

## ŞİZOFRENİK PSİKOZLARDA SERUM KREATİN FOSFOKİNAZ AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Dr. Yahya ULAMIŞ x  
Dr. Hikmet ARTIRANxx  
Dr. Hasan KÂHYA x  
Dr. Ramiz BANOĞLU x  
Dr. Esin ÖZATALAYxxx  
Dr. Talat BAYBURTLUOĞLUxxx  
Dr. Nazan AYDINxxxx

### ÖZET :

*Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalında yararlanarak tedavi gören 30 şizofrenik hasta (10 akut, 20 kronik) ile 15 nörotik hasta ve 12 kişilik sağlıklı deneklerden oluşan kontrol gruplarında serum CPK aktivitesi ölçümü yapıldı.*

*Serum CPK aktivitesi akut 10 hastadan 7 sinde, kronik 20 hastanın da 2 sinde artmış bulundu. Kontrol gruplarında ise aktivite artışı mevcut değildi.*

*Serum CPK aktivitesi ile hastalık süresi arasında negatif bir korrelasyon, aktivite artışı ile paranoid belirtiler arasında pozitif bir korrelasyon tesbit edildi.*

*Sonuçta serum CPK aktivitesinin akut şizofreniklerin tanısında yardımcı bir laboratuvar yöntemi olarak kullanılabilceği kanatine varıldı.*

### GİRİŞ :

Etiyolojisi, gidişi, nasıl sonuçlandığı ve tedavi yöntemleri hala tartışmalı olan şizofreninin etiyojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalarda bir yandan psiko-sosyal kültürel faktörler üzerinde durulurken, diğer yandan organik incelemeler yapılmış, ancak varılan sonuçlar kesinlik kazanmamış olup, son yıllarda bazı biyokimyasal hipotezler ortaya koyulmaya başlanmıştır (8,32).

x: Atatürk Üni. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

xx: Artvin Devlet Hastanesi Psikiyatri Uzmanı

xxx: Atatürk Üni. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanı

xxxx: Atatürk Üni. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Serum enzim değışiklikleri ile ilgilenen birçok araştırıcı Şizofrenik hastalarda artmış CPK (kreatin fosfokinaz) aktivitesi bulmuşlar ve bunun merkezi bir etki ile olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

CPK enerji metabolizmasında önemli rolü olan intrasellüler bir enzimdir. Aşağıdaki kimyasal reaksiyonda katalizör görevi yapar ve bir fosfat grubunu adenozin difosfata (ADP) transfer ederek kreatin ve adenozin trifosfat (ATP) oluşumunu sağlar.



CPK fazlalık sırasına göre iskelet kası, beyin ve kalp kasında daha az olarak ise düz kas, böbrek, karaciğer ve tiroid bezinde bulunur (6).

CPK fazlalık sırasına göre iskelet kası, beyin ve kalp kasında daha az olarak ise düz kas, böbrek, karaciğer ve tiroid bezinde bulunur (6).

Serum CPK aktivitesi siyah ırkta beyazlara oranla, erkeklerde de kadınlara oranla yüksek bulunmuştur (25,31).

Serum CPK aktivitesi yüksek olan psikotik veya musküler distrofi hastaların yakın akrabalarında da normalin üzerinde ve kalıcı enzim değerlerinin tesbiti serum CPK aktivitesi artuşının kalıtımla ilişkili olabileceğini akla getirmektedir (20,21,30).

EMG iğnesinin serum CPK aktivitesini etkileyebileceği, intramusküler enjeksiyonların ise aktiviteyi arttırdığı bildirilmektedir (3,22,38,39).

Beslenme bozukluklarında ve özellikle protein yetersizliğinde serum CPK aktivitesinin azaldığı bildirilmekte olup bu görüşe katılmayanlar çoğunluktadır (1,18,29).

Kronik alkolizm ve ilaç bağımlılıklarında, ilaç entoksikasyonlarında serum CPK aktivitesinin arttığı bildirilmektedir (5,10,12,29).

Ayrıca hipotiroidi ve hipokalsemiye bağlı olarak aktivitenin artabileceği, fiziksel aktivitenin de serum CPK aktivitesini geçici olarak arttırdığı bildirilmiştir (10,21,28,35).

1966 da Schiavone ve Kaldor'un rastgele 24 Şizofrenik hastanın 9 unda serum CPK aktivitesini artmış bulmalarından sonra psikozlarda serum enzim düzeylerinin nicel değışmeleri ilgi çekmeye başlamıştır (33).

Bengzon ve arkadaşları, tedavi edilmemiş 50 akut hastanın 30 unda serum CPK aktivitesinin arttığını, bu artuşın erkeklerde 4 kat fazla olduğunu ve fenotiyazin tedavisinden sonra aktivitenin 1-4 haftada normale döndüğünü saptamışlardır (2).

Meltzer, 1968 yılında serum CPK aktivitesi ilgili araştırmalara başlamış, ilk çalışmasında 16 akut psikotik hastanın 14 ünde artış, kronik psikotik ve nonpsikotiklerde ise normal değerler tesbit etmiştir (17). Aynı araştırıcı ikinci çalışmasında 18 akut psikotik hastanın 16 sında normalin 10-15 katı artımış CPK değeri bildirmiştir (18).

1970 li yıllarda psikozlarda CPK artışını araştırmaya yönelik çalışmalar giderek yoğunlaşmıştır.

Coffey ve arkadaşları şizofrenik psikozlarda, serum CPK aktivitesini 32 akut vakanın 14 ünde, 42 kronik vakanın da 2 sinde artımış bulmuşlardır (4).

Meltzer ve ark., 8 akut psikotik ve 8 nonpsikotik depresif hastalarda serum CPK aktivitesi ile REM ve NREM uyku sürelerini incelemişler ve uyku sresinin azalması ile serum CPK artışı arasında bir ilişki olduğunu görerek merkezi bir işlev bozukluğunun hem uyku düzenini hem de CPK aktivitesini etkileyebileceğini düşünmüşlerdir (23).

Gosling ve ark., akut psikotikler ve nonpsikotiklerde serum CPK aktivitesini ve enzim düzeyleri ile psikotik davranış arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve CPK aktivitesinin 20 akut hastanın 10 unda arttığını, nonpsikotiklerde normal kaldığını ve aktivite artışının paranoid şizofreni ve manide daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (11).

Loebel ve Robins ise, 8 akut psikotik hastada serum CPK aktivitesinde anlamlı bir artış bulamamışlardır (16).

Harding, akut psikotik 34 hastanın 5 inde serum CPK artışı tesbit etmiş, bu artışın fizik aktiviteye bağlı olduğunu ileri srmştir (12).

Tauson ve ark., 23 akut psikozdan yalnızca birinde serum CPK artışı bulmuşlardır (37).

Kruger ve Lohse, 141 psikotik hasta grubundan akut psikozlu 23 katatonik hastanın hepsinde, 34 paranoidin 6 sında artış bulurken, kronik grupta artış bulamamışlardır (15).

## MATERYAL VE METOD :

Araştırma DSM-III tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konulan yatan hastalar üzerinde yapıldı. Vakaların kliniğe yeni yatımış olmasına, yaşlarının 17-45 arasında olmasına, en az bir haftadır injeksiyon yapılmamış olmasına, alkol ve ilaç bağımlılığının olmamasına, organik hastalığın ve yapısal bozukluğun olmamasına dikkat edildi. Detaylı anamnezleri alınıp, aile ve sosyal öyküleri, premorbid yapıları, alkolizm ve drug alışkanlığı gibi durumları anket formuna işlendi.

Deneklerin psikopatolojik durumları ayrıca NIMH (National Institute of Mental Health=Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Kurumu) skalasına göre değerlendirildi (27).

Kan örnekleri sabahları alınıp Biyokimya Laboratuvarına götürülerek "Optimized Standard Method" ile 30°C da serum CPK aktivite ölçümleri yapılmıştır. Bu yöntemle göre normal değerler; erkeklerde 15-130 U/L, kadınlarda 15-110 U/L dir.

Kontrol grubu olarak; hastanemiz doktor, hemşire ve öğrencilerinden oluşan 15 sağlıklı denek ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören 15 nonpsikotik (nörotik) hasta seçildi.

İstatistiki değerlendirmede, gruplar arasındaki farkın anlamlılığının test edilmesi ve doğrusal regresyon yöntemleri kullanıldı.

## SONUÇLAR :

Çalışma grubundaki 30 şizofrenik hastanın 21 i erkek (% 70), 9 u kadındır (% 30). Ortalama yaş 27.2 olup, 9 u ayırdedilemeyen tip, 2 si disorganize tip, 9 u paranoid şizofreni, 10 u ise şizofreniform bozukluk olarak belirlendi.

Hastaların ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları, serum CPK değerleri, ortalama CPK değerleri tablo 1 de gösterilmiştir. Tablodan özellikle akut deneklerde CPK aktivite artışı olduğu, kontrol gruplarında ise olmadığı görülmektedir.

Tablo 1- Deneklerin ve Kontrol Gruplarının Ortalama Yaş, CPK ve Ortalama CPK Değerleri.

Gruplar	n	Yaş ort.	Serum CPK	$\bar{X}$	SH
ŞİZOFRENİ	30	27.2	24-686	160.13	33.14
Akut	10	20.9	24-686	318.1	78.08
Kronik	20	30.3	25-184	81.1	9.30
Nörotik Kontrol	15	28.4	17-103	57.3	7.15
Normal Kontrol	15	25.2	13-121	55.4	7.98

Tablo 2- Şizofrenik Hastaların Heriki Kontrol Grubunun CPK Aktivitelerinin Karşılaştırılması.

Gruplar	n	$\bar{X}$	SH
ŞİZOFRENİ	30	160.13	33.14
NÖROTİK KONTROL	15	57.3	7.15
NORMAL KONTROL	15	55.4	7.98
t ve p		t=2.76 t=2.80	p<0.01 p<0.01

Tablo 2 den, bütün şizofreniklerle nörotik kontrol ve normal kontrol gruplarının serum CPK ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu anlaşılmaktadır (p<0.01).

Akut şizofreniklerin kronik grupla ortalama CPK değerleri açısından mukayesesinde aralarında önemli fark olduğu (p<0.01), nörotik ve normal kontrol gruplarıyla karşılaştırılmasında ise aradaki farkın çok daha önemli olduğu (p<0.001) tesbit edilmiştir (tablo 3). Aynı tablodan kontrol gruplarının gerek kronik grupla gerekse kendi aralarında karşılaştırmalarında anlamlı bir fark göstermediği (p>0.05) anlaşılmaktadır.

Tablo 3- Akut ve Kronik Hasta Gruplarıyla Kontrol Gruplarının Serum CPK Aktivitelerinin Karşılaştırılması.

Gruplar	n	$\bar{X}$	SH	t ve p	
Akut Şizofreni	10	318.1	78.08		
Kronik Şizofreni	20	81.1	9.30	t=2.034	p>0.05
Nörotik Kontrol	15	57.3	7.15	t=2.041	p>0.05
Normal Kontrol	15	55.4	7.98	t=0.177	p>0.05
t ve p		t=3.01 t=3.84 t=3.82	p<0.01 p<0.001 p<0.001		

Çalışma grubunu oluşturan 30 hastanın ortalama hastalık süresi 4.29 yıldır. Serum CPK aktivitesi ile hastalık süresi arasındaki ilişki doğrusal regresyon yöntemiyle incelenip korelasyon katsayısı t=4.31 olarak bulunmuştur. Bu katsayıya göre denklem istatistiksel olarak anlamlıdır. Hastalık süresi uzadıkça serum CPK aktivitesi azalma

eğilimi göstermektedir.

Hastaların NIMH skala değerleri ile CPK aktiviteleri arasındaki bağıntı aynı yöntemle incelendiğinde, korrelasyon katsayısı  $t=3,25$  olarak bulundu. Bu durum serum CPK değerleri yüksek olan hastaların semptom yönünden zenginlik gösterdiğini ifade etmektedir.

Paranoid belirtilerle serum CPK aktivitesi arasında pozitif bir korrelasyon bulunmuş iken, hastaların NIMH skalasındaki hiperaktivite, anksiyete ve hallüsinasyon itemlerinden aldıkları puanlarla CPK aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilememiştir.

### TARTIŞMA :

Serum CPK aktivitesinin akut psikozlarda % 35-89 arasında arttığı, kronik psikozlarda ise bu artışın % 4-16 oranında olduğu bildirilmiştir (2,4,7,11,14,15,18,19,20,24,26,36). Bizim çalışmamızda 9 hastada CPK artışı tesbit edilmiş olup, 21 hastada normal değerler bulunmuştur. Akut şizofrenik 10 hastanın 7 sinde (% 70), kronik 20 hastanın 2 sinde (% 10) ise serum CPK değerleri yüksek bulunmuş olup, bizim bulgularımız da bu sonuçlara uygunluk göstermektedir.

Çalışma grubunu oluşturan şizofrenik hastaların serum CPK değerleri ile nörotik ve normal kontrol gruplarının CPK değerleri karşılaştırıldığında (tablo 2) aralarında anlamlı bir fark bulunduğu saptanmış olup ( $p<0.01$ ) literatürde bu sonuçlarımızı destekleyen çalışmalar vardır (7,12,17,34).

Kronik hastaların serum CPK aktiviteleri heriki kontrol grubu ile kıyaslandığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı ( $p>0.05$ ) sonucuna vardık (tablo 3). Bu sonuçlar Demiroviç ve Faulstich'in çalışmaları ile teyid edilmektedir (7,9).

Akut hastalar kroniklerle CPK aktivitesi yönünden karşılaştırıldığında aradaki farkın önemli ( $p<0.01$ ), nörotik ve normal kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında ise aralarında farkın çok önemli olduğu ( $p<0.001$ ) saptanmıştır (tablo 3). Bu sonuçlarımız literatürle uygunluk göstermektedir (4,7,8,13,17,19).

Serum CPK aktivitesi yüksek olan hastaların semptom yönünden zenginlik gösterdiklerine ve tedavi sırasında daha fazla ilaca ihtiyaç duyduklarına dikkat çeken Meltzer, şizofrenik psikozların serum CPK aktivitelerine göre iki ayrı grupta ele alınmalarını önermiştir (27).

Bizde çalışmamızda serum CPK aktivitesi artmış hastaların daha zengin semptomatoloji gösterdiklerini tesbit ettik. Ayrıca serum CPK düzeyleri ile psikotik semptomlar arasındaki ilişkiyi araştırdık ve serum CPK aktivitesi artışı ile paranoid belirtiler arasında anlamlı ilişki bulduk. Bu bulgumuz Faulstich ve Gosling'in görüşlerine uyumaktadır (9.11).

Serum CPK aktivitesi artışı ile psikotik davranış arasındaki ilişki henüz yeterince aydınlanmamıştır. Psikozlarda, CPK ile ilgili çalışmaların bir yandan dopaminerjik sistem veya limbik sistemle ilişki kurmaya (34), diğer yandan nöromusküler sistemin patolojik değişimlerine yönelmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

## SONUÇ :

Şizofrenik psikozlarda serum CPK aktivitesini incelediğimiz bu çalışmada elde edilen bulgular, CPK aktivitesi artışının psikotik süreçle ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Akut şizofrenik olgularda diğerlerine oranla anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Serum CPK aktivitesinin artışı, başka bir etken yoksa, akut psikoz lehinde bir delil olarak kabul edilebilir.

Serum CPK aktivitesi ölçümünün, akut psikozların tanısında yardımcı bir laboratuvar yöntemi olarak kullanılabilmesi kanısına varılmıştır.

Bulgular, psikozun kendine has olan bu serum CPK yüksekliğinin merkezi bir etki ile olabileceğini düşündürmektedir. Bu etklinin limbik ya da dopaminerjik sistemde aktivite artışı ile ilgili olması mümkündür.

## SUMMARY:

### THE INVESTIGATION OF SERUM CREATIN PHOSPHOKINASE ACTIVITY IN SCHIZOPHRENIC PSYCHOSIS.

In this study, the measurement of serum CPK activity has been completed over thirty hospitalized schizophrenic patients (10 acute, 20 chronic), 15 neurotic patients and 15 healthy persons in the Psychiatry Clinics of Atatürk University Medical Faculty.

The increase in serum CPK activity has been found in 7 of 10 acute patients and 2 of 20 chronic patients.

There was a negative correlation between serum CPK activity with course of disease and a positive correlation between increasing of activity with paranoid symptoms.

As a result, we suggest that serum CPK activity may be used as a laboratory method to diagnose the acute schizophrenic patients.

## LİTERATÜR :

- 1- Balmer, S.E., Rutishaure, I.H.: Serum creatine kinase in malnutrition, J. Pediatr.,

73: 783-787, 1968.

- 2- Bengzon, A., Hippus, H.: Some changes in the serum during treatment with psychotropic drugs, *J. Nerv. Ment. Dis.*, 143: 369-376, 1966.
- 3- Cherington, M. et al.: Serum CPK changes following needle EMG studies, *Neurology*, 18: 274, 1967.
- 4- Coffey, J.W. et al.: Serum creatine kinase, aldolase and copper in acute and chronic schizophrenics, *Biol. Psychiat.*, 2: 331-339, 1970.
- 5- Cunningham, D.A. et al.: Creatine phosphokinase and psychiatric illness, *Brit. J. Psychiatr.*, 124: 87-91, 1974.
- 6- Dawson, D.M., Fine, M. H.: Creatine kinase in human tissues, *Arch. Neurol.*, 16: 175-180, 1967.
- 7- Demiroviç, V.: Serum creatine kinase in acute psychotic patient, *Folia Med.*, 16/1: 149-158, 1981.
- 8- Duran, A.: Şizofrenik hastalarda serum kreatin fosfokinaz aktivitesi., *Yeni Symposium Dergisi*, 4: 5-17, 1986.
- 9- Faulstich, M.A., Brantley, P.: Creatine kinase, the MMPI and psychosis *Am. J. Psychiatr.*, 141: 4, 584-585, 1984.
- 10- Foster, F.G., Kupfer, D.J.: Psychomotor activity and serum creatine kinase activity, *Arc. Gen. Psychiatry*, 29: 752-755, 1974.
- 11- Gosling, R., Kerry, R.J. et al.: Creatine Phosphokinase activity in newly admitted psychiatric patients, *Brit. J. Psychiatr.*, 121: 351-355, 1972.
- 12- Harding, T.: Serum creatine phosphokinase in acute psychosis, *Brit. J. Psychiatr.*, 125: 280-285, 1974.
- 13- Hess, J.W. et al.: Serum CPK activity in disorders of heart, *Ann. Intern. Med.*, 61: 1015, 1974.
- 14- Kondaiah, P., Krishna, M.: Plasma creatine phosphokinase in schizophrenia, *Indian J. Psychiatr.*, 23: 4, 351-352, 1981.
- 15- Kruger, E., Lohse, H.: Creatine phosphokinase in serum in endogenous psychosis, *Psych. Neu. Med.*, 27: 140-146, 1975.
- 16- Loebel, J.P., Robins A.H.: Creatine phosphokinase activity in psychiatric patients,



*Brit. J. Psychiatr.*, 122: 617-618, 1972.

- 17- Meltzer, H.Y.: Creatine kinase and aldolase in serum, *Science*, 159: 1368-1370, 1968.
- 18- Meltzer, H.Y.: Muscle enzyme release in the acute psychosis, *Arch. Gen. Psychiatry.*, 21: 102-112, 1969.
- 19- Meltzer, H.Y., Moline, R.: Serum enzyme changes in newly admitted psychiatric patients, *Arch. Gen. Psychiatr.*, 21: 731-736, 1969.
- 20- Meltzer, H.Y. et al.: Serum CPK and aldolase activity in acute schizophrenic patients, *Compr. Psychiat.*, 11: 552-558, 1970.
- 21- Meltzer, H.Y., Moline, R.: Plasma enzymatic activity after exercise, *Arch. Gen. Psychiatr.*, 22: 390-397, 1970.
- 22- Meltzer, H.Y. et al.: Effects of intramuscular injections on serum CPK activity, *Am. J. Med. Sci.*, 259: 42-49, 1970.
- 23- Meltzer, H.Y. et al.: Sleep disturbance and serum CPK activity in acute psychosis, *Arch. Gen. Psychiatr.*, 22: 398-405, 1970.
- 24- Meltzer, H.Y., Moline, R.: Muscle abnormalities in acute psychosis, *Arch. Gen. Psychiatr.*, 23: 481-491, 1970.
- 25- Meltzer, H.Y.: Factors affecting serum CPK levels in the general population, *Clin. Chim. Acta.*, 33: 165-172, 1971.
- 26- Meltzer, H.Y. et al.: Serum CPK activity in newly admitted psychiatric patients, *Arch. Gen. Psychiatr.*, 24: 568-572, 1972.
- 27- Meltzer, H.Y.: CPK activity and clinical symptomatology, *Arch. Gen. Psychiatr.*, 29: 589-594, 1973.
- 28- Meltzer, H.Y., Goode, J.D. : Effects of isometric exercise on serum creatine phosphokinase activity, *Arch. Gen. Psychiatr.*, 33: 1207-1211, 1976.
- 29- Meltzer, H.Y.: Serum CPK in schizophrenia, *Am. J. Psychiatr.*, 133: 192-197, 1976.
- 30- Meltzer, H.Y. et al.: Serum CPK activity in monozygotic twins, discordant for schizophrenia, *Compr. Psychiatr.*, 17: 469-474, 1976.
- 31- Meltzer, H.Y.: CPK activity in black and whites, *Arch. Intern. Med.*, 138: 1750,

1978.

- 32- Öztürk, O.: Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Nural Matbaası, 165-198, Ankara, 1988.
- 33- Schiavone, D.J., Kaldor, J.: Creatine phosphokinase levels in cerebral disease, *Med. J. Aust.*, 2: 790-792, 1965.
- 34- Schubert, D., Brocco, K.: Serum CPK levels in patients meeting the St. Louise Research Diagnostic Criteria for Schizophrenia, *Am. J. Psychiatry.*, 139: 4, 491-493, 1983.
- 35- Swaiman, K. F. et al.: CPK levels and other serum enzyme activity after controlled exercise, *Neurology*, 14: 977-980, 1964.
- 36- Tajima, O., Mizuno, S. et al.: Increased CPK activity in acute psychosis and its possible mechanism, *Bull. Seishin. Igaku Ins.*, 21: 125- 134, 1978.
- 37- Tauson, V.B. et al.: Creatine phosphokinase in functional psychosis. *Compr. Psychiatry.*, 15: 435-438, 1974.
- 38- Warnock, D.G., Ellmann, G.L.: Intramuscular Chlorpromazine and CPK Acute psychosis or local muscle trauma, *Science* 164: 726-727, 1969.
- 39- Whatmore, G.B., Ellis, R.M.: Some neurophysiologic aspect of schizophrenia, *Am. J. Psychiatry.*, 120: 1166-1169, 1966.