ve ark. (2018) clozapine ile tedavi edilen şizofrenik sıçanların beyinlerinde PON-1 aktivitesinde artış olduğunu göstermiş, Unsal ve ark. (2013) farklı antipsikotiklerle tedavi edilen bireylerde PON-1 aktivitesinde farklı değişimler saptandığını bildirmiştir. Gunes ve ark. (2016) atipik antipsikotik alan bireylerde kontroller ile karşılaştırıldığında AE aktivitesinin arttığını, PON-1 aktivitesinin değişmediğini bulmuşlardır. Yakın zamandaki bir derlemede Moreira ve ark. (2019) PON ve AE aktivitelerinin ilk-epizot şizofreni vakalarında azaldığını, daha sonra bazı antipsikotikler ile tedavide normale döndüğünü öne sürmüştür. Daha yakın tarihli bir meta-analizde Goh ve ark. (2022) PON-1 aktivitesinin antipsikotikler (özellikle atipik antipsikotikler) ile değişmediğini ifade etmiştir. Yukarıda bahsedilen raporlardan da anlaşılacağı gibi,

henüz bu konuyla ilgili bir fikir birliği sağlanamamıştır, bu nedenle şizofrenide PON ve AE aktiviteleri hakkındaki yeni raporlar konuya yeni bakış açıları kazandıracaktır. Bu çalışmada, anlamlı olmasa da PON aktivitesinde gözlenen azalma, enzim aktivitesinin şizofrenide MetS' dan bağımsız olarak zayıfladığını öne sürmektedir.

Çalışmaya katılan denek sayısının düşük olması bir kısıtlılıktır. Daha büyük bir vaka grubu, istatistiksel analiz için güç sağlayacaktır. Ayrıca, farklı AA tedavileri alan daha büyük sayıdaki çalışma grupları ile AA alt gruplarının PON-1 ve Hcy düzeyleri üzerine etkisini ve bunların MetS belirteçleri ile ilişkilerini istatistiksel olarak değerlendirmek mümkün olacaktır. Vaka grubunun ilaçsız dönemine ait verilerinin değerlendirmeye katılması AA' lerin etkisinin tartışmasına güçlendirecektir. İlaç başlanmamış, farklı AA ile tedavileri planlanan daha geniş sayıda vaka grupları ile yapılacak yeni çalışmalar, şizofrenide AA' lerin Hcy ve PON-1 üzerine ve bunların MetS ile ilişkilerine etkilerinin anlaşılmasına yardım edecektir.

Sonuç

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, AA tedavisi alan şizofrenik bireylerde Hcy düzeyleri kontrollere göre daha yüksektir ve bu durum MetS varlığından etkilenmemektedir. AA tedavisi Hcy artışına neden olarak daha sonra PON aktivitesini zayıflatıp kardiyovasküler sistem için bir tehdit oluşturabilir. Farklı atipik antipsikotikler ile tedavi gören şizofreni vakaları ile yapılacak ileri çalışmalar, farklı grup AA' lerin Hcy metabolizması ve PON-1 aktivitesi üzerine etkileri hakkında yeni anlayışlar sağlayacaktır. Bu çalışmaların sonuçları şizofreni tedavisinde tercih edilecek AA seçiminde yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

- Abdel-Salam OM, El-Shamarka M, Omara EA (2018) Brain oxidative stress and neurodegeneration in the ketamine model of schizophrenia during antipsychotic treatment: Effects of N-acetylcysteine treatment. *React Oxyg Species*, 6:253-266.
- Andersson A, Lindgren A, Hultberg B (1995) Effect of thiol oxidation and thiol export from erythrocytes on determination of redox status of homocysteine and other thiols in plasma from healthy subjects and patients with cerebral infarction. *Clin Chem*, 41:361-366.
- APA (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington DC, American Psychiatric Association.
- Bicikova M, Hampl R, Hill M, Ripova D, Mohr P, Putz Z (2011) Neuro- and immunomodulatory steroids and other biochemical markers in drug-naive schizophrenia patients and the effect of treatment with atypical antipsychotics. *Neuro Endocrinol Lett*, 32:141-147.
- Brown S, Inskip H, Barraclough B (2000) Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 177:212-217.
- Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN (1983) The human serum paraoxonase polymorphism: Identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet*, 35:214-227.
- Esteghamati A, Hafezi-Nejad N, Zandieh A, Sheikhabaei S, Ebadi M, Nakhjavani M (2014) Homocysteine and metabolic syndrome: from clustering to additional utility in prediction of coronary heart disease. *J Cardiol*, 64:290-296.
- Fe'li SN, Yassini Ardekani SM, Dehghani A (2020) Relationship between serum homocysteine and metabolic syndrome among patients with schizophrenia and bipolar disorder: A cross sectional study. *Iran J Psychiatry*, 4:266-273.
- Ferretti G, Bacchetti T, Marotti E, Curatola G (2003) Effect of homocysteinylolation on human high-density lipoproteins: a correlation with paraoxonase activity. *Metabolism*, 52:146-151.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18:499-502.
- Gilca M, Piri G, Gaman L, Delia C, Iosif L, Atanasiu V et al. (2014) A study of antioxidant activity in patients with schizophrenia taking atypical antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*, 231:4703-4710.
- Goh XX, Tang PY, Tee SF (2022) Effects of antipsychotics on antioxidant defence system in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*, 309:114429-114437.
- Granér M, James RW, Kahri J, Nieminen MS, Syväne M, Taskinen MR (2006) Association of paraoxonase-1 activity and concentration with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 47:2429-2435.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. (2005) American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112:2735-2752.
- Güneş M, Camkurt MA, Bulut M, Demir S, İbiloglu AO, Kaya MC et al. (2016) Evaluation of paraoxonase, arylesterase and malondialdehyde levels in schizophrenia patients taking typical, atypical and combined antipsychotic treatment. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 14:345-350.
- Haagen L, Brock A (1992) A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1.1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 30:391-395.
- Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE (2005) Schizophrenia and increased risk of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 150:1115-1121.

- Huang Y, Wu K, Li H, Zhou J, Xiong D, Huang X et al. (2020) Homocysteine level, body mass index and clinical correlates in Chinese Han patients with schizophrenia. *Sci Rep*, 10:16119.
- Karabina SA, Lehner AN, Frank E, Parthasarathy S, Santanam N (2005) Oxidative inactivation of paraoxonase—implications in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*, 1725:213-221.
- Kennedy DJ, Tang WH, Fan Y, Wu Y, Mann S, Pepoy M et al (2013) Diminished antioxidant activity of high-density lipoprotein-associated proteins in chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*, 2:e000104.
- Kunutsor SK, Bakker SJ, James RW, Dullaart RP (2016) Serum paraoxonase-1 activity and risk of incident cardiovascular disease: The PREVEND study and meta-analysis of prospective population studies. *Atherosclerosis*, 245:143-154.
- Misiak B, Frydecka D, Łaczmanski Ł, Ślęzak R, Kiejna A (2014) Effects of second-generation antipsychotics on selected markers of one-carbon metabolism and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 70:1433-1441.
- Moreira EG, Boll KM, Correia DG, Soares JF, Rigobello C, Maes M (2019) Why should psychiatrists and neuroscientists worry about paraoxonase 1? *Curr Neuropharmacol*, 17:1004-1020.
- Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, den Heijer M (2006) Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 11:143-149.
- Nasallah HA, Newcomer JW (2004) Atypical antipsychotics and metabolics dysregulations: Evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol*, 24:7-14.
- Nishi A, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Kikuchi K, Shimodera S et al. (2014) Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 40:1154-1163.
- Numata S, Kinoshita M, Tajima A, Nishi A, Imoto I, Ohmori T (2015) Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Med Genet*, 16:54-59.
- Obradovic M, Zaric BL, Haidara MA, Isenovic ER. (2018) Link between homocysteine and cardiovascular diseases. *Curr Pharmacol Rep*, 4:1-9.
- Sarandol A, Kirli S, Akkaya C, Ocak N, Eroz E, Sarandol E (2007) Coronary artery disease risk factors in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *J Psychopharmacol*, 21:857-863.
- Suematsu Y, Goto M, Park C, Nunes ACF, Jing W, Streja E et al. (2019) Association of serum paraoxonase/arylesterase activity with all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 104:4848-4856.
- Unsal C, Albayrak Y, Albayrak N, Kuloglu M, Hashimoto K (2013) Reduced serum paraoxonase 1 (PON1) activity in patients with schizophrenia treated with olanzapine but not quetiapine. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9:1545.
- Vuksan-Ćusa B, Jakovljević M, Sagud M, Mihaljević Peleš A, Marčinko D, Topić R et al. (2011) Metabolic syndrome and serum homocysteine in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second generation antipsychotics. *Psychiatry Res*, 189:21-25.
- World Health Organization (2022) Schizophrenia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. (Accessed 10.01.2022).
- Wysokiński A, Kłoszewska I (2013) Homocysteine levels in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Neurochem Res*, 38:2056-2062.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olunduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study.