

ŞİZOFRENLERİN SAÇ VE SERUMLARINDAKİ ESER ELEMENTLER (Cu,Zn,Mg, Fe)'İN SAĞLIKLI BİREYLERDEN OLUŞAN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Mesut ÇETİN (*) Dr.Cumhur KILINÇ (**) Ecz.Mustafa GÜLTEPE(*) Dr.Hüseyin ÖZÖĞRETMEN (**)
Dr.M.Emin CEYLAN (*) Dr.Nevzat TARHAN (*) Dr.B.Aksin SÜRMELE (**)

(*) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri ve Biyokimya Klinikleri.

(**) GATA Psikiyatri ve Biyokimya Klinikleri.

ÖZET

Şizofreninin etyolojisi ve/veya semptomatolojisinde rolü olabileceği düşüncesi ile, DSM-III-R tanı kriterlerine göre 91 şizofreni ve 87 kronik şizofreni tanısı koymuş erkek hasta grubu ile, gönüllü ruhsal ve bedensel sağlıklı 96 erkek bireyden oluşan kontrol grubunun saç ve serumlarından alınan örneklerde eser elementler (Cu,Zn,Mg, Fe)'in konsantrasyonlarına bakılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının saç ve serumları arasındaki farkın önem kontrolü student's t testi ile karşılaştırılmıştır. Buna göre, her iki şizofreni grubunun gerek saç ve gerekse serumlarındaki ortalama Zn konsantrasyonları, kontrol grubunun ortalamaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak (P<0.001) düşük bulunmuştur. Zn'un aksine araştırma gruplarının serumlarındaki Cu, Mg ve Fe konsantrasyonları ortalamaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Oysa, hasta grubunun saçlarındaki Mg, Fe ve Cu konsantrasyonları, Zn'ya benzer şekilde kontrol grubuna göre değişen önemlilik derecelerinde (P<0.01-P 0.001) anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Bu dört metalin serum ve saç konsantrasyonları bakımından iki hasta grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Hasta grupları ile kontrol grubunun saçlarındaki bu dört metalin konsantrasyonlarının serum düzeyleri ile korelasyon göstermediği tespit edilmiştir.

SUMMARY:

A Comparison of Trace Elements (Cu,Zn,Mg,Fe) Levels in Hair and Serum of Schizophrenic Patients and of the Control Group.

The present study was made by the aim to contribute to the literature about the etiology and/or symptomology of schizophrenic disorder. According to the criteria of DSM-III-R were diagnosed 91 schizophrenic and 87 chronic schizophrenic males were compared with composing of 96 males who were the personnel of Gülhane Military Medical School the volunteer personnel who were composed the control group were clinically proved healthy physically and mentally. Concentration levels of the trace elements ei(Cu, Zn, Mg, Fe) in the hair and serum of both groups were measured.

Difference between the averages of trace elements in hair and serum of the both groups was compared statistically with student's t-test.

The average Zn Levels in serum and hair of both schizophrenic groups were found significantly lower than the control group (P<0.001).

Contrary to Zn, other elements (Cu, Mg,Fe) in the serum of the research group were not significantly different from the control group. While the concentration levels of Mg,Fe and Cu in the hair of the research group were found to be significantly lower than compared to the control group, as in the significantly lower (P<0.01-.001) for Zn.

There was no significant difference between levels of hair and serum these 4 metals in the two patient groups.

There was no correlations between the concentration levels of these four metals in the hair of patients and control groups.

GİRİŞ

Zn,Cu,Mg,Fe vb gibi metaller vücutta ağırlık olarak çok az olmalarına rağmen organizma için gerek yapısal gerekse fonksiyonel yönden çok önemli rollere sahiptirler. Bu elementlerin kan konsantrasyonlarındaki değişmelerin çeşitli psikiyatrik semptomları ortaya çıkardığı bilinmektedir (35,38). Bu nedenle, diğer hastalık gruplarında olduğu gibi psikiyatrik bozukluklarda da bu elementlerin etyoloji veya semptomoloji de ne derece rol oynadıklarının anlaşılması için bu güne kadar çok sayıda araştırma yapılmıştır (11,17,32,33,35,38).

Henüz tam olarak aydınlatılmayan şizofreninin etyolojisinde; en çok kabul gören hipoteze göre; şizofrenide, selektif dopaminerjik bir "Overactivity" bulunduğu kabul edilmektedir (8,32,42). Belli başlı üç dopaminerjik yol vardır. 1. Mezolimbik dopaminerjik yol: frontal korteksden nükleus akkumbense uzanmaktadır, ve şizofrenideki düşünce bozukluklarından sorumlu tutulmaktadır. 2. Nigrostriyal dopaminerjik yol: substansia nigra, nükleus kaudatus ve putamen arasındadır ve şizofrenideki davranış bozukluklarında sorumlu tutulmaktadır (8,9,16,22,32,42). 3. Tuberoinfundibuler dopaminerjik yol, Hipotalamus ve arcuat nükleusda sonlanır ve şizofrenideki hormonal ve vegetatif bozukluklardan sorumlu tutulmaktadır (32-42).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve kontrol grubu:

GATA Psikiyatri Kliniğinde 1989 yılı içerisinde yatan, DSM-III-R kriterlerine göre tanısı konmuş, erkek 97 şizofrenik ve 94 kronik şizofrenik hastadan alınan saç ve serum örnekleri üzerinde çalışılmıştır. Değerlendirilmeye ruhsal patolojilerinden başka rahatsızlığı klinik ve laboratuvar olarak gösterilen hastalar alınmadı. Kontrol grubu, GATA'da çalışmakta olan gönüllü er ve sivil personelden, ruhsal ve bedensel olarak sağlıklı oldukları klinik ve laboratuvar aracılığı ile doğrulanmış 96 erkek bireyden alınan saç ve serumlarla oluşturulmuştur.

Bayan hastalar sayılarının azlığı ve saç boyaları kullanmalarından dolayı hasta gruplarına dahil edilmemişlerdir.

Şizofreniden başka fonksiyonel ve organik ruhsal bozuklukları olan hastalarda çalışma dışı bırakılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin yaş ortalamaları ile ortalama hastalık süreleri Tablo:1'de gösterilmiştir.

Hastaların ilaç kullanıp kullanmadıklarına göre ayırımı yapılmış (Tablo-2); ilaç kullanmayan hastaların sayılarının azlığı nedeniyle çalışma dışı bırakılmışlardır. Geriye kalan ve nöroleptik ilaçları (fenotiazin ve butirofenon grubu) kullanan 91 şizofrenik ve 87 kronik şizofrenik hasta üzerinde çalışılmıştır. Hastaların günlük kullandıkları ilaç dozları şizofren grubunda ortalama 18,2mg/gün trifluperazine (ranj:10-45mg/gün) ortalama 150 mg/gün chlorpromazine (ranj:50-800mg); ortalama 14,2mg/gün haloperidol (ranj:3-50mg/gündür). Kronik şizofren grubunda ise, hastaların kullandıkları ilaç dozları günlük ortalama 12,3mg/gün trifluperazine (ranj:10-35mg/gün), ortalama:200mg/gün chlorpromazine (ranj:25-850mg), 8,4mg haloperidol (ranj:1,5-45mg/gün)'dür.

Gruplar	Birey Sayısı	Yaş Aralığı Ortalama (yaş/yıl)	Hastalık Süresi (yıl)
Kontrol Grubu	96	22,5(21-51)	-
Şizofrenikler	91	21,5(21-26)	1,0
Kronik Şizofreniler	87	32,7(23-65)	8,9

Tablo 1: Hasta ve Kontrol gruplarındaki bireylerin Yaş ve Ortalama Hastalık Sürelerine Göre Dağılımı

GRUPLAR	NÖROLEPTİKLER (Fenotiazin Butirofenon)	İLAÇ KULLANMAYAN	TOPLAM
Şizofreniler	91	6	97
Kronik Şizofreniler	87	7	94

Tablo 2: Hastaların İlaç Kullanıp Kullanmadıklarına Göre Dağılımı

MATERYALLER:

serumlar: Bir gece açlık sonrası, ön kol venasından alınan kanlardan elde edilen serumlar analiz gününe kadar 20 derecede saklandı.

Saçlar: Gerek kontrol grubunda, gerekse hasta gruplarında saç boyası kullananlar değerlendirmeye alınmadı. Saçlar ense ve oksipital bölgeden kesildi. Saç uzunlukları 2 ile 4 cm arasında idi. Saç örnekleri yıkama ve analiz gününe kadar artı 4 santigrat derecede polietilen tüpler içerisinde saklandı. saçların yıkama ve erime işlemleri: Yaklaşık 1 gr kadar saç erlenmayer içine kondu. Üzerini örtecek şekilde, 10g/L'lik sodyum laoril sulfat solüsyonu döküldü. 10 dakikalık aralarla çalkalanarak 30 dakika bekletildikten sonra saçlar süzülerek kirlenen solüsyon atıldı. Aynı işlem ikinci kez tekrarlandı. Daha sonra lordistile su ile, 10 dakikalık intervallerle çalkayarak 30 dakika yıkandı. Bu işlem 3 defa tekrarlandı. Yıkayıp temizlenen saçlar 60 derecelik etüvde 24 h bekletilerek kurutuldu. Daha sonra desikatörde oda ısısına getirilerek erime tüpleri içine alındı. Her tüp üzerine 3 ml konsantr HNO₃ dökülerek 2 saat süre ile 90 derecelik su banyosunda eritildi. Eriyen materyel son hacim 12,5 ml'ye tamamlandı. Okuma sırasında bu sıvı 5 kez dilüe edildi.(2). Erimiş saç solüsyonlarının Zn, Mg, Fe ve Cu ölçümleri ile serumların Cu ve Fe ölçümleri Perkin Elmer 403 atomik absorpsiyon spektrofotometresinde (36), serumların Mg ve Zn ölçümleri ise RA 1000 Technicon oto analizöründe ölçüldü (1,15). Sonuçlar saçlar için, gram saç başına mikrogram element olarak serum Zn, Fe ve Cu'1 için yüzde mikrogram, serum Mg'u için yüzde milligram olarak verildi.

İSTATİSTİK

Student's t-testi kullanılarak saç ve serum grupları ortalamaları arasındaki farkın önem kontrolü yapıldı. Ayrıca her grubun saç ve serumları arasında korelasyonun olup olmadığına bakıldı.

SONUÇLAR

Tablo-3'teki normal, şizofreni ve kronik şizofreni gruplarının saç ve serumlarında ölçülen 4 metalin ortalama konsantrasyonlarını ve standart sapmalarını göstermektedir. Her iki şizofreni grubunun gerek saç, gerekse serumdaki ortalama Zn konsantrasyonları, normal grubun ortalamaları ile karşılaştırıldığında, anlamlı derecede düşüklük vardır (P<0.01). Tablo-3 normal, şizofreni ve kronik şizofreni gruplarının, saç ve serumlarında ölçülen Zn, Mg, Fe ve Cu konsantrasyonlarının ortalama değerleri ve standart sapmalarının dağılımı.

GRUPLAR	Zn		MAGNEZYUM	
	Saç ug/g	Serum mg	Saç ug/g	Serum mg
Normaller n:96	323,9 ±140	74,3 ±8	102,4 ±36	2,1 ±3
Şizofrenler n:91	195 ^x ±22	64 ^x ±8	65,7 ^x ±0,1	2,0 ±0,4
Kronik Şizofrenler n:87	210,1 ^x ±8	69,6 ^x ±4	61,1 ^x ±6	-
	ERKEK		KADIN	
Normaller n:96	12,8 ±3	109,3 ±37	13,6 ±4	70,3 ±6
Şizofrenler n:91	13,8 ^x ±3	98,4 ±3	100,1 ^x ±2	69,6 ±10
Kronik Şizofrenler n:97	104 ^x ±2	99,6 ±36	11,7 ±3	70 ±7

Tablo 3: Normal, şizofren ve kronik şizofrenlerin saç ve serumlarında Zn, Mg, Fe ve Cu konsantrasyonlarının ortalama değerleri ve standart sapmaları. (x)P<0.01

Zn'un aksine bu iki grubun serumlarındaki Mg, Fe ve Cu konsantrasyonları ile anlamlı bir farklılık göstermektedir. Oysa saçlardaki Mg, Fe ve Cu konsantrasyonları, Zn'da olduğu gibi değişen derecelerde azalmış olarak anlamlılık mevcuttur (P<0.02-P 0.01).

Bu 4 metal konsantrasyonları bakımından iki hasta grubu karşılaştırıldıklarında ne saçlarda ne de serumlarda anlamlı bir farkın olmadığı anlaşılmıştır (P<0.01).

Normal, şizofrenik ve kronik şizofrenik grupların saçlarındaki bu dört metalin konsantrasyonu serum seviyeleri ile bir korelasyon göstermediği bulunmuştur.

TARTIŞMA

Saç, örnek alımı nakli saklanması kolay olması nedeniyle pek çok çalışmada kullanılmıştır (26,28,39,50). Saç oluşumunun fizyoloji nedeniyle, uzunlamasına analiz bir takvim bilgisi sağlarken, total analiz belirli bir zaman içindeki ortalama değerleri verir (4,50).

Saç içerisine metallerin giriş mekanizması hakkında çok az bilgi vardır. Saç matriksi, ter bezleri, yağ bezleri ve epidermis gibi endojen kaynakların yanında çevresel şartlarda saçın element içeriğine etki etmektedir (4). Endojen kaynakları etkileyen önemli bir faktörde diyetle alınan element miktarı ve bunların barsaktan emilme oranıdır (4,50,51).

İrk, seks, yaş gibi faktörlere bağlı olarak saçın eser element içeriğinde değişiklikler gösterdiği rapor edilmiştir (51). Saç için literatürde verilen referans değerler, birbirlerinden farklı olup, ranjlar geniştir. Bu duruma yukarıda belirtilen nedenlerin yanında, kullanılan saç uzunluğu, yıkama ve eritme işlemlerindeki farklılıklar neden olmaktadır. Bu yüzden her laboratuvarın normal grup çalışması ile kendi referans değerlerini saptaması uygun görülmektedir (30,51).

Bu özellikleri göz önüne alarak, çalışmamızda normal grupla, hasta grupları arasında standart bir karşılaştırma yapmaya çalıştık. Çalışmaya erkeklerin alınması ve aynı ırktan olmaları; sekse ve ırka bağlı doğabilecek farklılıkları en aza indirmiştir. Kontrol grubu bireylerin yaş ortalamaları, hasta gruplarındaki bireylere nazaran biraz düşüktür. Saç eser element içeriğindeki major değişimler daha çok bebeklik ve gençlik döneminde olmaktadır (51). Çalışmamızda kullanılan normal ve hasta gruplarımızdaki bireylerin, bu yaşların dışında olması, yaşdan dolayı meydana gelebilecek farklılıkları azaltmaktadır.

Çalışmamızda grupların saç ve serumlarındaki bu dört element konsantrasyonları arasında geçerli bir korelasyon olmamasına rağmen iki şizofrenik grupta da Zn, Mg, Fe ve Cu'nun saç konsantrasyonlarının anlamlı derecede düşük olması oldukça ilginçtir. Tada tarafından yapılan çalışmada Zn, Mg ve Cu için aynı durum tesbit edilmiştir (50). Şizofreniklerin beyinlerinde, özellikle hipokampal bölgelerinde Zn azlığı gösterilmiştir (38). Bazı çalışmalarda şizofreniklerin serumlarında düşük Zn seviyeleri yanında yüksek Cu seviyeleri saptanmıştır (47). Hasta gruplarımızda ölçülen serum Mg,

Fe ve Cu seviyeleri normal grup ile farklılık göstermemektedir. Halbuki Zn seviyeleri diğer çalışmalarda da saptandığı gibi anlamlı bir düşüklüğe sahiptir (P<0.001). Serum Cu ile saç Cu arasında bir korelasyon olmadığı daha öncede gösterilmiştir (25). Tyrer şizofreniklerin beyin-onirilik sıvılarında Cu seviyesinin normallere göre düşük olduğunu bulmuştur (53). Erkek şizofreniklerin saç Mg içeriğindeki azalma Pfeiffer ve arkadaşları tarafından da rapor edilmiştir (39).

Şizofrenik bireylerin saçlarına Zn, Mg, Fe ve Cu metallerinin girişinde bir azalma olmaktadır. Bu durum şizofreniklerin beyinleri ve beyinlerinin bazı bölgeleri içinde söz konusu olabilir. Şizofreniklerin beyinlerinde, Zn'un rol aldığı reaksiyonların etkilenmesi kuvvetle muhtemeldir. Cu ve Zn'un eksikliği dopaminerjik yolda rol alan, *tyrosin* hidroksilaz, dopamin hidroksilaz gibi metalloenzimleri etkileyebilir. Zn ve Cu eksikliğinin neonatal ratlarda katokalamın üretimini artırdığı gösterilmiştir (34,54). Zn eksikliği, beyin gelişimi sırasında bozuk DNA, RNA ve protein sentezine neden olmaktadır. Gebelik ve laktasyon sırasındaki Zn eksikliklerinin yavrulardaki bazı konjenital sinir sistemi anomalileriyle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (5,7,13). Ayrıca çocuklarda, yetersiz Zn seviyelerinin öğrenme kabiliyetinde azalma apati, letarji ve mental retardasyona sebep olabileceği kabul edilmiştir (11). Depresyonunda görüldüğü "akrodermitis enteropetika"nın tam anlamıyla Zn eksikliğinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı saptanmıştır (18). Yine Fe eksikliğinde, örneğin klorosisinde olduğu gibi, depresyonun görülmesi; bir Fe metalloenzimi olan monoamino oksidaz aktivitesindeki değişikliklere bağlanmaya çalışılmıştır (55).

Delirium tremens tablosundaki psikiyatrik semptomların bir kısmı şizofrenide de görülmektedir. Delirium tremensin tedavisinde, kalsiyum kanal blokörlerine benzer bir etkiye sahip olan Mg faydalı olmuştur (12,57).

Saçların element içeriğine ilaçların etkisi de düşünülmüştür. Örneğin klorpromazinin bakır ile çelat yapma eğilimi bilinmektedir (41). İlaçın kronik kullanımını takiben beyinde Cu seviyesinde azalma olduğu bildirilmiştir (56). Diğer fenotiyazinlerinde aynı etkiye göstermesi mümkündür (10). Bu ilaçların beyinde Zn miktarını yükselttiği anlaşılmıştır (50). Bu çalışmamızda kullanılan ilaçlar yönünden bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır. Çünkü kullanılan ilaçların çöklüğü, kombine tedaviler ve uygulanan dozların geniş bir spektruma sahip olması standardize bir karşılaştırmayı engellemektedir.

Sonuç olarak, eser elementlerin beyin strüktürünün oluşumunda, beyin gelişmesinde, beyin devamlılığını sürdürmesinde rollerinin yanında; beyin fonksiyonlarının regülasyonu ve içerisinde, özellikle nörotransmitterlerin salınımı ve miktarlarını etkileyerek oldukça önemli roller oynadıkları konusunda çok sayıda ipuçları bulunmuştur. Ancak saç ve beyinde adı geçen metallerin "uptake"lerinin anlaşılması ile ortak yönlerinin ortaya çıkarılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır. Bu aşamada kesin hükümler vermeye çalışmak ise spekülasyondan öte birşey değildir kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1) Artis J.D. Vimogrodow.S:Spectrophotometric study of several sensitivity reagents for serum iron.Clin biochem:14;(6)311-315, 1981.
- 2) Assorjan G.S and Oberleas D.Effect of washing procedures and trace element content of hair.Clin.Chem.23,9,1771-72,1977.
- 3) Aydınalp K.,Söylemezoğlu Ü.Çetingüç M.Toker I:Antidepressif tedavide demir eksikliğinin rolü GATA Bülteni, 23:511-518, 1981,
- 4) Bos A.J.J.Valković V,Vis RD and Verheul H.Incorporation routes of elements into human hair; Implications for hair analysis used for monitoring.Sci.Total, Environ 42, 157-169, 1985.
- 5) Caldwell D.F.Oberleas D:Prasad A.Ş: Reproductive performance of chronic mildly zinc deficient rats and the effects an behavior of their off spring.Nutr Rep.Int 7:309-316, 1973.
- 6) Callender S,Youdin M.BH,Woods H.F.Graham Smith O.G.MAO activity in man iron deficiency Br J.Pharmacol 52:447-450,1974.
- 7) Carlton N.W.Kelly N.A Neural lesions in the offspring of female rats fed a copper deficient diet.J.Nutr.97,42-52, 1969.
- 8) Crow T.D.Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? Br.Med J.280.66-68, 1980,
- 9) Crow T.J.et al.Monoamino mechanisms in chronic schizophrenia Postmortem neurochemical findings.Br.J.Psychiatry, 234:244-256, 1979.
- 10) Czermiak P.Haim D.B.Phenothiazine derivatives and brain zinc.Arch.Nevrol 24:555-562,1971.
- 11) Donks DM:Menkes Kinky Hair syndrome An inherited defect in copper absorbtion with widespread effects.Pediatrics, 50:188-201, 1972
- 12) Dinsdale HB.Does Magnesium sulfate treat eclamptic seizures? Yes.Arch Neural 45:1360-61,1988b
- 13) Fosmire G.J.A1-Übyaidi Y.Sadstead H.H.Some, effects of postnatal zinc deficiency on developing rat brain.Pediat Research 9:89-96,1975.
- 14) Fjerdinstad E:Zinc content in hippocampus and whole brain of normal rats.Brain Res.79.338-342,1974
- 15) Gindler EM.Heth O.A.Colorimetric determination with bound "calmagite" of magnesium in human blood serum clin chem. 17:662-64, 1971,
- 16) Goodwin F.K.Behavioural effects of L-DOPA in man in psychiatric complications of medical drugs.Edited by R.I.Shader.New York Raven Press 1972, pp.76-89,
- 17) Greiner AC; Determination of Ca,Cu,Mg and Zn content of identical areas in human cerebral hemispheres of normals.Clin, Chim Acta,61,335-34, 1975.

- 18) Hambridge K.M.Zinc acrodermatitis enteropathica and congenital malformations. *Lancet* 1:577-86, 1975.
- 19) Harrison W.W.Trace elements in human brain, Cu,Zn,Fe Mg,Nutr.Metab.23:294-99,1968.
- 20) Henkin RI: A syndrome of acute zinc loss.*Arch.Neurol.*32:745-52,1975.
- 21) Hesse G.W:Chronic Zinc Deficiency alters neuronal function of hippocampal mossy fibers. *Science* 205:1005-1012, 1979.
- 22) Hoogenraad T.U:Oral zinc in Wilson's disease. *Lancet* 1:282-64, 1978.
- 23) Hunt D.M.Catecholamine proynthesis and activity of a number of copper dependant enzymes in the copper deficient mottled mouse mutants.*Comp Biochem Physiol*, 570:79-83, 1977.
- 24) Itoh M.Ebadi M:The selective inhibition of glutamic acid decarboxylase (GAD) in hippocampus by Zn *Pharmacologist*, 23:159-68, 1981,
- 25) Kamakura M:A study of the characteristics of trace elements in the hair of japanese *Jpn.J.Hygiene* 39:823-26,1983.
- 26) Kimura K.Kumura J Preliminary report on the metabolism of trace elements in neuropsychiatric diseases.Zinc in schizophrenia *Proc.Jap.Acad.Sci.*943-53, 1965.
- 27) Kalb L.C.and Brodie H.K.E.Modern Clinical Psychiatry.Tenth ed.Saunders co.Philedelphia London,Toronto 1982.p. 36.
- 28) Laker M:On determining trace element levels in man:The uses of blood and hair *Lancet* 1:260-68, 1982.
- 29) Lishman, WA:Psychiatric complications in Wilson's disease in organic psychiatry.Blackwell scientific.Oxford P:764-81, 1978.
- 30) Oyenger V.Waittitz J:Trace elements in human clinical specimens Evaluation of literature data to identify reference values *Clin Chem* 34/3:474-481, 1988
- 31) Mc Lardy T.Hippocampal zinc in chronic alcoholism and schizophrenia *IRCS Med.Sci* 2:1010-1016, 1973.
- 32) Meltzer H.Y Biological studies in schizophrenia.*Schizophrenia Bull.*13:77-111,1987.
- 33) Monnof P.B Orcutt JC:Dopamine Beta-hydroxylase (DBH) and the regulation of catecholamines biosyntheses inüstin E, Snyder SH (Eds) *Frontiers in catecholamine research*. Ustin E,Snyders(Eds) Pergamen Press.New York 1973 Pp.195-200.
- 34) Morgan RF, O'dell BI.Effect of copper deficiency on con concentrations of catecholomines and related enzyme activities in the rat brain *J.Neurochem*, 28:207-213,1977.
- 35) O'dell BI Effect of copper status on brain neurotransmitter metabolism in lamb.*J Neurochem* 25:451-55, 1976.
- 36) Perkin Elmer Analysis of serum determination of copper and zinc.BC-5 in analytic methods for Atomic Absorption spectrophotometry, ed by Perkin Elmen Camp Norwalk, Connecticut, 1973:
- 37) Pfeiffer CC.Bocechi o Copper, zinc manganase niacin, and pyridoxine in the schizophrenias *J App Nutr.*27:9-21,1975.
- 38) Pfeiffer CC.Braverman E.R:Zinc the brain andr behavior, *Biol Psychiatry*. 17:513-32, 1982.
- 39) Pfeiffer CC.Observations on trace and toxic elements in hair and serum.*J.Orthomolec Psychiatry* 3:259,1974.
- 40) Prohaska J.R.Effect of zinc deficiency from day 18 of gestation and/or during lactation on the development of some rat brain enzymes, *J.Nutr* 104:1525-36, 1974.
- 41) Rajan, K.S:Studies on the metalichelation of chlorpromazine and its hydroxylated metabolites.În forrest İ.S.(Ed) *The phenothiazine and structurally related drugs*. New York, Raven press, 1974, p.571-602.
- 42)Randall PI:Neuroanatomicaltheory on the etiology of schizophrenia *Med.Hypo theses* 6:645-658, 1980.
- 43) Reinhart RA Magnesium metabolism, A review with special reference to the relationship between intracellular content and serum levels, *Arch intern M.*148.
- 44) Reynolds RO:Compulsiveve eating (pagophagia) and iron deficiency *Ann Intern Med* 61:435-46, 1968 Nov.2415-21, 1988.
- 45) Sandstead H.H: Zinc deficiency Effect on brain of the suckling rat.*Pediat Res.*6:119-31,1972.
- 46) Srinivason D.P,Trace elements in psychiatric illness *Br.J.Hosp.Med.*August P.77-79,1984.
- 47) Staton M.A: Zinc Deficiency presenting as schizophrenia *Curr.Concepts Psychiatry* 11:312-18, 1976.
- 48) Stephan IA "glutamatorgic Hypothesis" of schizophrenia *clin Neuropharmacol*, 12:1-33, 1989.
- 49) Symes, A.L.A Marked Reduction in MAO Activity in the iron deficient rat.science, 179:153-57, 1971.
- 50) Toda K.Nogam:Y, Nagashima M. et al Trace elements in the hair of schizophrenics *Biol Psychiatry* 21:325-324,1986.
- 51) Taylor A. Usefulness of measurement of trace elements in mhair *Ann Clin Biachem*, 23:364-78, 1986.
- 52) Tyrer S.D:CSF copper in schizoprenia, *Am. J.Psychiatry* 136:937-44, 1979.
- 53) Wollwork, 3, sadsstend H: Effect of zinc deficiency on brain catecholamine concentrations in the rat *Federation Proc.*40:939-44, 1981.
- 54) Webb, TE and Oski F.A: Iron deficiency and mental functions. *J.Pediat.*82:827-30, 1973.
- 55) Turlapaty PDMV: İnteraction of Mg and verapamil on tone and contractility of vascular smooth muscles *Eur.J.Pharmacal* 74:263-72, 1981.
- 56) Weiner, W,J:Effect of chlorpromazine on CNS concentrations of Mn,Fe,Cu.*Life Sci.*20:1181-84, 1977.
- 57) Yavuzer S.ve ark.İdiopatik epilepside iz elementler ve antioksidan mekanizmalar. *Türk.Kl.Tıp.Bil.Araştırma dergisi* 3:82-87,1985.
- 58) Zaver G.M:Possible treatment of preeclampsia with calcium channel blocking agents.*Med. Hypotheses*, 12:303-19, 1983b