



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN SERUM DÜZEYİ VE
AFFEKTİF SEMPTOMLARLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Şengül ŞAHİN
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ**

Mayıs – 2013

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN SERUM DÜZEYİ VE
AFFEKTİF SEMPTOMLARLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Şengül ŞAHİN
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ
Mayıs – 2013**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN SERUM DÜZEYLERİ VE
AFFEKTİF SEMPTOMLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Şengül ŞAHİN
07.05.2013

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Abdurrahman Kadayıfçı
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Ünal
Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Abdurrahman Altındağ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ

Doç. Dr. Osman VIRİT

Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÜNAL

I. ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimini ve bilgilerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Haluk A. SAVAŞ, Prof.Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ, Doç.Dr. Osman VIRIT, Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÜNAL, Yrd.Doç.Dr. Feridun BÜLBÜL ve Yrd. Doç. Dr. Gökay ALPAK'a teşekkür ederim.

Tez döneminde yaptığı olumlu katkılarından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Abdurrahman Altındağ'a ve beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma geçirilen güzel günler için ayrıca teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bütün sıkıntılara ortak olan ve benden desteklerini esirgemeyen aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Şengül Şahin

Gaziantep 2013

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VII

TEZ METNİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Şizoaffektif Bozukluk	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etyoloji	4
2.1.5. Psikozun sürekliliği kavramı: Şizoaffektif Bozukluğun yeri	6
2.1.6. Tanısal ve Klinik Özellikler	7
2.1.7. Ayırıcı Tanı	10
2.1.8. Gidiş ve Sonlanım	11
2.1.9. Tedavi.....	12
2.1.9.1. Duygudurum Düzenleyiciler	12
2.1.9.2. Antidepresanlar	13
2.1.9.3. Antipsikotikler.....	13
2.1.9.4. Antikonvülzanlar	14
2.1.9.5. Psikososyal Tedavi	14
2.2. İmmun Sistem ve İnflamasyon	15
2.2.1. İmmün Sistem Hücreleri	16
2.2.2. Akut İnflamasyon	17
2.2.3. Kronik İnflamasyon.....	17

2.2.3.1. Kronik İnflamasyonun Nedenleri	17
2.2.4. Akut Faz Proteinleri	18
2.2.4.1. C-Reaktif Protein	18
2.2.5. Sitokinler	19
2.3. Nörogenezis ve Nöroinflamasyon	18
2.3.1. Nörogenezis	22
2.3.2. Ilımlı Ensefalit ve Düşük Dereceli Nöroinflamasyon	22
2.4. C-Reaktif Protein ve sitokinlerin Nörogenezis ve Nöroinflamasyon İlişkisi	23
2.4.1. Sitokinler ve Merkezi Sinir Sisteminde Onların Fizyolojik Rolü	23
2.4.2. Sitokinlerin Nöroinflamasyon Ve Nörogenezisle İlişkisi	24
2.4.2.1 IL-2	25
2.4.2.2. IL-4	26
2.4.2.3. IL-6	26
2.4.2.4. TNF-alfa	27
2.4.3. C-Reaktif Protein	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Araştırmanın Tipi	29
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	29
3.3. Araştırmanın Evreni	29
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	30
3.5. Araştırmanın Yürütülmesi	30
3.6. Biyokimyasal Analiz	31
3.7. İstatistiksel Değerlendirilme	31
4. BULGULAR	32
4.1. Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri	34
4.2. IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , hs-CRP Düzeyleri	34
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	51
8. EKLER	60

III. ÖZET

ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN SERUM DÜZEYİ VE AFFEKTİF SEMPTOMLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Şengül Şahin
Uzmanlık Tezi, Psikiyatri Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ
Mayıs 2013, 80 sayfa

Amaç: Şizofreni, iki uçlu bozukluk ve major depresyonda serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada şizoaffektif bozukluk hastalarında serum IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α ve hsCRP düzeyleri ve duygudurum dönemleriyle ilişkisine bakılmıştır.

Yöntem: DSM-IV'e göre şizoaffektif bozukluk iki uçlu tip tanısı konulan 40 hasta ve 39 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hastalara sosyodemografik ve klinik bilgilendirme formu uygulandı. Hasta ve kontrollerden venöz kan örnekleri alındı. Serum IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α ve hsCRP düzeyleri ELISA yöntemi ile değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu ve vücut kitle indeksi'ne göre düzeltilmiş değerler kovaryans çoklu analiz (ANCOVA) ile test edildi

Bulgular: Serum hsCRP düzeyi hasta grubunda kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek saptandı. IL-4 düzeyi ise hasta grubunda anlamlı oranda düşüktü. Kontrollerle kıyaslandığında hsCRP düzeyi depresif dönem hastalarında anlamlı yüksek, IL-4 düzeyi ise manik dönem hastalarında anlamlı oranda düşük bulundu. IL-2, IL-6, TNF- α düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Sonuçlarımız şizoaffektif bozuklukta bazı immünolojik değişiklikler olduğunu ve bu durumun şizoaffektif bozukluk iki uçlu tipte duygudurum dönemlerindeki klinik farklılık ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Şizoaffektif bozukluk, duygudurum, IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , hsCRP

IV. ABSTRACT

SERUM LEVELS OF INFLAMMATORY BIOMARKERS IN SCHIZOAFFECTIVE DISORDERS AND ASSOCIATION OF BIOMARKERS WITH AFFECTIVE SYMPTOMS

Dr. Şengül Şahin

Residency Thesis, Department of Psychiatry

Supervisor: Prof. Dr. Abdurrahman ALTINDAĞ

May 2013, 80 pages

Objective: Elevated serum levels of inflammatory biomarkers are reported in schizophrenia, major depressive and bipolar disorder. The purpose of this study was to assess the serum levels of IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α and hsCRP in schizoaffective disorder and the relationship with the affective states.

Method: Forty patients diagnosed with schizoaffective disorder bipolar type according to the DSM-IV and 39 healthy controls were included in the study. The clinical and demographic information form was completed for all patients. Venous blood samples were collected from the patients and the control group. The serum IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α and hsCRP levels were assessed by ELISA method. The differences between variables were tested by multiple analysis of covariance (ANCOVA) with age, gender, gender, smoking status and body mass index as covariates.

Results: Serum hsCRP levels were significantly higher in patients than the control group. IL-4 levels were significantly lower than the control group. Compared to controls the depressive mood group had significantly higher levels of hsCRP and the manic mood group had significantly lower levels of IL-4. IL-2, IL-6, TNF- α levels were not significantly different between patients and controls.

Conclusion: Our results show some immunological changes in schizoaffective disorder and these changes may be related to clinical differences in the affective states of schizoaffective disorder.

Keywords: Schizoaffective disorder, affective symptoms, IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , HsCRP

V. KISALTMALAR

IL: İnterlökin

TNF: Tumor nekrozis faktör

CRP: C-reaktif protein

MSS: Merkezi sinir sistemi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EEG: Elektroensefalografi

SSGE: Seçici serotonin geri alım engelleycileri

EKT: Elektrokonzülzif terapi

PANSS: Pozitif ve negatif semptomları değerlendirme ölçeği

YMDÖ: Young Mani Değerlendirme Ölçeği

HDDÖ: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği

IFN: İnterferon

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

IL-2R: İnterlökin 2 reseptörü

NO: Nitrik oksit

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SS : Standart Sapma

TBARS : Tiobarbitürik Asit Reaktif Substans

PCC: Protein Carbonyl Content

TRAP: Thiobarbituric acid-reactive substances

VKİ: Vücut kitle indeksi

pg: Pikogram

ml: Mililitre

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. IL-2, IL-4, IL-6 ve TNF- α sitokinlerinin kaynak, hedef hücre ve etkileri ...	21
Tablo 2. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri	33
Tablo 3. Çalışmaya alınan şizoaffektif bozukluk hastalarının ve kontrol grubunun IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , hs-CRP düzeyleri ve independent simple test sonuçları	34
Tablo 4. Çalışmaya alınan şizoaffektif bozukluk hastalarının ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, sigara ve VKI 'ye göre düzeltilmiş IL-4, TNF- α , hs-CRP düzeyleri ve ANCOVA sonuçları	35
Tablo 5. Grupların IL-2, IL-4, IL-6, TNF-, hs-CRP Düzeyleri	37
Tablo 6. Grupların IL-2, IL-4, IL-6, TNF-, hs-CRP Düzeylerinin Karşılaştırması ve Kruskal-Wallis Test Sonuçları.....	38
Tablo 7. Grupların Yaş, Cinsiyet, Sigara ve VKI 'ye Göre Düzeltilmiş IL-4, IL-6, hs-CRP Düzeyleri.....	39
Tablo 8. Grupların Yaş, Cinsiyet, Sigara ve VKI 'ye Göre Düzeltilmiş IL-4, IL-6, hs-CRP Düzeylerinin Karşılaştırması ve ANCOVA sonuçları.....	39

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizoaffektif bozukluk hem şizofreni hem de duygudurum bozuklukların özelliklerini taşıyan bir hastalıktır. Şizoaffektif bozukluk için birincil tanı ölçütü hastanın bir major depresif epizod ya da bir manik epizod tanı ölçütlerini karşılamasıyla eş zamanlı olarak şizofreninin aktif döneminin tanı ölçütlerini de karşılaması şeklindedir. Şizoaffektif bozukluk, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı'nda 'Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar' başlığı altında yer alan bir psikiyatrik bozukluktur (1-3). Şizoaffektif psikoz terimi ilk kez 1933'De Kasanin tarafından tanımlanmıştır. Kasanin genel durumu ve sosyal uyumu iyi olan, aniden çok dramatik seyirli psikoz tablosu geliştiren 9 genç hastadan söz etmiştir. Bu hastalarda şizofrenik ve duygudurum belirtileri bir arada çıkmıştır (4).

Şizoaffektif bozukluğun yaşam boyu prevalansı yüzde 1'den daha azdır, muhtemelen yüzde 0.5 ile yüzde 0.8 arasındadır. Bozukluğun prevalansı erkeklerde kadınlara göre ve özellikle evli kadınlara göre daha düşük bulunmuştur; kadınlardaki başlangıç yaşı şizofrenide olduğu gibi erkeklere göre daha ileri yaşlardadır (1,2).

Şizoaffektif bozukluğun şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Bozukluğun kalıtsal bir kökeni olması da muhtemeldir, çünkü şizoaffektif bozukluğu olan hastaların ailelerinde şizofreni hastalarınıninkine göre daha fazla duygudurum bozukluğu ve duygudurum bozukluğu olan hastalarınıninkine göre daha fazla şizofreni öyküsü vardır (4,5).

Şizoaffektif bozukluğun uzun süreli gidişi için en açık ifade, şizofreniye göre daha iyi ve iki uçlu bozukluğa göre daha kötü olduğudur (4-6) İki uçlu tipte şizoaffektif bozukluğu olan hastaların hem antipsikotik hem de duygudurum düzenleyici nitelik taşıyan ajanlarla tedavi edilmesi gerekir. Tedavi seçenekleri arasında klasik tedavi, yeni kuşak antipsikotiklerle birlikte bir ya da daha fazla sayıda duygudurum düzenleyici veya yeni kuşak antipsikotiklerle sadece monoterapi sayılabilir (4-11).

Sitokinler immün reaksiyon sürecinde bir çok bağışıklık hücresi ve nöronal hücreler arasında sinyal iletişimini düzenleyen küçük glikoproteinlerden oluşur. Sitokinler immün hücreler, glial hücreler ve nöronlardan salınır (12,13). Nöro-glial iletişimle ilgili olarak nöroinflamasyon, nörodejenerasyon ve nöron korumasıyla yüksek oranda alakalıdır. Bu moleküller hücreler arası iletişimde çok fonksiyonlu etki gösterirler. Normalde MSS'de belirlenemeyen çok düşük dozlarda bulunurlarken, farklı patofizyolojik durumlarda üretimi önemli oranda artar (14).

Glial nöral iletişimdeki kritik durumlarda hem astrosiler hem de mikroglialar bir ya da birden fazla sitokin üreticisidirler (14). İmmün hücrelerin aktivasyonu ve yapılanmasıyla sitokinler aktive olup, vasküler geçirgenliği artırır ve iltihaplı dokunun kanlanması sağlar. Sitokinler; interlekinler, interferonlar, tümör nekrozis faktörleri, transforming growth faktörleri ve kemokinleri içerir (15,16)

İnflamasyonda lokal ve sistemik olarak oynadıkları önemli roller nedeniyle IL-1, IL-6, TNF ve kemokinler pro-inflamatuar sitokinler olarak, lenfositlerin farklılaşması ve aktivasyonundaki önemli rolleri nedeniyle IL-2, IL-4 immün düzenleyici sitokinler olarak bilinir(13).

Akut faz proteinleri inflamasyona yanıt olarak plazma konsantrasyonları düşen ya da yükselen protein sınıfıdır. C reaktif protein (CRP), karaciğerde sentez edilen lobulin yapısındaki akut faz proteindir. İnflamasyon ve doku yıkımı halinde kısa sürede artıp, durum düzeline hızla azalır (17).

Proinflamatuar sitokinler ve almaçlarının şizofreni hastalarının periferik kan ve beyin omurilik sıvısında anormal seviyede dolaşan varlığı iyi belirlenmiştir (16,18-22) Periferik ve/veya merkezi pro-inflamatuar sitokin sinyali affektif, emosyonel, sosyal fonksiyonları belirgin derecede bozar (23). IL1-beta, IL-6, TNF- α , CRP artışı ile bilişsel fonksiyonların kaybı arasında pozitif korelasyon olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (24,25) .

Artmış antikor üretimi şizofreninin otoimmün kökeni olabileceğine dair tartışmalara neden olmuştur. Hipokampus, singulat gyrus, amigdala, septum, frontal korteks gibi beyin yapılarına karşı antikorlar veya özgül olmayan otoantikorlar gösterilmiştir (26,27).

Birçok çalışma şizofreni ve iki uçlu bozukluk hastalarında sitokinlerin etkisini göstermektedir (28-31). Sitokin etkisinin şizoaffektif bozukluk ve şizoaffektif bozuklukta duygudurum dönemleriyle ilişkisinin araştırıldığı ayrıntılı bir çalışma, yaptığımız literatür taramalarına göre tespit edilememiştir. Biz bu çalışmada şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda inflamatuvar belirteçlerin serum düzeyi ve duygudurum dönemleriyle ilişkisini araştırmayı amaçladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOAFFEKTİF BOZUKLUK

2.1.1. Tanım

Şizoaffektif bozukluk için birincil tanı ölçütü hastanın bir major depresif epizod ya da bir manik epizod tanı ölçütlerini karşılamasıyla eş zamanlı olarak şizofreninin aktif döneminin tanı ölçütlerini de karşılaması şeklindedir. Ayrıca hastada en az 2 hafta belirgin duygudurum bozukluğu belirtileri olmaksızın hezeyan ve varsanılar bulunmalıdır. Duygudurum bozukluğu belirtileri de aktif ve residüel psikotik dönemlerin önemli bir kısmında bulunmalıdır (2)

2.1.2. Tarihçe

Şizoaffektif psikoz terimi ilk kez 1933'de Kasanin tarafından tanımlanmıştır. Kasanin genel durumu ve sosyal uyumu iyi olan, aniden çok dramatik seyirli psikoz tablosu geliştiren 9 genç hastadan söz etmiştir. Bu hastalarda şizofrenik ve duygudurum belirtileri bir arada çıkmıştır. Çoğunda hastalığın başlangıcı öncesi stresli bir yaşam olayı tanımlanmış, atak çok uzun sürmemiş ve klinik gidiş iyi olmuştur. Kasanin'in olguları günümüzde tekrar ele alındığında bunların şizoaffektif bozukluktan daha çok ICD sınıflamasında yer alan 'akut ve geçici psikotik bozukluk-polimorf tip'e uyduğu görülmektedir. Aslında Kasanin'den çok önce Karl Kahlbaum bu hastaları ayrı bir grup olarak tanımlamış ilk psikiyatristtir ve bu grubu 'vesania typica circularis' olarak adlandırmıştır. Kahlbaum bu tanımlamada kesitsel ve boylamsal özellikleri de tanımlamıştır. Emil Kraepelin de erken bunama (dementia precox) ve manik depresif psikoz arasında kalan hastalara oldukça aşinaydı. Kraepelin 1933 yılında yazdığı makalesinde bazı ruhsal hastalıkların bu iki hastalığın bazı bileşenlerini aynı anda bulundurabileceğini ve farklı gidiş gösterebileceğini; bu grubun farklı bir tanı alabileceğini belirtmiştir. Günümüzdeki tanımına en yakın şekilde şizoaffektif bozukluğu tanımlayan Kurt Schneider'dir ve bu hastalara 'aradaki olgular' adını vermiştir. Eugen Bleuler, benzer keşifleri fark etmiş ve bunları miks psikoz olarak tanımlamıştır. (4)

2.1.3. Epidemiyoloji

Şizoaffektif bozukluğun yaşam boyu prevalansı yüzde 1'den daha azdır, muhtemelen yüzde 0.5 ile yüzde 0.8 arasındadır. Şizoaffektif bozukluk risk etmenleri açısından da çok fazla araştırılmamıştır. Şizoaffektif bozukluk hastaları arasındaki cinsiyet farklılıkları sınırlıdır. Bozukluğun prevalansı erkeklerde kadınlara göre ve özellikle evli kadınlara göre daha düşük bulunmuştur; kadınlardaki başlangıç yaşı şizofrenide olduğu gibi erkeklere göre daha ileri yaşlardadır (2). Aile çalışmalarında da şizoaffektif bozukluğu bulunan kadın hastaların akrabalarında erkek hastaların akrabalarına oranla daha fazla şizofreni ve depresif bozukluk görülmektedir (32). İki uçlu alt tipte kadın-erkek oranı eşitken depresif alt tip kadınlarda daha fazla görülür (4). Sınırlı verilere rağmen, şizoaffektif bozukluk çalışma grubu, psikotik ve duygudurum bozuklukları aile öyküsü olmasını şizoaffektif bozukluk için önemli bir risk faktörü olarak tanıır. Yeni büyük ölçekli bir çalışmanın sonuçlarına göre, birinci derece akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü olanların birinci derece akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü olmayanlara oranla rölatif riski 2.76 olarak saptanmıştır (33)

2.1.4. Etyoloji

Şizoaffektif bozukluğun tanımı ve şizofreni ve duygudurum bozukluklarıyla olan ilişkisi ile ilgili bir çok tartışma yapılmıştır. Bu tartışmalar altı farklı olasılıkta ifade edilebilir. Şizoaffektif bozukluk; Schneider'in ve Bleuler'in şizofreninin patognomonik belirtileri ile ilgili duygudurum belirtileri olan şizofreninin atipik formu (34), bazı yazarlar için (35,36) duygudurum bozukluklarının atipik bir formu olabilir. Üçüncü olasılık şizofreni ve duygudurum bozukluğunun komorbiditesi olduğudur. Dördüncü olasılık şizoaffektif bozukluk şizofreni ve duygudurum bozukluğundan bağımsız tamamen ayrı bir hastalıktır (37) ne şizofreni ne de manik depresif sınıfına yerleştiremediği hastalar gözlemlemiştir. Kasanin ve diğer klasik yazarlar 'Üçüncü Psikoz' olduğu görüşündedir. Bu görüş yeterince destek bulmamıştır. Örneğin şizofreni ve duygudurum bozukluğuna kıyasla tanısı konusunda klinisyenler arasında daha fazla tutarsızlık olmaktadır. (38). Beşinci olasılık şizoaffektif bozukluk, şizofreni ve duygudurum bozukluğunun her ikisi tarafından beslenen bir heterojen gruptur (39). Son olasılık ise şizofreni ve duygudurum bozukluğunun iki uçta bulunduğu süreklilik arz eden tek bir psikoz vardır. Şizoaffektif bozukluk ise bu devamlı çizginin ortasında kalmaktadır (40,41).

Şizoaffektif bozukluk ayrı bir kavram olarak kalmış olup, DSM-IV-TR'de 'Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar' bölümünde ayrı bir bölüm olarak yer almaktadır. Etiyolojiye yönelik çalışmalarda şizofreni ve şizoaffektif bozukluk sıklıkla birlikte ele alınmıştır. Buna bağlı olarak sadece şizoaffektif bozukluğa özgü etiyolojik etmenlerle ilgili çok az şey bilinmektedir. Şizoaffektif bozukluğun şizofreni gibi nörogelişimsel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (4). Rahim içi problemler (malnutrisyon, viral sebepler) ve doğumsal komplikasyonların da rol oynadığı düşünülmektedir. Bir hipotez, şizofreninin gelişimsel ve ilerleyici bir hastalık olduğunu ve beyin dismorfolojisi ile ilişkili olduğunu iddia etmekte; daha az gri madde ve daha fazla sıvı ve sıvı dolu boşluklar olduğunu ileri sürmektedir. Öte yandan DSM IV'e göre şizoaffektif bozukluk tanısı alan hastalarla ilgili böyle bir çalışma yapılmamıştır (32).

Yaklaşık yarım yüzyıldır şizofreni etyolojisindeki baskın düşünce dopamin hipoteziydi. Basit tarifıyla, beyin bazı bölgelerinde dopamin artışı psikoza neden olmaktadır. Bu nedenle de antipsikotiklerle başarılı tedavinin sebebi, bunların dopamin blokajı özelliğine bağlıdır. Klozapin ve diğer serotonin-dopamin antagonistlerinin başarılı bir şekilde kullanımı dopamin hipoteziyle birlikte serotonerjik sistemde de bir bozukluğun olduğunu düşündürmüştür. Şimdilerde dopamin ve serotonin arasındaki kritik bir dengenin korunmasının şizofreni tedavisindeki öneminden bahsedilmektedir. Aynı zamanda duygudurum bozukluklarında da serotonerjik ve noradrenerjik sistemde anormallikler olduğu kabul edilmektedir. Şizoaffektif bozukluğun fenomenolojisi gözönüne alındığında bu teori ilgi çekicidir. Muhtemelen şizoaffektif bozuklukta, dopamin ve serotonin arasındaki bu dengede bozukluklar oluşmaktadır ve bu da kronik psikoza ve gelip geçici fakat çok önemli olan duygudurum değişikliklerine neden olmaktadır (32).

Mansour ve arkadaşları bazı genler ve risk alellerinin şizoaffektif bozukluk etyolojisiyle ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (42).

Hipokampal hacim şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarında düşük bulunmuştur. Hipokampal hacim azalması çalışan ve sözel bellek bozukluğu ile ilgili olarak şizofreninin ve şizoaffektif bozukluğun olası nörobiyolojik temeli olarak düşünülebilir (43).

Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk kıyaslamasında her ikisinde mediodorsal ve ventrolateral talamus deformasyonları gözlenmiştir. Anterior ve posterior talamus bölgelerindeki deformasyon şizofrenide mevcutken, şizoaffektif bozuklukta, medial ve lateral talamik bölgelerde belirgin deformasyonlar gösterilmiştir. Şizoaffektif bozuklukdaki bu belirgin anomali santral ve ventroposterior medial talamusun duygudurum döngüsüyle ilişkili olabileceğini gösterebilir (44)

2.1.5. Psikozun sürekliliği kavramı: Şizoaffektif Bozukluğun yeri

Crow 1986'da psikozun sürekliliği kavramını ileri sürmüş, şizofreni ve manik-depresif psikozun ayrı hastalıklar olmadıklarını söyleyerek psikozun farklı klinik tiplerinin olduğundan söz etmiştir. O dönemde psikozun sürekliliği kavramının genetik bir temelini olup olmadığına ilişkin bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda şizofrenik bozukluk hastalarının yakınlarında duygudurum bozukluğu, iki uçlu bozukluk hastalarının yakınlarında şizofreni görüldüğü gösterilmiştir.

Şizofreni ve iki uçlu bozukluk da risk etkenleri ve ailesel yatkınlık söz konusuysa şizofreni ve iki uçlu bozukluğun birbirleriyle ilişkili hastalıklar olabileceği akla gelmiştir. Böyle bir durum geçerliyse her iki hastalıkta üç alanda benzerlik ya da ilişki olması gerektiği düşünülmüştür. Bunlar;

1. Epidemiyolojik benzerlikler
2. Örtüşen ailesel geçiş
3. Her ikisine ait yatkınlık lokusu

Son yıllarda yapılan aile çalışmalarında şizofrenide hastaların birinci derece yakınlarında sıklık sırasına göre şizofreni, şizoaffektif bozukluk, tek uçlu bozukluk, şizotipal kişilik bozukluğu ve iki uçlu bozukluğu olduğu gösterilmiştir. İki uçlu bozukluğu olan hastaların birinci derece yakınlarında ise iki uçlu I ve iki uçlu II bozukluğu, şizoaffektif bozukluk, tek uçlu bozukluk ve şizofrenik bozukluk belirlenmiştir. Bu sonuçlarda dikkati çeken bulgu her ikisinde aile öyküsünde şizoaffektif bozukluk ve tek uçlu bozukluğun bulunmasıdır. Şizoaffektif iki uçlu tip grubunun yakınlarında daha çok duygudurum bozuklukları, şizoaffektif şizofrenik tipte ise şizofrenik bozukluk daha yüksek oranda bulunmaktadır.

İki uçlu bozukluk ve şizofrenik bozukluk için genomda örtüşen bölgeler tespit edilmiştir. Aynı gendeki bölgeler, hem iki uçlu hem de şizofrenik bozukluk için yatkınlık oluşturmaktadır. Bu kavram şizoaffektif bozukluğu da kapsamaktadır. Bağlantı (linkage) çalışmalarında hastalığın bir kromozom bölgesine bağlı olup olmadığı sınırlanmaktadır. İki uçlu bozukluk ve şizofrenide yapılan bağlantı çalışmalarında ; 18p11.2, 22q11-13, 13q32, 10p14 numaralı kromozomlar ortak bulunmuştur.

Erken çalışmalarda şizoaffektif bozukluk daha çok şizofreniye benzer bir durum olarak algılanırken son yıllardaki uzun dönem karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda daha çok duygudurum bozukluklarıyla daha kuvvetli bir ilişki gösterdiği düşünülmektedir (45).

2.1.6. Tanısal ve Klinik Özellikler

Şizoaffektif bozukluk için DSM IV-TR Tanı Ölçütleri (3)

A. Aralıksız süregiden bir hastalık dönemi sırasında kimi zaman, şizofreni için A tanı ölçütlerini (sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma, ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış ve negatif belirtiler) kapsayan belirtilerle eşzamanlı olarak ya bir majör depresif epizod ya bir manik epizod ya da bir karışık epizod olur.

Not: Majör depresif epizod A1 tanı ölçütünü içermelidir: depresif duygudurum.

B. Hastalığın aynı dönemi sırasında, belirgin duygudurum belirtilerinin olmadığı en az 2 hafta boyunca sanrılar veya varsanılar bulunur.

C. Bir duygudurum epizodu için tanı ölçütlerini karşılayan belirtiler, hastalığın aktif ve rezidüel dönemlerinin toplam süresinin önemli bir kesiminde bulunur.

D. Bu bozukluk bir maddenin (örn. ilaç kötüye kullanımı veya tedavi amaçlı kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

Tipini belirtiniz:

-İkiüçlü tip: Bu bozukluk bir manik ya da karışık hecme içeriyorsa (ya da bir manik, bunun yerine bir karışık hecme ve majör depresif hecmeler)

-Depresif tip: Bu bozukluk sadece majör depresif hecmeler içeriyorsa.

Şizoaffektif Bozukluğun ICD-10 Tanı Ölçütleri (46)

Not: Bu tanı şizofrenik ve duygudurum belirtilerinin sayısı, şiddet ve süresi arasındaki yaklaşık bir dengeye bağlıdır.

G1. Bu bozukluk orta derecede veya ciddi bir duygudurum bozukluğunun tanı ölçütlerine uymalıdır.

G2. Aşağıda sıralanan belirti gruplarının en az 1 tanesi en az 2 haftalık bir süre boyunca ve bu sürenin çoğu bölümünde görülüyor olmalıdır (bu gruplar yaklaşık olarak şizofreninin aynısıdır).

1. Düşüncelerin duyulması, düşünce sokulması veya çekilmesi, düşünce yayınlanması (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(l)a ölçütleri)

2. Açıkça vücuda veya ekstremitelere hareketlerine veya özgül düşünce, hareket veya duyulara atfedilen kontrol, etkilenme veya pasivite sanrıları (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(l)b ölçütleri)

3. Hastaya komut veren veya hastanın davranışları üzerinde yorumda bulunan veya vücudun çeşitli parçalarından gelen işitsel varsanılar (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)c ölçütleri)

4. Kültürel olarak uygunsuz olan ve tamamen imkansız olan, grandiyöz ve persekütuar olmayan sanrılar (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(1)d ölçütleri) (örn. başka dünyaları ziyaret ettiği, nefes alış verişi ile bulutları kontrol ettiği, hayvanlarla veya bitkilerle konuşmadan iletişim kurduğu gibi)

5. Geniş ölçüde alakasız veya enkoherer konuşma veya neolojizmlerin çok sık kullanılması, (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(2)b ölçütleri)

6. Geçici fakat sık tekrarlayan katatonik davranışlar (postür bozukluğu, balmumu esnekliği, negativizm gibi) (paranoid, hebefrenik veya katatonik şizofrenideki G1(2)c ölçütleri)

G3. G1 ve G2' deki ölçütler hastalığın aynı epizodu içinde mevcut bulunmalı ve kısmi bir bölümünde bir arada bulunmalıdır. Hem G1 hem de G2 deki belirtiler klinik görünümde baskın olmalıdır.

G4. Çoğunlukla kullanılan dışlama ölçütü: Hastalık organik ruhsal bir bozukluğa veya psikoaktif madde kullanımına, bağımlılığın veya çekilme belirtilerine bağlı olarak ortaya çıkmamalıdır.

Şizoaffektif bozukluk (manik tip)

a. Genel ölçütler karşılanmalıdır

b. Manik bozukluk ölçütlerinin karşılanmasıdır

-Diğer şizoaffektif bozukluklar

-Şizoaffektif bozukluk, ayırt edilmeyen tip.

Öneriler: Eğer gerekli görülürse aşağıdaki şekilde hastalığın gelişimine bağlı olarak daha ileri alt tipler uyarlanabilir:

-Birlikte görülen duygudurum ve şizofrenik belirtiler

-Şizoaffektif bozukluk G2 ölçütlerinde belirtilen belirtiler

-Duygudurum belirti süresinin dışında bir arada görülen affektif ve şizofrenik belirtiler.

Şizoaffektif Bozukluk daha çok genç erişkinlik döneminde başlasa da ergenlik döneminden ileri yaşlara dek herhangi bir zaman başladığı da olur (1). Şizoaffektif bozukluk klinik özellikler açısından bakıldığında şizofreniye seyir açısından bakıldığında duygudurum bozukluklarına benzemektedir. DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizoaffektif bozukluk tanısı koyarken birinci gereklilik psikotik tablonun şizofreninin A tanı ölçütlerini (sanrı, varsanı, bizar davranış veya negatif belirtiler) karşılamasıdır. Bunun yanında bir depresif ya da manik hecme bulunmalı ve duygudurum belirtileri tarif edilen hecmenin tanı ölçütlerini tam olarak

karşılmalıdır. Depresif belirtileri negatif belirtilerden ayırt etmek için DSM-IV-TR şizoaffektif bozukluğun depresif alt tipinde mutlaka majör depresif hecmenin A1 ölçütünün karşılanması gerektiğini vurgulamaktadır yani hastada depresif duygudurum mutlaka bulunmalıdır sadece anhedoni ve ilgi-istek yitiminin bulunması yeterli değildir. Tanı koyabilmek için bu kesitsel değerlendirme yanında uzunlamasına öykü de net olarak alınmalıdır. Psikotik ve duygudurum belirtilerinin başlama ve sonlanma zamanları saptanmalıdır. Bu bilgiler geçmişe dönük alındığı için açıkça belirlenmesi oldukça güçtür ancak psikotik ve duygudurum belirtilerinin süresi tam olarak bilinmeden B ölçütü {duygudurum sendromunun yokluğunda psikotik belirtilerin varlığı} ve C ölçütünün (duygudurum sendromunun hastalığın aktif ve kalıntı dönemlerinin toplam süresinin önemli bir kesiminde bulunması) karşılanıp karşılanmadığına karar verilemez. Bu bağlamda "toplam sürenin önemli bir kesimi" terimi toplam hastalık süresinin %15-30'unu ifade etmektedir. Böyle bir süre gerekliliği şizoaffektif bozukluk tanısını koymak için çok iyi bir klinik yargıyı gerektirmekle birlikte tanıyı da istikrassızlaştırmaktadır (4).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Tüm ruhsal bozuklukların ayırıcı tanısında olduğu gibi şizoaffektif bozuklukta da öncelikle bir madde kullanım bozukluğu veya tıbbi bir bozukluğun bulunup bulunmadığı sorgulanmalıdır.. Nörolojik bozukluklar, enfeksiyon hastalıkları, metabolik bozukluklar ve endokrin hastalıkları, psikotik ve duygudurum belirtilerinin bir arada ortaya çıkmasına ve şizoaffektif bozukluk düşündürecek klinik görünümlere yol açabilir. Benzer şekilde kötüye kullanılan maddelerin veya sağaltım amaçlı kullanılan ilaçların kronik kullanımı, akut entoksikasyonu veya kesilmesi sonucunda da benzer tablo ortaya çıkabilir. Örneğin alkolün akut veya kronik kullanımı depresif belirtilere ve varsanılara yol açabilir. Kronik esrar kullanımı psikoza uyarabileceği gibi aynı zamanda depresyona pek çok özelliğiyle benzeyen anejik bir tabloyu ortaya çıkarabilir. Kronik kokain kullanımı da psikotik belirtilerle birlikte duygudurum değişikliklerine neden olabilir. Bu nedenle şizoaffektif bozukluğun ayırıcı tanısında tıbbi bir hastalık ve madde kullanımı bilgileri laboratuvar incelemeleriyle dışlanmalıdır (4).

Hastalar sıklıkla psikoza göre depresyonu daha anlaşılır veya sosyal olarak kabul edilebilir görürler ve geriye dönük olarak hastalıklarındaki depresif belirtilerin süresini vurgularlar. Yalnız öyküye dayanarak negatif belirtileri depresif belirtilerden ayırmak da zordur. Aynı şekilde, hikaye öforik duygudurumun açıkça saptanmazsa, geçirilmiş manik

hecmeler, ajitasyon veya iritabilite belirtilerinin bulunduğu bir psikotik atak olarak değerlendirilebilirler. Böylece, bilgi verenlerden alınan bilgiler kullanılarak öykü almak her iki duygudurum dönemi ve şizofreniyi karşılayıp karşılamadığını mümkün olduğunca betimlemek önemlidir. Böyle bir dönemsel öykü, şizofreninin üstüne binen bir duygudurum bozukluğunu tipik olarak depresyondan ayırmada kullanılabilir (1,4). Herhangi bir nörolojik anormallikten şüphelenilmesi durumunda anatomik bir patolojiyi ekarte etmek için beyin görüntülemesi veya muhtemel bir epilepsiyi belirlemek için EEG çekilmesi gerekmektedir. Çünkü epileptik hastalarda nöbetlere bağlı psikotik belirtiler, genel toplumdan daha sıktır (5).

2.1.8. Gidiş ve Sonlanım

Hastalığın tanısını koymadaki ve takibindeki güçlükler nedeni ile uzun dönem seyrini belirlemek güçtür. Şizofrenik belirtilerdeki artışın prognozu kötüleştireceği düşünülmektedir. Araştırma tanı ölçütleri kullanılarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bir yılın sonunda, şizoaffektif hastaların prognozları baskın belirtilerin duygudurum (iyi prognoz) veya şizofrenik (kötü prognoz) olmasına göre değişiklik göstermektedir (5).

Şizoaffektif bozukluğun prognozu şizofreninin prognozundan biraz daha iyidir ancak duygudurum bozukluklarının prognozundan oldukça daha kötüdür. Önemli ölçüde toplumsal ve mesleki işlev bozukluğu pek sık görülmez. İki uçlu tip şizoaffektif bozukluğu olan hastaların prognozu iki uçlu tip I bozukluğu olan hastaların prognozuna benzer; depresif tip şizoaffektif bozukluğu olan hastaların prognozu da şizofreninin prognozuna benzer.

Bozukluğun tipi göz önünde bulundurulmaksızın prognozun kötü olacağının göstergeleri şöyle sıralanmaktadır:

Premorbid işlevselliğin bozuk olması

Hastalığın sinsi başlaması

Hastalığın başlamasını tetikleyen bir etkenin bulunmaması

Psikotik belirtilerin daha baskın olması

Özellikle negatif belirtilerin olması

Erken yaşlarda başlaması

Yatışma göstermeyen bir gidişin olması

Ailede şizofrenik hastaların bulunması

2.1.9. Tedavi

İki uçlu tipte şizoaffektif bozukluğu olan hastaların hem antipsikotik hem de duygudurum düzenleyici nitelik taşıyan ajanlarla tedavi edilmesi gerekir. Tedavi seçenekleri arasında klasik tedavi, yeni kuşak antipsikotiklerle birlikte bir ya da daha fazla sayıda duygudurum düzenleyici veya yeni kuşak antipsikotiklerle sadece monoterapi sayılabilir (4-11)

2.1.9.1. Duygudurum Düzenleyicileri

Duygudurum düzenleyicileri ikiuçlu bozukluk tedavisindeki esas ilaçlar olmakla birlikte şizoaffektif bozukluk tedavisinde de önemli yere sahip oldukları düşünülmektedir. İkiuçlu bozukluk tip I tedavisinde lityum, valproat ve daha az olmak üzere karbamazepin kullanımına yönelik yoğun çalışmaların aksine, şizoaffektif bozuklukta duygudurum düzenleyicilerinin etkinliğini ölçmeye yönelik çok az çalışma yapılmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada lityum ile karbamazepin karşılaştırılmış ve karbamazepinin şizoaffektif bozuklukların depresif alt tipinde daha etkin olduğu görülürken, iki uçlu tipte iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Pratikte bu ilaçlar çoğunlukla tek başlarına veya birbirleri ile kombine edilerek veya antipsikotiklerle kombine edilerek kullanılmaktadır. Manik dönemlerde şizoaffektif hastalar yoğun ve yüksek doz duygudurum düzenleyicileri ile tedavi edilmeli ve terapötik kan ilaç konsantrasyonları orta ile yüksek arasında tutulmalıdır. Hasta stabil bir hale geldikten sonra ise, yan etkileri ve organ sistemlerindeki potansiyel istenmeyen etkileri önlemek, hasta uyumunu arttırmak ve ilaç kullanımını kolaylaştırmak için doz azaltılarak düşük ile orta arasında devam edilmelidir. Plazma ilaç konsantrasyonlarının takibi ve tiroid, böbrek ve hematolojik fonksiyonların aralıklı takibi yapılmalıdır. Tüm tedaviye dirençli manilerde olduğu gibi EKT kullanılması da akılda bulundurulmalıdır (5).

Lityum ve karbamazepin şizoaffektif bozukluğun tedavisinde oldukça etkili görülmektedir. Lityum ve karbamazepinin profilaktik etkinliği şizoaffektif bozuklukta karşılaştırılmıştır. Şizoaffektif hastalarda lityum ve karbamazepin idame tedavisinde eş güçte alternatifler olarak görülmüştür (8,9)

2.1.9.2. Antidepresanlar

Tanımdan da anlaşılacağı gibi şizoaffektif hastaların çoğu majör depresif dönemlerden şikayetçidir. Antidepresan tedavisi, iki uçlu bozukluğun depresif döneminin tedavisine benzemektedir. Antidepresan tedavi ile depresyondan maniye doğru oluşabilecek ani kaymalar göz önünde bulundurulmalı ve dikkat edilmelidir. Antidepresan seçiminde daha önceki antidepresan tedavilere verilen yanıtlar göz önünde bulundurulmalıdır. SSGE'ler ilk tercih olarak kullanılmaktadır; çünkü kardiyak yan etkileri daha azdır ve doz aşımı konusunda daha güvenilir ilaçlardır. Ajitasyonu olan veya uykusuzluktan şikayet eden hastalar trisiklik antidepresanlardan daha fazla yarar görebilirler. Tüm depresyon hastalarında olduğu gibi EKT kullanımı da gerektiği zaman akılda bulundurulmalıdır (5).

2.1.9.3. Antipsikotikler

Antipsikotik ilaçlar şizoaffektif bozukluğun tedavisinde önemli bir yere sahiptir. 1950'li yıllarda klorpromazin klinik kullanıma girmesi, dopaminin etkisini bloke eden ilaçların psikoz tedavisinde etkili olduklarını göstermiştir. Bu nedenle bu ilaçların şizoaffektif bozukluğu olan hastalardaki psikotik belirtilerin tedavisinde etkili olmasına şaşırılmamalıdır. Tam olarak belli olmayan nokta ise bu ilaçların tek başlarına psikotik ve duygudurum belirtilerini kontrol etmekte yeterli olup olmadıklarıdır. Hastalığın yapısında bulunan karmaşıklık nedeni ile araştırmalarda şizoaffektif bozukluğu bulunan hastalarda tek başına antipsikotik tedavi yaklaşımından kaçınılmıştır. Şizofrenide etkinliği kanıtlanan ilaçların hemen hemen hepsi şizoaffektif bozuklukta da denenmiştir. Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarında klozapin, risperidon ve olanzapin ile pozitif ve negatif belirtileri değerlendirme ölçeği puanlarında istatistiksel olarak anlamlı oranda düzelme gözlenmiştir.

Kombine serotonin-dopamin bloke eden yeni kuşak antipsikotiklerin sentezlenmesi ile daha çok şizoaffektif hastada etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmaktadır (5,11). Serotonin-dopamin antagonistlerinin kullanıma girmesi ile birlikte şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastaları için bir çığır açılmıştır. Her ne kadar klozapinin şizofreni hastalarındaki etkinliğine ilişkin birçok bilgi mevcut olsa da, çok az sayıda çalışma şizoaffektif bozukluğu bulunan hastalarda şizofreni ile karşılaştırılabilir derecede veya daha fazla etkinlik tarif edilmiştir. Klozapin tedavisiyle şizofreniye kıyasla hastalar şizoaffektif bozukluk ve iki uçlu bozuklukta daha fazla bir klinik iyileşme göstermiş. Şizoaffektif bozukluğu bulunan hastaların klozapine neden daha iyi cevap verdiği ile ilişkin çeşitli nedenler bulunabilir.

Klozapinin şizofreni hastalarındaki pozitif belirtilerin tedavisinde daha etkili olduğu, dolayısı ile şizoaffektif bozukluğun pozitif belirtileri üzerine de daha etkili olduğu gösterilmiştir (5,10).

2.1.9.4. Antikonvülzanlar

Bu alanda yapılmış çalışmalar oldukça azdır. Bir çalışmada antipsikotik tedaviye eklenen karbamazepinin ek bir yarar sağlamadığı ifade edilirken bir başka çalışmada ise olumlu sonuç bildirilmiştir. Sodyum valproatla yapılmış çalışmalar az sayıda hasta üzerinde yürütölmüş açık çalışmalardır. Bu çalışmalardan elde edilen ortak sonuç valproat tedavisinin şizoaffektif bozukluk iki uçlu alt tipinde etkili ve güvenilir olduğu yönündedir (4,47).

2.1.9.5. Psikososyal Tedavi

DSM IV TR'de belirtilen şizoaffektif bozukluk tanımının şizofreniye olan yakınlığı düşünöldüğünde, şizoaffektif bozuklukta uygulanacak olan psikososyal tedavinin şizofrenide uygulanana benzer olması gerektiği düşünölebilir. Bu nedenle hastalar, aile terapisi, sosyal yeti kazandırma terapisi, bilişsel rehabilitasyon ve bunların karışımından fayda görebilirler. Bu hastalığın tanısı, takibi ve prognozu konusunda yaşanmakta olan kargaşadan hastalar haberdar edilmelidir. Eskiden hastalara ve hasta yakınlarına şizoaffektif bozukluğun şizofreniden daha iyi bir prognoza sahip olduğu söylenirdi, ama artık günümüzde bunun geçerliliği kalmamıştır. Öncelikle hastanın tedavisi mümkün olan bir duygudurum bozukluğu olduğu, daha sonra ise hastaya ciddi bir psikotik bozukluk bulunduğu söylenebilir. Tedavi rejimleri çok karmaşık ve sıkı olabileceği için, hasta yakınlarına psikofarmakolojik eğitim de verilmelidir (5).

2.2. İMMÜN SİSTEM VE İNFLAMASYON

İmmünite, organizmanın başta mikroorganizmalar olmak üzere her türlü yabancı maddeye karşı verdiği yanıtı tanımlamak için kullanılır. İmmüniteden sorumlu hücre ve moleküller 'immün sistem'i oluşturur. Yabancı madde ile karşılaşıldığında immün sistemin değişik bölümlerinin karşılıklı ve düzenli etkileşimleriyle ortaya çıkan cevaba immün yanıt denir (48). İnflamasyon, enfeksiyon ya da fizik bütünlüğünün bozulması gibi doku hasarına konağın verdiği karmaşık yanıttır, immün yanıtta oluşan ilk reaksiyondur (49). İnflamasyonun esas fonksiyonu hasarın kurtarılıp konağın homeostasisini tekrar eski haline getirmektir. İnflamatuar süreçteki diğer etkiler konağa zararlı olabileceğinden hızlı, özgül, ve kendini sınırlayıcı olmalıdır (12,49).

İnflamatuar yanıt, onarım süreci ile yakın birliktelik gösterir. İnflamasyon zedeleyici etkenin yok edilmesi, seyreltilmesi ya da sınırlandırılarak hapsedilmesini sağlar, hasarlı dokunun yeniden onarılmasını ve yapılandırılmasını kapsayan bir seri olaylar zincirini harekete geçirir. Bununla birlikte inflamasyon ve onarım potansiyel olarak zararlı da olabilir. Romatoid artrit, ateroskleroz ve akciğer fibrozisinde olduğu gibi inflamatuvar reaksiyonlar yaygın kronik hastalıkların nedeni olabilir. İnflamasyon akut ve kronik modellerine ayrılır. Akut inflamasyon hızlı başlar ve bir kaç saat ya da gün gibi göreceli olarak kısa sürer. Kronik inflamasyon ise daha uzun sürelidir. Histolojik olarak lenfosit ve makrofajların varlığı, kan damarlarının proliferasyonu, fibrosis ve doku nekrozu ile ilişkilidir (50).

2.2.1. İmmün Sistem Hücreleri

Lökositler vücudun savunma sisteminin hareketli birimlerdir (51). Granülositler kan lökositlerinin %60-70'ini oluşturur. Nötrofil, eozinofil ve bazofilleri içerir. Dolaşan granülositlerin %90'dan fazlasını nötrofiller oluşturur. Nötrofillerin immün komplekslerle etkileşimi sonrası enzimler serbestlenir. Nötrofil yüzeyinde de anti-mikrobiyal süperoksit radikalleri belirir. Süperoksit üretimi hem direk olarak doku hasarına yol açar, hem de kollojen ve DNA gibi makromoleküllerin yapısını değiştirir. Granülositlerin kontrolsüz çoğalmaları ve dokularda birikmeleri nötrofil ve eozinofil kökenli sistemik vaskülitlerde görüldüğü gibi ağır doku hasarına yol açabilir.

Lenfositler dolaşımda nötrofillerden sonra ikinci en sık bulunan lökosit tipidir. Küçük lenfositler fonksiyonlarına göre B ve T lenfositler olarak ikiye ayrılır. B hücreler primer

olarak hümmoral (antikör aracılı) immün yanıtın oluşmasında rol alır. T hücreleri hücreselel immüniteden sorumludur (52). T hücrelerinin immün uyarı sonrası çeşitli sitokinler salgılayarak diğler T ve B hücreleri ile monosit-makrofajların uyarılma ve olgunlaşmasını sağlayan alt grubu yardımcı T hücreleri olarak adlandırılır. Bu grup yüzeyinde CD4 taşır. Son dönemlerde yardımcı T hücre gurubunun da, salgıladıkları sitokinlere göre iki alt grubunun olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan biri B hücre özelleşmesi , inflamasyon ve otoimmünitede yer alan IL-2 ve IFN-gama salgılayan, Th1 grubu, diğeri ise hipersensitivite ve allerji ile ilgili IL-4 ve IL-13 salgılayan Th2 grubudur. Diğler bir T hücre grubu yabancı antijenleri tanıyıp bu hücreleri yıkıma uğratan alt grubu sitotoksik T hücreleridir. Bu hücreler CD8 molekülleri taşırlar. Büyük granüler lenfositler doğal öldürücü hücreler olarak bilinirler ve sitotoksik granüller salgılayarak hedef hücreleri öldürürler. (48, 52).

Monosit-Makrofajlar, kemik iliğinde öncül hücrelerden kaynaklanan monositler, periferde 1-3 günlük yarı ömür ile dolaşırlar. Doku makrofajları ise ya periferik kandaki monositlerin ekstra vasküler dokuya göçü ile ya da dokulardaki makrofaj öncüllerinden gelişir (karaciğerde kuppfer hücreleri, merkezi sinir siteminde mikrogliya). Doku makrofajları antijen sunucu hücreler olarak antijenin T hücrelerine sunumu yanında, IL-1 e IL-6 gibi sitokinler yoluyla T ve B hücrelerinin antijene bağıli aktivasyonunda temel rol alır. TNF- α ve IL-1 gibi sitokinler monosit-makrofajların antikora bağıli olmayan litik aktivite göstermesini de sağlarlar (52).

2.2.2. Akut İnfiamasyon

Akut inflamasyon, zedeleyici etkenlere karşı konak savunması mediyatörlerinin lökositler ve plazma proteinleri zedelenme alanına taşınmasını sağlayan hızlı bir yanıttır. Akut inflamasyonun üç major kompenenti vardır: (1) Kan akımının artışına neden olan damar boyutu değışiklikleri; (2) plazma proteinleri ve lökositlerin dolaşımı terk etmesini sağlayan yapısal mikrodamar değışiklikleri; (3) lökositlerin mikrosirkülasyondan göçü, zedelenme alanında birikimi ve saldırgan etkenin yok edilmesine yönelik aktivasyonu (50).

2.2.3. Kronik İnfiamasyon

Tam olarak tanımlamak zor olsa da kronik inflamasyonun akut inflamasyon, doku yıkımı ve onarım girişimlerinin eş zamanlı olarak ilerlediğı uzamış inflamasyon olduğu düşünülür. Akut inflamasyonu takiben gelişebileceğı gibi sıklıkla kronik inflamasyon, sinisi

düşük gradeli belirti vermeyen yanıt şeklinde başlar. Bu son tip kronik inflamasyon, doku harabiyeti yapan ve sık görülen hastalıklarda karşımıza çıkar. Bu hastalıklar romatoid artrit, tüberküloz ve kronik akciğer hastalıklarıdır (50).

2.2.3.1. Kronik İnflamasyonun Nedenleri

Çeşitli mikroorganizmalarla olan inatçı enfeksiyonlar: Tüberküloz basili, treponema pallidum, çeşitli virüsler, funguslar ve parazitlerle gelişen inflamasyondur.

Ekzojen veya endojen potansiyel toksik ajanlara uzun süreli maruziyet: Ateroskleroz en azından bir kısmı endojen olan toksik plazma lipid komponentlerinin indüklediği arter duvarının kronik inflamatuvar reaksiyonudur.

Otoimmünite: Belli durumlar altında kişinin kendi dokusuna karşı gelişen reaksiyonlar otoimmün hastalıklar olarak tanımlanır (50).

2.2.4. Akut Faz Proteinleri

İnflamatuvar uyarana yanıt olarak çoğunlukla karaciğerde sentez edilir. Bu plazma proteinlerinin konsantrasyonu yüzlerce kat artabilir. En iyi bilinen üç tanesi C-reaktif protein, fibrinojen, serum amiloid A proteinidir. Bu moleküllerin hepatosit tarafından sentezi sitokinler (özellikle IL-6, CRP ve fibrinojen için) ve IL-1 veya TNF (SAA için) tarafından artırılır (50).

Günümüzde akut faz proteinleri lökositozis ve/veya nötrofili gibi geleneksel hematolojik değerlendirmelerde kullanılan yangısal parametrelere göre daha duyarlı oldukları tespit edildiği için yangısal reaksiyonların belirlenmesinde daha etkili ve hassas bir yöntem olmuştur (53)

2.2.4.1. C-Reaktif Protein

Karaciğerde sentez edilen lobulin yapısındaki bu akut faz proteini inflamasyon ve doku yıkımı halinde kısa sürede artıp, durum düzelince hızla azalır. Pratikte en sık kullanılan akut faz proteinidir. CRP, inflamasyon başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar, 36-50 saatte zirve yapar, yarılanma ömrü 19 saattir. CRP yüksekse irdelenecek bir sorun var demektir. CRP genel olarak invaziv bakteriyel infeksiyonlarda normale göre 15-40 kat artabilmektedir; viral infeksiyonlarda genel olarak 3-5 kat artar, ama grip, CMV gibi viral

enfeksiyonlarda da 10 kattan fazla artış olabilmektedir. Enfeksiyon hastalıkları dışında sistemik vaskülitlerde 10-20 kat, malignitelerde 5-10 kat (bazı lenfomalarda daha fazla) artmaktadır. CRP normal ESH yüksek bir durumda SLE'den şüphelenilir (17).

Serum seviyesi laboratuarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, hastanın yaş ve cinsiyetten, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden etkilenmemesi önemli özellikleridir (54).

Nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler tarafından strese cevap olarak sitokinler salınır. Özellikle interlökin -6, interlökin -1 ve tümör nekrozis faktör- α hepatositlerden CRP sekresyonunu indükler (55).

Genelde çok yüksek CRP değerlerinde aşağıdaki hastalıklar akla gelir: invaziv bakteriyel enfeksiyonlar, akut romatizmal ateş, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit (Still hastalığı), rejyonel ileit, akdeniz ateşi, reaktif artritler, vaskülitler, bazı lenfomalar, sekonder amiloidoz ve miyokard enfarktüsü (17).

C-reaktif protein seviyelerinin artması kronik enfeksiyonlar ve inflamatuvar kardiyovasküler hastalıklar gibi inflamatuvar koşullar için artmış risk ile de ilişkilidir (56).

2.2.5. Sitokinler

Sitokinler hem özgül immün sistemin hem de doğal immün sistemin hücrelerince salgılanan, immün sistem fonksiyonları üzerine hayati öneme sahip olan düzenleyici proteinlerdir. Sitokinler janus kinaz sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK-STAT) yolu da dahil olmak üzere karmaşık sinyal iletim yollarını etkinleştirmek için hücre yüzeyindeki almaçlara bağlanarak çeşitli biyolojik fonksiyonları düzenlerler (57).

Sitokinler antijen sunumu, immün sistem hücrelerinin farklılaşması, olgunlaşması, aktivasyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve akut faz yanıtları gibi immün yanıtın ve inflamasyonun her safhasında rol oynarlar. Sitokinler sadece immün ve inflamatuvar yanıtları etkilemekle kalmazlar, hematopoez ve yara iyileşmesi gibi bir çok biyolojik olayları da düzenlerler. Bu anlamda 100'ün üzerinde sitokin ayırt edilmiştir. Sitokinler antijen özgül olmadıkları halde yapımları ve salgılanmaları antijen uyarısına bağlıdır.

Çok farklı hücrelerden kaynaklanmaları, çok farklı hücrelerde farklı etkiler oluşturmaları nedeniyle hücre kaynaklarına veya fonksiyonlarına göre tüm sitokinleri içeren ideal bir sınıflandırma ve gruplandırma yapılamamıştır. Önceleri sitokinler hücre kaynaklarına göre sınıflandırılmıştır. Mononükleer hücrelerden kaynaklanana monokin, lenfositlerden kaynaklanana lenfokin adı verilmiştir. Ancak daha sonraları bu sitokinlerin

diğer hücrelerce de yapıldığının saptanması ve hücre kaynakları ve etkileri hakkındaki bilgilerin artması ile bu sınıflandırmaların geçerliliği kalmamıştır. Farklı lökosit grupları arasında iletişim sinyalleri olarak iş görmeleri nedeniyle bir grup sitokinler interlökinler (IL) olarak isimlendirilmiştir. Bugün sayıları 18'e ulaşan sitokinlerin hücrelerin fonksiyonlarını da (IL-1, IL-6) etkileyebildikleri bilinmektedir. Bazı sitokinlerin ise bilinen eski isimleri (Tümör nekrozis faktör, interferon) kullanılmaktadır (49).

İnflamasyonda lokal ve sistemik olarak oynadıkları önemli roller nedeniyle IL-1, IL-6, TNF- α ve kemokinler pro-inflamatuar sitokinler olarak, lenfositlerin farklılaşması ve aktivasyonundaki önemli rolleri nedeniyle IL-2, IL-4 immün düzenleyici sitokinler olarak bilinir (48).

Ayrıca IL-4, IL-10 ve IL-13 immün sistemi baskılayan diğer sitokin salgılayan hücrelerin sitokin salınımı fonksiyonunu engelleyen antiinflamatuar sitokinler olarak bilinirler (58).

İmmün sistemin hormonları diyebileceğimiz sitokinler hormonların aksine özelleşmiş hücreler tarafından değil, farklı birçok hücre tarafından yapılabilir. IL-2, IL-4, IL-6 ve TNF- α sitokinlerinin kaynak hücre, hedef hücre ve etkileri tablo 1'de gösterilmiştir. Yapısal olarak farklı sitokinler aynı etkiyi oluşturabilirken, hormonlar etkilerini diğerleri ile paylaşmazlar ve yine sitokinlerin aksine sınırlı sayıda hedef hücrede sınırlı sayıda etki oluştururlar (48).

İnflamatuar sitokinler, inflamasyona erken cevabın düzenlenmesine katılırlar ve süperoksit üretimi ile indüklenebilir nitrik oksid sentazın (iNOS) iyi bilinen indükleyicileridir. Ancak süperoksit anyonunun, sitokinlerin oluşturduğu in vivo hücre hasarındaki rolünün de tam olarak anlaşılmasına ihtiyaç vardır (59).

Tablo 1: IL-2, IL-4, IL-6 ve TNF- α sitokinlerinin kaynak hücre, hedef hücre ve etkileri

	Kaynak hücre	Hedef hücre	Etki
IL-2	CD4+ TH1, CD8 T lenfositler ve NK hücreler	T lenfositler B lenfositler Monosit NK hücresi	Proliferasyonu sitokin salınımını artırır Proliferasyonu; IgG2 yapımını sağlar Sitokin yapımını, fagositozu, sitotoksiteyi artırır
IL-4	TH2 lenfositler mast hücresi	T lenfositler B lenfositler Mast hücresi Endotel	Th2 Hücrelerinin gelişimini sağlar, TH1 gelişimini baskılar IL-3 aracılı mast hücre gelişimini artırır Proliferasyonu, IgG4 ve IgE yapımını sağlar
IL-6	TH2 lenfositler, makrofajlar	B lenfositler Karaciğer hücreleri Hipotalamus	Büyüme farklılaşma immünoglobulin yapımını uyarır Akut faz proteinlerinin yapımını uyarır Ateş oluşumunu sağlar
TNF- α	Mononükleer fagositler Nötrofiller Aktif lenfositler NK hücreleri		T lenfositlerde aktivasyonu ve IL-2R ekspresyonunu uyarır B lenfositlerde proliferasyonu ve antikor yapımını uyarır.

2.3. NÖROGENEZİS VE NÖROİNFLAMASYON

2.3.1. Nörogenezis

Nörogenez nöral kök hücreleri veya progenitör hücrelerden yeni nöronların üretimini içeren karmaşık bir süreçtir (60). Yetişkinlerde nörogenez lateral ventriküldeki subventriküler zonda ve hipokampusun subgranüler zonunda meydana gelir. Nörogenez progenitör hücre çoğalması, nöronal farklılaşma, göç ve sonunda mevcut nöronlarla yeni üretilmiş nöronların birleştirilmesi basamaklarından oluşur (61)

Yetişkinlerde hipokampal nörogenez genellikle hipokampal öğrenme ve hafıza fonksiyonlarıyla çok yakından ilişkilidir (62-64). Yeni üretilen nöronlar yetişkinlerde sinaptik plastisite bilişsel fonksiyonlar, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik rahatsızlıklarda role sahiptir (65,66).

Sistemik inflamasyon aksine pro-inflamatuvar sitokinlerin MSS'de; sinaptik plastisite, nörotransmisyon, nükleer sinyal iletimi, nörogenez ve inflamatuvar yanıt gibi çok yönlü etkileri vardır (67-69).

2.3.2. İlimli Ensefalit Ve Düşük Dereceli Nöroinflamasyon

İlimli ensefalit (IE) öncelikle kısa zaman dilimleri içinde oluşan, MSS tarafından korunup, üstün gelinen küçük inflamasyon lezyonları (mikroskopik boyutta) olarak tanımlanabilir. Çalışma metodlarının sınırlılığından dolayı klinik olarak tespit edilememiştir (70). Düşük dereceli nöro inflamasyonun (DDNI) patomekanizması genellikle beyin hücreleri, bağışıklık hücreleri, ve çözünen maddelerin ayrı ayrı her birinin 3 önemli vücut bölümünde (kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve beyin ekstrasellüler sıvısı) değişimi ile ilişkilidir. DDNI da İmmun- inflamatuvar düzenleyiciler ve hücreler çok kısa zamanda bulunabilir ve DDNI ile ilişkili psikiyatrik sendromları şekillendirir (71).

İn vivo değerlendirmelerde sistemik inflamasyon ve özellikle MSS inflamasyonunun sınırlı olmasından, merkezi sinir sisteminin (MSS) iyi korunmuş ve değerlendirilmesi zor olduğundan dolayı tanımlanması genellikle sınırlı kalır (71).

Kan beyin bariyerinin (KBB) solute ve hücre olarak 2 farklı değişim bileşenlerine sahip olduğu tekrar tanımlanmıştır (71,72). Kan beyin bariyeri anatomik olarak koroid plexus ve circumventriküler organı içerir. Koroid plexus BOS ve kan arasında aktif hücre trafiğinin olduğu bölgedir (72,73), BOS salgılar, moleküler sinyaller gönderir. Modern BOS analizi nöroloji ve özellikle nöroinflamatuvar hastalıklardaki geniş tecrübelerle geçerliliğe kavuşmuştur (71,74) Buna rağmen şimdiye kadar psikiyatrik hastalıklarda nadiren BOS

analizine başvurulmuştur ve şu akılda tutulmalıdır ki sistemik inflamasyon ve MSS'ne özgül inflamasyon birbirine paralel olarak değerlendirilmelidir (71).

2.4. C-REAKTİF PROTEİN VE SİTOKİNLERİN NÖROGENEZİS VE NÖROİNFLAMASYON İLİŞKİSİ

2.4.1. Sitokinler ve Merkezi Sinir Sistemindeki Rollerini

Sitokinler immün reaksiyon sürecinde birçok immün ve nöronal hücreler arasında sinyal iletişimini düzenleyen küçük glikoproteinlerden oluşur. Sitokinler astrositler, glial hücreler ve nöronlardan da salınır. Nöronlar ve glial hücreler arasında iki yönlü iletişimde kritik öneme sahiptir. (12-14).

Sitokinlerin immün olmayan somatik hücreler tarafından da salgılandığı ve nöroendokrin sistem, hipotalamo-hipofiz-adrenal sistem, otonom sistem ve nörotransmitter sistem (dopamin, serotonin ve glutamat) ile etkileşimde olduğu bilinmektedir (58,75).

Sitokinler nispeten yüksek bir molekül ağırlığına sahiptir, zayıf birleşme yerlerinden veya aktif taşıma yoluyla da kan beyin bariyerini geçebilir (76). Beyinde, duygudurum, enerji ve aktivite kontrolü ile ilgili yollarda rol oynarlar (77). Bu yollardan biri IL-6 ve TNF α tarafından hipotalamusta üretilen kortikotropin salıcı hormonun artırılması veya glukokortikoid almaçlarının düzenlenmesidir (77,78).

Bu inflamatuvar mediatörler nöroplastisitenin önemli düzenleyicilerindedir. Fizyolojik şartlarda IL-1, IL-6 ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinler nöronlara trofik desteği sağlanması ve nöronların artırılması için önemlidir (79,80)

Proinflamatuvar sitokinlerin dopamin ve noradrenalin sentez ve salınımında uyarıcı etkileri vardır. Dopamin ve noradrenalinin hız kısıtlayıcı enzimi olan trozin hidroksilazın aktivitesini değiştirirler (81).

2.4.2. Sitokinlerin Nöroinflamasyon ve Nörogenezisle İlişkisi

Sitokinler nöro-glial iletişimle ilgili olarak nöroinflamasyon, nörodejenerasyon ve nöroproteksiyonla yüksek oranda alakalıdır. Bu moleküller hücreler arası iletişimde çok fonksiyonlu etki gösterirler. Normalde MSS'de belirlenemeyen çok düşük dozlarda bulunurlarken, farklı patofizyolojik durumlarda üretimi önemli oranda artar. (14).

Bu küçük proteinler hücre büyümesini, hücrelerin hayatta kalmasını, farklılaşmasını ve aktivitelerini düzenler..Büyüme faktörlerini ve almaçlarını içeren bazı sitokinler merkezi sinir sisteminde fonksiyonel olarak mevcuttur. Bunlar TNF- α , IFN, IL-1,2,3,4,6,10,12,15,18, TGF-beta, koloni uyarıcı faktörler, nörotrofik faktörlerdir. Çeşitli sitokinlerin nörogelişimsel rolleri varsayılmaktadır. Glial nöral iletişimdeki kritik durumlarda hem astrositler hem de mikroglialar bir ya da birden fazla sitokinin üreticisidirler (14).

Pro-inflamatuar sitokinlerin normal aktivasyonu inflamatuvar sürecin daha şiddetli seyretmesini önler böylece MSS'nin hemostazını sağlar (81). İnflamatuar yanıt sırasında mikroglia ve sitokinler iki ucu keskin bıçak gibi nöronların korunmasını da sağlayabilir nörotoksisiteyede neden olabilir (82)

Pro-inflamatuar sitokin almaçları, hipokampus, öğrenme ve hafıza ile ilgili bölgelerde yoğunlaşmaktadır (83).Yeni oluşmuş hipokampal nöronların sağkalım oranları aktif mikroglia miktarıyla negatif korelasyon göstermektedir (82)

Çeşitli proinflamatuvar sitokinleri kendi mikroçevrelerinde karmaşık sinyaller ile nöroprotektif ve nörotoksik etkiler gösterirler. Yapılan bir çalışmada bazı pro-inflamatuar sitokinlerin yetişkin hipokampal nörogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir. Mikroglial inflamasyon seviyesiyle nörogenezis arasında negatif korelasyon bulunmuştur (69). Aktif mikrogliaların zararlı etkilerine ek olarak, pro-inflamatuar sitokinlerin de nöron üzerinde bireysel etkileri vardır (12).

Şizofrenide nöroinflamasyon ve immünogenetik ile ilgili önemli oranda kanıt vardır (22,84-87). Nörodejeneratif ve nörogelişimsel süreç şizofreninin etyolojisini gösterir ve muhtemelen mikroglia aktivasyonu ile ilişkilidir (88,89).

Uzamış mikroglial hiperaktivite Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda görülen nöronal apoptozis ve beyin hasarına yol açar (90,91). Hipoglutamaterjik durumlar ve bozulmuş NMDA sinyali şizofreninin altında yatan patofizyolojisindedir. NMDA antagonistleri (ketamin, fensiklidin, MK-801) hayvan modellerinde şizofreniye neden olur. Her 3 NMDA antagonisti kemirgen beyninde mikroglial aktivasyonu uyarır (92,93).

Şizofrenide hipokampal hacim azalması sıklıkla bildirilmiştir. Bu hacim azalması şizofreninin klinik özelliklerinden çalışma ve sözel bellek bozukluğu ile ilişkilidir. Şizofreni, şizoaffektif ve iki uçlu bozukluğu olan hastaların ayrı grupta hipokampal hacimleri karşılaştırılmış; iki uçlu bozuklukta hacim azalması saptanmazken şizofreni ve şizoaffektif bozuklukta kontrol ve iki uçlu grubuna kıyasla anlamlı oranda hipokampal hacim azalması saptanmıştır (43).

Yaygın olarak kabul edilen dopamin teorisinin yanı sıra, diğer bazı hipotezler de öne sürülmüş, şizofreninin etyopatogenezinde immün mekanizmaların olası katılımı kabul edilmiştir (26,94). Şizofrenide otoimmün hastalıklara benzer şekilde immunoglobulin düzeyinde artış, kontrollere göre antinükleer antikordlarda artış, otoimmün beyin hastalıklarına benzer gliozisin oluşması, sitokin seviyelerinin artışı gibi kanıtlar immün hipotezi desteklemektedir (12,20,22,95-97).

Artan kanıtlar bağışıklık, endokrin ve sinir sistemlerinin sitokinler, hormonlar ve nörotransmitterler aracılığıyla birbirleri ile etkileşim de olduğunu göstermektedir (98-100). İmmün sisteminin aktivasyonu merkezi sinir sisteminde nöropatolojik değişikliklere neden olabilmektedir. Bu etkiler büyük ölçüde nöron ve glial hücrelerde almaçları bulunan sitokinler tarafından düzenlenir (100,101).

2.4.2.1. IL-2

Bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesine ek olarak, interlökin (IL) -2'nin beyin nörokimyasal aktivitesi ve davranışın potansiyel düzenleyicisi olduğu açıkça görülür hale gelmiştir. IL-2'nin esas hedefleri mezolimbik ve mezostriatal dopaminerjik yollar, hipokampal kolinerjik aktivite, beyin sapı ve hipotalamustaki monoaminerjik ve nöroendokrin faaliyetlerdir. Daha önemlisi IL-2 stereotipik davranışlar, hedonik tepkiler ve saldırgan davranışlar ile ilişkilidir. IL-2'nin nörokimyasal ve davranışsal etkileri hastalık davranışının klasik belirtilerine neden olan proinflamatuvar sitokinlerin bu özelliklerinden birçok açıdan farklılık gösterir. Klinik olarak IL-2 ve çözünür IL-2 almaçları(sIL-2R)'nin anormal üretimi şizofreni, mani ve depresyon dahil olmak üzere, çeşitli psikiyatrik bozukluklarda belirgindir. IL-2 ayrıca artmış motor aktivite gibi davranışsal değişiklikler ve merkezi dopaminerjik iletimle ilgili şizofreni, parkinson, bilişsel defisitler gibi psikopatolojik sonuçlarla ilişkilidir (102).

2.4.2.2. IL-4

IL-4 beyinde özellikle de hipokampusta nöroinflamasyonu düzenleyen sitokindir (103). IL-4 ve IL-10 gibi sitokinler proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı savunmadan sorumludur (104). IL-4 ve IL-10 proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılmış immün yanıtı baskılayabilirler (105).

İki uçlu bozuklukta bu anti inflamatuvar sitokinlerin artışının iki uçlu bozuklukta artmış inflamatuvar yanıtı baskılamak için gelişen bir kompensatuvar mekanizma olduğu düşünülmektedir. İki uçlu bozuklukta sitokinle ve oksidatif hasar arasında karmaşık bir ilişki vardır (106).

Bilişsel fonksiyon gerektiren işler sırasında meninkslerde IL-4 üreten T hücrelerinin miktarı artmaktadır (107). Hipokampusta IL-4 konsantrasyonlarında artış long-term potansiyalizasyonda yaşla oluşan bozulmayı geri çevirmekte, serebroventrikül içine IL-4 enjeksiyonu ile yaşla ilgili defisitler kısmen azalmaktadır (108,109).

IL-4 beyinde Beta amiloidin uyardığı nöroinflamasyonu glial hücrelerin aktivasyonunu azaltarak ve beta amiloidin etkisini antagonize ederek azaltmaktadır (110).

2.4.2.3. IL-6

MSS'de IL-6 beyin gelişimini, sinaptik plastisiteyi, beslenme uyku ve stres ile ilgili davranışları düzenleyen sitokindir (111). Mikroglial aktivite ve inflamatuvar yanıtlar ile ilgili en önemli sitokinlerdendir. MSS'de mikroçevresine bağlı olarak, IL-6, nörotoksik etki ya da nöro-koruyucu etki gösterebilir (112,113) Örneğin, aşırı ekspresyonu, hipokampal nörojenezi inhibe eder (114) Bir çalışmada, IL-6 ve TNF- α hipokampal yetişkin nörojenezi yaklaşık % 50'ye kadar inhibe ettiği bulunmuştur (69).

Buna rağmen bozulmuş nörojenesis TNF- α değil IL-6 tarafından düzenlenmektedir. Muhtemelen IL-6 nörojeniz ile mikrogliaların uyardığı inflamatuvar yanıt arasında düzenleyici rol oynar (12)

IL-6'nın şizofrenideki potansiyel nörobiyolojik mekanizması hayvan modelleri kullanılarak araştırılmıştır (115). Farelere gebelik süresince tek bir metarnal IL-6 enjeksiyonu şizofreni benzeri davranış anomalilerine neden olmuştur. IL-6; NMDA almaç antagonisti ketamin kullanılarak kurulmuş model de süperoksidin uyardığı GABA'erjik fenotipin kaybından sorumlu bulunmuştur (116). IL-6 sinyal artışı ile şizofreni hastaların beyninde GABA'erjik disfonksiyonla ilişkili oksidatif strese karşı savunmasızlık potansiyel patolojik ilişkiyi desteklemektedir (116, 117).

Bazı çalışmalarda şizofrenide hastalık süresi uzadıkça IL-6 seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir. Dahası IL-6 miktarı serebral atrofide anahtar rol oynamaktadır. Şizofreninin süresi uzadıkça serebral atrofinin arttığı gösterilmiştir (16)

2.4.2.4. TNF- α

MSS'nin inflamasyonu hipokampal nörogenezis için zararlıdır (69,111). İnflamasyonun diferansiyasyon üzerindeki negatif etkileri ve nöron hücrelerinin yaşamı mikroglialardan salınan TNF- α ve NO den dolayıdır (69,118, 119). IL-1 beta ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinler in vivo olarak nörogenezisi inhibe ederler (120,121) Ayrıca in vivo olarak nörogenezis minosiklin ve indometazin gibi mikrogliaları inhibe eden antiinflamatuvar ilaçlarla onarılabilir (69,118).

TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler oksidatif strese etkisi iyi belirtilmiş mediatörlerlerdir, insanlarda oligodendrositlerin yanı sıra kortikal nöronların apoptozunu uyarır. Ayrıca NO sadece direk olarak nöronal apoptozisi uyarmaz ayrıca sitokin aracılı apoptozisi uyarır (123,123) Yüksek miktardaki NO ve TNF- α ayrıca sinaptogenez, sinaptik plastisite, bağlantı ve sinaptik membranların bileşimini etkiler (124,125)

Beyinde sinaptik organizasyonun değişimi şizofrenideki anahtar özelliklerden biridir (126). Aktive mikroglialardan kaynaklı TNF- α 'nın hipokampal progenitör hücre ölümünü arttırdığı gösterilmiştir (119). Ayrıca α -amino-3-hydroxy- 5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) almaç aracılı glutamaterjik aktiviteyi uyarak sinaptik plastisiteyi düzenler (127). TNF- α nöro-koruyucu ya da nörotoksik etkiler olup olmadığı almaç tipine bağlıdır. TNF- α iki almaç: TNF- α almaç 1 (TNF-R1) ve TNF- α almaç 2 (TNF-R2). TNF-R1 nörotoksik etki ve TNF-R2 nörotrofik etkilidir (120)

2.4.3. C-Reaktif Protein

Klinik konsantrasyonlarda CRP (10 ila 20 mcg / ml) kan-beyin bariyerinin bozulmasına neden olur. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz tarafından reaktif oksijen radikallerinin oluşmasıyla ortaya çıkan oksidatif stres kan beyin bariyerinde sıkı kavşakların ve bariyerin bozulmasıyla sonuçlanır (128,129).

Artmış IL-6 ve CRP düzeyi beyin atrofisinin genel bir belirteci olan beyaz cevher hacminin artışıyla ilişkilidir (130).

Artmış CRP düzeyi depresyon için ve depresyon nedeniyle hastaneye yatışlar için artmış risk faktörü olarak bulunmuştur (131-133). CRP'nin şizofreni belirtilerinin ağırlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak şizofrenide görülen metabolik bozukluklar ve psikopatolojide inflamasyonun önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (134,135)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine ya da Psikiyatrik Bozukluklar Birimi'ne başvuran şizofren bozukluk tanısı almış hastalarda serum IL-2, IL-4, IL-6, CRP (C-reaktif protein), TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) düzeylerinin belirlenmesi, ve bunların duygudurum dönemleriyle ilişkisini amaçlayan kesitsel bir araştırmadır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 03.04.2012 tarihinde 04-2012/149 numarası ile araştırma için onay alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Gaziantep, sosyal, kültürel, ekonomik ve coğrafik açıdan Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin en gelişmiş ili olup, 2012 yılı verilerine göre en fazla nüfusa sahip Türkiye'nin 8. büyük şehridir. Toplam 1.799.558 kişilik nüfusa sahiptir. Araştırma kapsamına, Gaziantep ilindeki tek araştırma ve uygulama hastanesi olan Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran şizofren bozukluk tanısı almış hastalar alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine ya da Psikiyatrik Bozukluklar Birimi'ne 04.04.2012–31.01.2013 tarihleri arasında başvuran, araştırmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan 40 şizofren bozukluklu hasta ve 40 sağlıklı kontrol grupları oluşturmuştur.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmanın dahil etme kriterleri; DSM IV-TR'ye göre 18 yaşın üstündeki şizofren bozukluk tanısı almış hastalar ve mevcut bir psikiyatrik hastalığı veya psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan kontrol grubundan oluşmakta idi.

Araştırmanın dışlama kriterleri; 18 yaş altında olmak, çalışmaya katılmayı kabul etmemek, herhangi bir enfektif hastalığın olması, immunomodülatör ilaç kullanması, antiinflamatuvar

ilaç kullanması, kendisinde ya da birinci dereceden yakınında otoimmün bir hastalığın varlığı, sistemik ek bir hastalığının olması (DM, HT, kalp, böbrek karaciğer yetmezliği), ağır kafa travması öyküsü, alkol veya madde kötüye kullanımı/bağımlılığı, zeka geriliği olması, nörolojik hastalığın bulunması, sağlıklı gönüllüler için ailede psikiyatrik hastalığın varlığı ve gebeliği olanlardı.

3.5. Araştırmanın Yürütülmesi

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine ya da Psikiyatrik Bozukluklar Birimi'ne 04.04.2012–31.01.2013 tarihleri arasında başvuran, araştırmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan 40 şizoaffektif bozukluk hastası ve 40 kişilik kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Hastalar için şizoaffektif bozukluk, IL-2, IL-4, IL-6, CRP (C-reaktif protein), TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) çalışma formu dolduruldu. Uygun şartlarda serum örnekleri alındı. Kontrol grubu sağlıklı ve gönüllü 40 hastane personelinden oluşturuldu ve gönüllülerin de yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik değişkenleri kaydedildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılan kişilerin kendisi veya yakınlarından yazılı bilgilendirilmiş onay alındı. Hastalar manik, depresif ve ötimik epizod olarak 3 guruba ayrıldı. Ötimik grup duygudurum epizodu tanı kriterlerini doldurmayan, Hamilton depresyon ölçek puanı (HamD) <7 ve Young mani değerlendirme ölçek puanı (YMDÖ) <8 olan hastalardan seçildi. Hastaların Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ), Hamilton Depresyon ölçeği (HamD) ile duygudurumu kaydedildi. Hasta ve kontrol grubu kan örnekleri antekubital venden alındı. Alınan kanlar düz tüplere aktararak buzlu ortamda en geç altı saat içinde işleme tabi tutulmak üzere 3000 rpm de beş dakika santifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar IL-2, IL-4, IL-6, CRP (C-reaktif protein), TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) çalışılmak üzere –80 C'de saklandı. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarlarında serumlarda IL-2, IL-4, IL-6, CRP (C-reaktif protein), TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) ölçüldü.

3.6. Biyokimyasal Analiz

IL-2, IL-4, IL-6, hs-CRP (High sensitive C-reaktif protein) ve TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) ölçümleri Bio – Tek ELx-800 Elisa cihazında “R&D System” ticari kitler kullanılarak çalışılmıştır.

Ölçüm yarışmalı enzim immün ölçüm tekniğiyle yapılmaktadır. Antikor ve antijenin yarışması prensibine dayanan Sandwich elisa yöntemidir.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

“Windows için SPSS 16.0” kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Cinsiyet gibi iki değerli değişkenler ve oranların karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için non-parametrik Mann-Whitney U testi, çoklu karşılaştırmalar için non-parametrik Kruskal-Wallis testi ve parametrik T testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson ve Spearman’ın bağıntı analizleri kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya 40 şizoaftif bozukluk (iki uçlu tip) hastası ve 39 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların 13'ü manik, 14'ü depresif, 13'ü ötimik dönemde idi. Manik dönemde olan şizoaftif bozukluk hastalarının 6'sı (%46) erkek, 7'si (%54) kadındı ve yaş ortalamaları 30.07 ± 8.48 'di. Depresif dönemde olan hastaların 9'u (%64) erkek, 5'i (%36) kadındı ve yaş ortalamaları 33.71 ± 5.02 'ydi. Ötimik dönemde olan hastaların 8'i (%61.5) erkek, 5'i (%38.5) kadındı ve yaş ortalamaları 30.92 ± 8.91 'di.

Manik, depresif ve ötimik dönemde olan şizoaftif bozukluk hastaları kontrol grubu ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, eğitim düzeyi ve sigara açısından karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmazken ($p > 0.05$), evli olanların sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı ($p < 0.05$). Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Aktif, manik ve depresif dönemde olan şizoaftif bozukluk hastaları birbirleri ile yaş, cinsiyet, intihar girişimi öyküsü, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, kullandıkları ilaçlar (antipsikotik, duygudurum dengeleyici ve bunların kombinasyonları şeklinde değerlendirilmiştir), hastaneye yatış sayıları, soygeçmişlerinde psikiyatrik hastalık olup olmaması, sigara kullanımını açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 2: Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Manik Dönemdeki Şizoaffektif Bozukluk Hastaları	Depresif Dönemdeki Şizoaffektif Bozukluk Hastaları	Ötimik Dönemdeki Şizoaffektif Bozukluk Hastaları
Yaş (ortalama±ss)	30,07±8,48	33,71±5,02	30,92±8,91
Hastalık başlangıç yaşı (ortalama±ss)	21,15±6,63	22,64±3,62	20,46±3,6
Manik dönem sayısı (ortalama±ss)	6,84±5,55	3,57±3,73	4±3,11
Depresif dönem sayısı (ortalama±ss)	2,46±3,20	10,07±8,57	7,69±6,48
Vücut kitle indeksi (ortalama±ss)	26,95±4,18	25,63±2,47	26,57±4,04
Hastalık süresi (ortalama±ss)	8,61±5,57	16,89±11,04	11,15±8,30
Yatış sayısı (ortalama±ss)	3,46±3,12	6,71±5,91	2,76±2,58
Medeni hal			
Evli	4 (%31)	9 (%64)	2 (%15)
Bekar	9 (%69)	2(%14)	10 (%77)
Dul	0 (%0)	3 (%22)	1 (%8)
Eğitim Düzeyi			
Okur yazar değil	2 (%15)	1 (%7)	0 (%0)
İlköğretim	3 (%24)	5 (%36)	6 (%46)
Lise	5 (%38)	7 (%50)	6 (%46)
Üniversite	3 (%23)	1 (%7)	1 (%8)
Sigara			
Evet	5 (%38)	9 (%64)	7 (%54)
Hayır	8 (%62)	5 (%36)	6 (%46)
İntihar girişimi öyküsü			
Var	2 (%15)	6 (%43)	5 (%38)
Yok	11 (%85)	8 (%57)	8 (%62)

4.2. IL-2, IL-4, IL-6, TNF-, hs-CRP Düzeyleri

Çalışmaya alınan şizoaffektif bozukluk hastaları (manik, depresif ve ötimik dönemde olan) bir grup olarak kontrol grubu ile IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , hs-CRP değerleri açısından karşılaştırıldığında hsCRP düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (hsCRP $p<0.001$). IL-4 ve TNF- α düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (IL-4 $p<0.001$; TNF- α $p<0.04$). IL-6 düzeyleri hasta grubunda kontrollere göre yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p<0.052$). IL-2 düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p<0.476$) (Tablo 3).

Tablo 3:Çalışmaya alınan şizoaffektif bozukluk hastalarının ve kontrol grubunun IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , hs-CRP düzeyleri ve independent simple test sonuçları

	Şizoaffektif bozukluk hasta grupları (depresif, manik ve ötimik dönem)	Kontrol grubu	Independent Samples Test/ Mann-Whitney Test
HsCRP (mg/L) ortalama± standart sapma	3.65±2.29	1.73±2.62	P=0.001
IL-2 (pg/ml) ortalama± standart sapma	2.32±0.91	2.34±0.91	P=0.001
IL-4 (pg/ml) ortalama± standart sapma	0.26±0.06	0.31±0.06	P=0.476
IL-6 (pg/ml) ortalama± standart sapma	2.03±2.06	1.20±1.58	P=0.052
TNF- α (pg/ml) ortalama± standart sapma	1.38±0.58	2.02±1.72	P=0.40

Not: TNF- α düzeyleri (Levene's Test $p=0.013$) Mann-Whitney Testi ile yapılmıştır.

Çalışmaya alınan şizoaffektif bozukluk hastalarının ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, sigara ve VKI 'ye göre düzeltilmiş IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , hs-CRP düzeyleri karşılaştırıldı. Düzeltilmiş değerlerde TNF- α düzeyinin anlamlılığını yitirdiği saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya alınan şizoaffektif bozukluk hastalarının ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, sigara ve VKI 'ye göre düzeltilmiş IL-4, TNF- α , hs-CRP düzeyleri ve ANCOVA sonuçları

	Şizoaffektif bozukluk hasta grupları (depresif, manik ve ötimik dönem)	Kontrol grubu	ANCOVA
HsCRP (pg/ml) ortalama± standart sapma	3.51±0.38	1.87±0.39	P=0.004 F=8.672
IL-4 (pg/ml) ortalama± standart sapma	0.26±0.11	0.31±0.11	P=0.01 F=11.163
TNF- α (pg/ml) ortalama± standart sapma	1.37±0.20	2.02±0.21	P=0.34 F=4,663

Şizoaffektif bozukluk hastalarında IL-2 düzeyi açısından değerlendirildiğinde manik, depresif ve ötimik dönemde olan hastalarda kontrol grubuna göre fark saptanmadı ($p > 0.05$).

IL-4 düzeyi açısından değerlendirildiğinde manik ve depresif dönemde olan hastalarda IL-4 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (manik $p < 0.01$ depresif $p < 0.013$) ötimik dönemde olan hastalarla kontrol grubu arasında fark saptanmadı.

IL-6 düzeyi açısından değerlendirildiğinde manik dönemde olanlarda IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.028$), depresif ve ötimik dönemde olanlarda kontrol grubuna göre fark saptanmadı ($p > 0.05$).

TNF- α düzeyi açısından değerlendirildiğinde manik, depresif ve ötimik dönemde olan hastalarda kontrol grubuna göre fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Ötimik ve depresif dönemde olan hastalarda hsCRP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (ötimik $p < 0.006$ depresif $p < 0.003$) manik dönemde olan hastalarla kontrol grubu arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Grupların IL-2, IL-4, IL-6, TNF-, hs-CRP düzeyleri tablo 5'de gösterilmiştir.

Şizoaffektif bozukluk iki uçlu tip manik, depresif ve ötimik dönem hasta gruplarının kendi aralarında karşılaştırılmasında hiçbir hasta grubunda diğer hasta grubuna göre anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6)

Tablo 5: Grupların IL-2, IL-4, IL-6, TNF-, hs-CRP Düzeyleri

	Şizoaffektif Bozukluk Manik Dönem	Şizoaffektif Bozukluk Depresif Dönem	Şizoaffektif Bozukluk Ötimik Dönem	Kontrol Grubu
hsCRP (mg/L) ortalama± standart sapma	2.87±1.83	4.10±2.25	3.96±2.70	1.73±2.62
IL-2 (pg/ml) ortalama± standart sapma	2.32±0.64	2.31±1.03	2.34±1.04	2.34±0.9
IL-4 (pg/ml) ortalama± standart sapma	0.24±0.31	0.26±0.07	0.27±0.08	0.31±0.006
IL-6 (pg/ml) ortalama± standart sapma	2.53±1.65	2.11±2.99	1.44±0.873	1.20±1.58
TNF- α (pg/ml) ortalama± standart sapma	1.31±0.59	1.37±0.46	1.48±0.70	2.01±1.72

Tablo 6: Grupların IL-2, IL-4, IL-6, TNF-, hs-CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Kruskal-Wallis Test Sonuçları

	Kruskal-Wallis	Test Post hoc MD-DD	Test Post hoc MD-ÖD	Test Post hoc MD-KG	Test Post hoc DD-ÖD	Test Post hoc DD-KG	Test Post hoc ÖD-KG
HsCRP	0.000	0.200	0.265	0.152	0.882	0.003	0.006
IL-2	0.654	0.714	0.677	0.611	0.430	0.330	0.999
IL-4	0.001	0.472	0.208	0.001	0.570	0.013	0.079
IL-6	0.003	0.559	0.136	0.028	0.345	0.118	0.691
TNF- α	0.214	0.909	0.736	0.097	0.818	0.117	0.209

Not: MD: Manik Dönem, DD: Depresif Dönem; ÖD: Ötimik Dönem, KG: Kontrol Grubu P değerleri

Çalışmaya alınan şizoaffektif bozukluk iki uçlu tip manik, depresif, ötimik dönem hasta grupları ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, sigara ve VKI 'ye göre düzeltilmiş IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , hs-CRP düzeyleri karşılaştırıldı. Grupların Yaş, Cinsiyet, Sigara ve VKI 'ye Göre Düzeltilmiş IL-4, IL-6, hs-CRP düzeyleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Düzeltilmiş değerlerde IL-6 manik dönem ve kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılığı yitirdi. IL-4'ün depresif dönem ve kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılığı yitirdiği ve hsCRP'nin ötimik dönem ve kontrol grubu arasındaki anlamlı farklılığı yitirdiği saptandı (Tablo 8).

Yaş, cinsiyet, sigara ve VKI 'ye göre düzeltilmiş değerlerde hs-CRP'nin depresif dönemde kontrollere kıyasla hala anlamlı oranda yüksek olduğu (p=0.047), IL-4'ün manik dönemde kontrollere kıyasla hala anlamlı oranda düşük olduğu saptandı (Tablo 8).

Tablo 7: Grupların Yaş, Cinsiyet, Sigara ve VKI 'ye Göre Düzeltilmiş IL-4, IL-6, hs-CRP Düzeyleri

	Şizoaffektif Bozukluk Manik Dönem	Şizoaffektif Bozukluk Depresif Dönem	Şizoaffektif Bozukluk Ötimik Dönem	Kontrol Grubu
HsCRP (mg/L) ortalama± standart sapma	2.73±0.66	3.96±0.64	3.82±0.66	1.87±0.39
IL-4 (pg/ml) ortalama± standart sapma	0.24±0.019	0.26±0.018	0.27±0.019	0.31±0.011
IL-6 (pg/ml) ortalama± standart sapma	2.51±0.49	2.05±0.48	1.46±0.49	1.22±0.29

Tablo 8: Grupların Yaş, Cinsiyet, Sigara ve VKI 'ye Göre Düzeltilmiş IL-4, IL-6, hs-CRP Düzeylerinin Karşılaştırması ve ANCOVA sonuçları

	ANCOVA	MD-DD	MD-ÖD	MD-KG	DD-ÖD	DD-KG	ÖD-KG
HsCRP	F=3.574 P=0.018	1.000	1.000	1.000	1.000	0.047	0.087
IL-4	F=4.390 P=0.007	1.000	1.000	0.009	1.000	0.174	0.643
IL-6	F=1.972 P=0.126	1.000	0.828	0.184	1.000	0.902	1.000

Not: MD: Manik Dönem, DD: Depresif Dönem; ÖD: Ötimik Dönem, KG: Kontrol Grubu P değerleri

Şizoaffektif bozukluk manik, depresif, ötimik dönem hastalarında toplam atak sayısı ile TNF- α , IL-6 ve IL-4 düzeyleri arasında zayıf orta derecede pozitif korelasyon vardı (TNF- α p=0.001, r 0.498, IL-6 p=0.09, r 0.407, IL-4 P=0.011 r 0.398).

PANSS negatif belirti puanlarıyla TNF- α arasında orta derecede negatif korelasyon, IL-6 arasında zayıf orta derecede negatif korelasyon vardı (TNF- α p=0.01, r 0.509 IL-6 p=0.022 r0.361).

PANSS pozitif belirti puanlarıyla TNF- α arasında zayıf orta derecede negatif korelasyon vardı (p=0.011, r 0.397).

Hastalık süresiyle TNF- α arasında zayıf orta derecede korelasyon vardı (p=0.012, r 0.393).

IL-6 ile hsCRP arasında zayıf orta derecede pozitif korelasyon vardı (p<0.012, r 0.398).

Hastalığın başlangıç yaşı ve hastaneye yatış sayısı arasında IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , hs-CRP değerleri arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).

5. TARTIŞMA

Şizoaffektif bozukluk etyolojisinin de şizofreni etyolojisine benzer olduğunu iddia eden çalışmalar da göz önüne alınarak şizoaffektif bozuklukta immun mekanizmanın özellikle de sitokinlerin ve hs-CRP'nin etkili olabileceğini düşündük. Bu nedenle şizoaffektif bozukluklu hastalarda sitokin değişimini ilk defa olarak bu çalışmada inceledik.

Çalışmamızın ilk bulgusu şizoaffektif bozukluk hastalarında serum hs-CRP düzeylerinin kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek olmasıdır. Yaş, cinsiyet, sigara, VKİ'ne göre düzeltilmiş değerlerde hs-CRP düzeyi anlamlı yüksekliğini korumaktadır. CRP persistan inflamatuvar durumlar için non spesifik bir belirteçtir (136). Diğer psikiyatrik hastalıklarda da CRP yüksekliği ile ilişki vardır. Gerçekten de, beyin içinde inflamatuvar yolların aktivasyonu nörotrofik desteğin azalmasına ve değişen glutamat geri alım/salınımına neden olmaktadır, oksidatif stresin yanı sıra eksitotoksisite ve glial elemanların kaybına katkıda bulunmakta ve bu inflamatuvar yolların aktivasyonu depresif bozukluklar ile karakterize nöropatolojik bulgulara neden olmaktadır (137,138).

Karşılaştırılabilir çalışmalar bizim sonuçlarımız ile genel bir uyum içindedir. Geniş ölçekli bir çalışmada şizofrenide CRP seviyelerinin yükseldiği ancak iki uçlu bozuklukta yükselmediği gösterilmiştir (139). Şizofrenide ve duygudurum beirtisi olmayan psikoz (şizofreniform, şizoaffektif, hezeyanlı bozukluk, kısa psikotik bozukluk) hastalarında CRP düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (31). Geniş ölçekli başka bir çalışmada antipsikotik almayan şizofreni hastalarında hs-CRP düzeyinin kontrollerden anlamlı oranda yüksek olduğu ve özellikle de negatif semptomlarla korele olduğu gösterilmiştir (140).

Bizim çalışmamızın aksine Fernandez (141) ve arkadaşlarının çalışmasında duygudurum bozukluğu olmayan psikotik hastalarda CRP düzeyleri açısından fark bulunmamıştır ancak bu çalışmada geleneksel CRP düzeyi bakılmış kanda düşük miktardaki CRP düzeyini tespit edebilen yüksek duyarlılıklı CRP kullanılmamıştır (142).

İki uçlu bozukluk ve şizofreni hastalarında hs-CRP düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada toplam hasta gurubunda hs-CRP (P=0,02) anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu anlamlı farklılık hastalar şizofreni ve iki uçlu olarak iki grupta değerlendirildiğinde ortadan kalkmıştır (143).

Çalışmamızda şizoaffektif bozukluk iki uçlu tip depresif dönem hastalarında kontrollere kıyasla hs-CRP düzeyi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Verilerimiz ötimik dönemde de yüksek olduğunu gösterse de ANCOVA ile istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamamıştır. Karşılaştırılabilir çalışmalar sınırlı sayıdır. Çalışmamızla uyumlu olarak iki

uçlu bozukluk akut manik dönemde hastalarda CRP düzeyinin kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir (144).

CRP ve depresyon arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (138). Major depresyon hastalarında da inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği görülmektedir (137). Yapılan çalışmaların metaanalizinde major depresyon hastalarında CRP, IL-6, IL-1 serum düzeylerinin kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiştir (138).

Bizim çalışmamızın aksine iki uçlu bozuklukta manik dönemde hs-CRP düzeyi depresif, ötimik ve kontrollerden yüksek bulunmuştur. Ötimik ve depresif grupta fark saptanmamıştır (145).

Antipsikotik tedaviyle CRP'nin yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (146). Diaz ve arkadaşlarının (147) çalışmasına hastaların kullandıkları ilaçlarla hs-CRP düzeyi arasında 12 haftalık tedavi sonrasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların kullandıkları ilaç tedavisiyle hsCRP düzeyleri arasında ilişki yoktur.

Bazı çalışmalarda özellikle IL-6 seviyesiyle CRP arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (148,149). Bizim çalışmamızda IL-6 ile hs-CRP arasında zayıf orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır.

CRP'nin majör depresyon, şizofreni, iki uçlu bozuklukta rolü henüz anlaşılmamıştır. Hastalığa bağlı immun sistemde bir değişiklik olduğu ya da düşük dereceli nöroinflamasyonun hastalığın gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı konusu tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda hs-CRP'nin yüksek saptanmış olması şizoaffektif bozuklukta da inflamasyonun var olduğunu destekler niteliktedir.

Yüksek CRP düzeyi kardiyak hastalıklar ve ani ölüm için bir risk faktörüdür (56,150). Bu nedenle şizoaffektif bozukluk hastaları bu komplikasyonlar açısından risk altındadır ve CRP düzeyini düşürmeye yarayacak önlemler geliştirilmelidir.

IL-2 hipotalamik ve hipokampal noradrenalin kullanımını artırır (151). Farelerde serotonin metabolizmasını etkilemeden prefrontal kortekste dopamin döngüsünü artırır. Ayrıca striatal hücrelerden dopamin salınımını uyarır (152). IL-2 doza bağımlı olarak endojen dopamin salınımını bifazik paternde düzenler, düşük dozda dopamin salınımını artırır, yüksek dozda dopamin salınımını engeller (153). Bu bifazik patern şizofreninin patofizyolojisinde farklı IL-2 seviyelerinin rollerini göstermektedir (154).

Bizim çalışmamızda IL-2 düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Şizoaffektif bozukluk iki uçlu tip manik, depresif, ötimik ve kontrol grupları arasında da anlamlı fark yoktu.

Literatüre bakıldığında şizofreni ve iki uçlu bozuklukta IL-2 düzeyleri tutarsızlık göstermektedir. IL-2'nin artmış serum konsantrasyonları şizofrenide gösterilmiştir. IL-2 ile pozitif belirtiler arasında ters ilişki bulunmuştur (155). Ganguli ve arkadaşları (156) şizofrenide IL-2 seviyesini kontrollerden daha düşük saptamışlar, IL-2 seviyesi ile başlangıç yaşı arasında pozitif, IL-2 ile negatif belirtiler arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Gattaz ve arkadaşlarının (157) yaptığı çalışmada şizofreni hastalarıyla kontrol grubu arasında IL-2 düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Tedavi alan ve tedavi almayan şizofreni hastalarında IL-2 seviyesinin kontrollerden daha düşük olduğu gösterilmiştir (158).

İki uçlu bozuklukta kontrollerle karşılaştırıldığında manik hastalarda IL-2 anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ayrıca manik belirtiler, IL-2 ile pozitif korelasyon göstermektedir (28). Ortiz ve arkadaşlarının (159) çalışmasında ise iki uçlu bozukluk depresif ve manik grupta IL-2 seviyesi kontrollerden düşük saptanmıştır.

Kim ve arkadaşları plazma IL-2 ve homovalinik asit düzeylerini şizofreni hastalarında anlamlı oranda yüksek bulmuşlardır. Şizofreni hastalarında IL-2 ve homovalinik asit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardır. Ayrıca hastalığın akut fazında hem IL-2 hem de homovalinik asit düzeyi ile pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği arasında korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar şizofreni belirtilerinde sitokinlerin dopaminerjik metabolizmayı düzenlediğini göstermektedir (160).

Şizofreni alt tiplerinde IL-2 düzeyi bakılmış, rezidüel tipte daha düşük düzeyde olmak üzere tüm alt tiplerde kontrol seviyelerinden daha yüksek bulunmuştur (154).

IL-2 düzeylerindeki bu farklı değerler belirtilerin tipi ve hastaların klinik durumuyla ilişkili olabilir. Zhang ve arkadaşlarının (155) çalışmasında tedaviye dirençli iki hafta süreyle ilacı kesilmiş hastalar, Kim ve arkadaşlarının (160) çalışmasında ise altı hafta süreyle ilacı kesilmiş ya da yeni tanı almış hastalar olgu grubunu oluşturmaktadır.

Çalışmamızda IL-4 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. Yaş, cinsiyet, sigara, VKİ'ne göre düzeltilmiş değerlerde IL-4 düzeyi anlamlı düşüklüğünü korumaktadır. Şizoaffektif bozukluk iki uçlu tip manik ve depresif dönemde olan hastalarda IL-4 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. ANCOVA ile depresif dönem ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamamıştır

IL-4 beyinde özellikle de hipokampusta nöroinflamasyonu düzenleyen sitokindir (95). IL-4 proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı savunmadan sorumludur, ayrıca proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılmış immün yanıtı baskılayabilirler (96, 97).

Bizim çalışmamızın aksine iki uçlu bozukluk hastalarında yapılan çalışmalarda sonuçların daha çok IL-4 seviyesinin artışı yönünde olduğu görülmektedir. Yapılan 10 çalışmanın meta-analizinde IL-4 seviyelerinin iki uçlu bozukluk hastalarında sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (161). Brietzke ve arkadaşlarının (28) iki uçlu bozuklukta yaptıkları çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında manik ve ötimik dönemdeki hastalarda IL-4 anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ortiz ve arkadaşlarının (159) iki uçlu bozuklukta yaptıkları çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında manik dönemdeki hastalarda IL-4 anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Antiinflamatuvar sitokinlerin artışının iki uçlu bozuklukta artmış inflamatuvar yanıtı baskılamak için gelişen telafi edici bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.

Liu ve arkadaşlarının (162) çalışmasında iki uçlu bozukluk manik dönemde IL-4 seviyelerinin kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir. Kim ve arkadaşlarının (163) çalışmasında ise bizim sonuçlarımıza benzer şekilde iki uçlu bozukluk hastalarının manik fazında IL-4 ün kontrollere kıyasla anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır.

Şizofreni hastalarında yapılmış karşılaştırılabilir sınırlı sayıda çalışma vardır. Sinead ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada IL-4 düzeyinin kontrollerden daha düşük saptanması bizim çalışmamızı destekler niteliktedir (164). Drexhage ve arkadaşlarının (165) çalışmasında ise şizofrenide Th2 (IL-4 üreten lenfositler) ve Th17'nin (iltihap ve otoimmunitéyle ilişkili lenfosit) arttığı görülmüştür.

Bizim çalışmamızda şizoaffektif bozukluk iki uçlu tip hastalarında IL-4 seviyesinin düşük saptanmış olması, özellikle manik dönemde proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı vücudun savunma sisteminin bozulmuş olduğunu gösteriyor olabilir.

IL-6 mikroglial aktivite ve inflamatuvar yanıtla ilgili en önemli sitokinlerdendir. Mikroçevresine bağlı olarak farklı hücre tiplerinde farklı gelişim evrelerinde nörotrofik ya da nörotoksik etki gösterebilir (104,105). IL-6 nörogenez ile mikrogliaların uyardığı inflamatuvar yanıt arasında düzenleyici rol oynar, aşırı ekspresyonu hipokampal nörogenezini inhibe eder (12,107) ayrıca hipotalamohipofizer yolu etkileyerek hipofizden , tiroid uyarıcı hormon, luteinizan hormon, büyüme hormonu ve prolaktin salınımını uyarır (166,167).

Çalışmamızda IL-6 düzeyleri açısından hasta grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.052$, ANCOVA $p=0.061$). Verilerimiz şizoaffektif bozukluk iki uçlu tip manik dönemde yüksek olduğunu gösterse de ANCOVA ile istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamadık.

Kanda IL-6'nın yükselişi şizofreniyle ilgili en sık belirlenen immunolojik özelliklerden biridir (155,168-173). Özellikte tedaviye düşük yanıtlı ve/veya negatif belirtilerin baskın olduğu şizofrenide antikor üretimini uyaran IL-6'nın yükseldiği gösterilmiştir (174).

Kuloğlu ve arkadaşlarının (154) çalışmasında şizofreni alt tiplerinde IL-6 düzeyi bakılmış, dezorganize ve paranoid tipte daha yüksek düzeyde olmak üzere tüm alt tiplerde serum IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Erbağcı ve arkadaşlarının (175) çalışmasında ise şizofreni alt tiplerinde serum IL-6 düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Kim ve arkadaşları şizofreni hastalarında IL-6 seviyeleri ile negatif belirtileri değerlendirme ölçeği ve hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır (160). Bizim çalışmamızda ise PANSS negatif belirti puanlarıyla IL-6 arasında zayıf orta derecede negatif korelasyon vardı ayrıca toplam hecme sayısı ile IL-6 düzeyleri arasında zayıf orta derecede pozitif korelasyon saptandı.

Kim ve arkadaşlarının (163) çalışmasında iki uçlu bozukluk hastalarının manik fazında IL-6'nın yüksek olduğu ve altı haftalık tedavi sonrası IL-6 düzeyinin anlamlı oranda düştüğü gösterilmiştir. Ortiz ve arkadaşlarının (159) çalışmasında ise iki uçlu bozukluk depresif grupta IL-6 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Mevcut sonuçların aksine iki uçlu bozukluk ve şizofreni hastalarında; hem toplam hasta gurubunda hem de gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde IL-6 düzeyinde anlamlı fark bulunmamıştır (143).

Stabilize şizofreni hastalarında ve ötimik bipolar hastalarda IL-6 düzeyleri karşılaştırılmıştır. IL-6 düzeyi şizofreni hastalarında iki uçlu bozukluk ve kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. İki uçlu bozukluk ve kontroller arasında IL-6 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (29).

Bizim çalışmamızda şizoaffektif bozukluk iki uçlu tip hastalarında IL-6 düzeyindeki yükseklik anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Daha yüksek sayıda örneklem ile anlamlı sonuçlara ulaşmak olasıdır. Plazma ve beyin omurilik sıvısında IL-6 seviyesinin artışı otoimmün hastalıklarda da gösterilmiştir (167). IL-6'nın otoimmün durumların gelişiminde bir faktör olabileceği düşünülmektedir (176). Artmış IL-6 seviyeleri şizofreni ve şizoaffektif bozuklukta otoimmün bir sürecin işlediğini düşündürmektedir.

İnflamasyonun diferansiasyon üzerindeki negatif etkileri ve nöron hücrelerinin yaşamı mikrogliyalardan salınan TNF- α ve nitrik oksite bağlıdır (69,110,111). IL-1 beta ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinler in vivo olarak nöroenezisi inhibe ederler (112,113). TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler oksidatif strese etkisi iyi belirtilmiş mediatörlerlerdir,

oligodendrositlerin yanı sıra kortikal nöronların apoptozunu uyarır (114,115). Aktive mikroglialardan kaynaklı TNF- α 'nın hipokampal progenitör hücre ölümünü arttırdığı gösterilmiştir (111). Ayrıca α -amino-3-hydroxy- 5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) almaç aracılı glutamaterjik aktiviteyi uyararak sinaptik plastisiteyi düzenler (119).

Çalışmamızda TNF- α düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptansa da yaş, cinsiyet, sigara, VKİ'ne göre düzeltilmiş değerlerde istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılamamıştır. Şizoaffektif bozukluk iki uçlu tip manik, depresif, ötimik ve kontrol grupları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde şizofrenide TNF- α düzeyleri kontrollerden farksız bulan (29,178,178) çalışmaların yanısıra TNF- α ve çözünür TNF- α almaç düzeylerini kontrollerden yüksek bulan çalışmalar mevcuttur (30,164,171).

İki uçlu bozuklukta sonuçlar daha çok TNF- α düzeyinde artış yönündedir (31,159,163,179,180). TNF- α düzeylerindeki artış manik ve depresif dönemlerde baskınken ötimik dönemde genelde anlamsız bulunmuştur. Sinead ve arkadaşları (179) ve Ortiz ve arkadaşları (159) depresif ve manik fazda, Kim ve arkadaşları (163) manik fazda TNF- α düzeylerinin kontrollerden yüksek olduğunu saptamışlardır. Yapılan 14 çalışmanın metaanalizinde TNF- α ve TNF- α almaç 1 düzeylerinin iki uçlu bozuklukta kontrollerden yüksek seyrettiği ancak bunun ötimik dönemde normal seviyede olduğu saptanmıştır (161).

İki uçlu bozuklukta da çalışmamıza benzer şekilde TNF- α düzeyinde azımsanmayacak düzeyde fark saptamayan çalışmalarda vardır (28,29,181,182). Barbose ve arkadaşları (182) yaptıkları çalışmada plazma TNF- α ve çözünür TNF- α almaç 2 seviyeleri iki uçlu bozukluk manik ve ötimik hastalarda kontrollerden farklı bulmamışlar, çözünür TNF - α almaç 1 düzeyini ise iki uçlu manide yüksek bulmuşlardır. Coelho ve arkadaşları (178) şizofreni hastalarında yaptıkları çalışmada TNF- α düzeylerini kontrollerden farklı bulmamışlar, ancak çözünür TNF almaçlarının kontrollerden daha yüksek olduğunu gösterilmişlerdir. Bu iki çalışma şizofreni ve iki uçlu bozuklukta TNF- α düzeylerindeki değişikliğin daha çok TNF- α almaçları yönünde olduğunu düşündürmektedir.

TNF- α düzeylerindeki bu farklı değerler belirtilerin tipi ve hastalık süresiyle de ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda hastalık süresi ve toplam hecme sayısı ile TNF- α arasında zayıf orta derecede korelasyon saptanmıştır. Ek olarak hasta sayısının düşük olması, sitokin ölçümlerinde farklı yöntemlerin kullanılması, sosyodemografik özellikler, belirtilerin tipi ve hastalık süresi çalışmalardaki farklı sonuçların nedeni olabilir. Yaş, cinsiyet, sigara ve psikotropik ilaçlarda sitokin seviyelerini etkilemektedir. Klozapin ve risperidon gibi atipik antipsikotiklerin IL-2 ve TNF- α 'nın serum seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (183,184).

Çalışmamızda şizoaffektif bozukluk hastalarında TNF- α ve IL-2 düzeyinde anlamlı sonuç elde edilememiş olması kullandıkları ilaçlarla ilişkili olabilir.

IL-6, IL-4, hsCRP sonuçlarındaki anlamlılığın da ilaçlarla ilgili olabileceği düşünülse de, duygudurum düzenleyiciler ve antidepresanların baskın olarak anti-inflamatuar etki gösterdikleri unutulmamalıdır (185, 186). İki uçlu bozuklukta yapılan 13 çalışmanın metaanalizi sonucunda IL-4, IL-6 düzeylerinin madikasyondan etkilenmediği gösterilmiştir (161).

Obezitenin kendisi kronik inflammatuar bir duruma yol açarak IL-1, IL-6, TNF- α 'nın yükselmesine yol açabilir (187). Yaptığımız çalışmada IL-6, TNF- α düzeyleri yaş, cinsiyet, sigara ve VKİ'ne göre düzeltilmiş sonuçlarda anlamlılığını yitirmiştir ayrıca çalışmamızda VKİ ile hsCRP arasında zayıf orta derecede korelasyon saptanmıştır.

Şizofreni hastalarında inflammatuar belirteçler ve oksidatif stres arasındaki ilişki araştırılmıştır. Erken ve geç evre şizofrenide TBARS (thiobarbituric acid-reactive substances, lipid peroksidasyon ürünü, oksidatif hasar belirteci), IL-6 ve PCC (protein carbonyl content, oksidatif stres belirteci) düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Erken ve geç evrelerde şizofreni hastalarda TRAP (thiobarbituric acid-reactive substances, antioksidan kapasiteyi gösterir), ve TNF-alfa düzeyleri için anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. IL-10 ise geç evrede düşük bulunmuştur. Bu çalışma biyolojik belirteçleri karşılaştırılabilir bir kanıt sağlamıştır. Bu artmış sitokin düzeyleri ve bozulmuş anti-oksidatif stres savunmasının şizofrenide sinerjistik olarak nöronal dejenerasyon lehine çalıştığı düşünülebilir (188).

Bizim çalışmamızda IL-6 ve hsCRP yüksekken antiinflammatuar sitokin IL-4 ün düşük bulunması bozulmuş anti-oksidatif stres savunmasına benzerlik göstermektedir. Bülbül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (189) şizoaffektif bozuklukta toplam oksidan seviyesinin arttığı ve toplam antioksidan seviye değişmediği gösterilmiştir. Bu da şizoaffektif bozuklukta inflammatuar süreçle paralel oksidatif dengenin bozulduğunun bir göstergesidir.

Sonuç olarak, verilerimiz iki uçlu bozukluk ve şizofrenide gösterilmiş olan immün sistem disfonksiyonunun şizoaffektif bozuklukta da var olduğu göstermektedir. Bu durum şizoaffektif bozukluğun etyolojisinde tartışılan 'psikozun sürekliliği' hipotezini destekliyor gibi görünmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kliniğimizde yapılan bu araştırmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. şizoaffektif bozukluk hastalarında serum hs-CRP düzeyleri kontrollere kıyasla anlamlı oranda yüksektir.
2. şizoaffektif bozukluk hastalarında anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-4 düzeyleri kontrollere kıyasla anlamlı oranda düşüktür.
3. şizoaffektif bozukluk iki uçlu tip depresif dönem hastalarında hsCRP düzeyi anlamlı oranda yüksektir.
4. şizoaffektif bozukluk iki uçlu tip manik dönem hastalarında IL-4 düzeyi anlamlı oranda düşüktür.
5. IL-2, IL-6, TNF- α düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
6. şizoaffektif bozukluk manik, depresif, ötimik dönem hastalarında toplam atak sayısı ile TNF- α , IL-6 ve IL-4 düzeyleri arasında zayıf orta derecede pozitif korelasyon vardır.
7. Hastalık süresi ile TNF- α arasında zayıf orta derecede korelasyon vardır.
8. IL-6 ile hsCRP arasında zayıf orta derecede pozitif korelasyon vardır.
9. PANSS negatif belirti puanlarıyla TNF- α arasında orta derecede negatif korelasyon vardır.
10. şizoaffektif bozuklukta immün sistem bozukluğunun daha iyi anlaşılabilmesi için geniş hasta gruplarında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Koroğlu E. Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri. Ankara, HYB Basım Yayını, 2004:229-232
2. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan& Sadock Klinik Psikiyatri. (Çev. Abay E) Nobel Tıp Kitapevleri 2004:148-150.
3. Koroğlu E. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. DSM-IV-TR. Dördüncü baskı. Ankara, HYB Basım Yayını, 2004:450-457.
4. Danacı AE. Şizoaffektif bozukluk. Koroğlu E, Güleç C (Editörler). Psikiyatri Temel Kitabı'nda (2. baskı). Ankara, HYB Basım Yayını 2007:205-210.
5. Semiz ÜB. Şizoaffektif bozukluk. Ceylan E, Çetin M (Editörler). Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-II Kitabı'nda (4. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri 2009:1306-1306.
6. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG, Cole JO, Keck PE, Frankenberg FR et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. Journal of Clinical Psychiatry. 1991;52:411-414.
7. Tohen M, Castillo J, Pope HG Jr, Herbstein J. Concomitant use of valproate and carbamazepine in iki uçlu and schizoaffective disorders. Journal of Clinical Psychopharmacology 1994;14(1):67-70.
8. Greil W , Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders-a randomised study. Journal of Affective Disorders 1997;247(1):42-50.
9. Baethge C, Gruschka P, Berghöfer A, Bauer M, Bruno Müller-Oerlinghausen et al. Prophylaxis of schizoaffective disorder with lithium or carbamazepine: outcome after long-term follow-up. Journal of Affective Disorders 2004;79(1): 43-50.
10. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, Carmassi C, Cecconi D et al. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. Journal of Clinical Psychiatry 2003;64(4):451-458.
11. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. American Journal of Psychiatry 2002;159:255-262.
12. Na KS. Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry 2012.

13. Woodrofe MN. Cytokine production in the central nervous system. *Neurology* 1995;45(6):6-10
14. Campbell IL. Cytokine-mediated inflammation, tomurogenesis, and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS. *Brain Research Reviews* 2005;(48):166-177.
15. Licinio J, Wong ML. Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system. *Journal of Clinical Investigation* 1997;15(12):1941-1947.
16. Altamura A.C, Pozzoli S, Fiorentini A, Dell'Osso B. Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology. *Progress Neuropsychopharmacol Biological Psychiatry* 2012;5:42:63-70.
17. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. II. Baskı. Bölüm editörü: Yıldırım Aktuğlu, Fehmi Tabak: Ankara: Güneş Kitabevi 2003: 2555-2592.
18. Garver DL, Tamas RL, Holcomb JA. Elevated interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of a previously delineated schizophrenia subtype. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(8):1515-1520.
19. Kaminska T, Wysocka A, Michalowska MH, Dubas-Slemp H, Szerszen KM. Investigation of serum cytokine levels and cytokine production in whole blood cultures of paranoid schizophrenic patients. *Archivum Immünologiae Therapiae Experimentals* 2001;49(6):439-445.
20. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry* 2011;70(7):663-671.
21. Maes M, Bocchio CL, Bignotti S, Battisa Tura GJ, Pioli R, Boin F, et al. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophrenia Research* 2002; 54(3):281-291.
22. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biological Psychiatry* 2008;63(8):801-808.
23. Dantzer R, Connor JC, Freund GG, Rodney W et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:46-56.

24. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2007; 93(1-3):261-265.
25. Liu L, Jia F, Yuan G, Chen Z, Yao J, Li H et al. Tyrosine hydroxylase, IL-1beta and tumor necrosis factor-alpha are overexpressed in peripheral blood mono nuclear cells from schizophrenia patients as determined by semi-quantitative analysis. *Psychiatry Research* 2010;176(1):1-7.
26. Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behaviour and Immunity* 2001;15(4):319-339.
27. Sandra O.V. Matsuo NT, Kaminami MS et al. An autoimmune or an inflammatory process in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and in their biological relatives. *Schizophrenia Research* 2006;84,(1):180-182.
28. Brietzke E, Sterz L. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder, *Journal of Affective Disorder* 2009;116: 214-217.
29. Kunz M, Cereser KM, Goi PD, Fries GR, Teixeira AL et al. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Revista Brasileira Psiquiatria* 2011;33(3):268-274.
30. Hope S, Dieset I, Agartz I, Steen NE, Ueland T et al. Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research* 2011; 45(12):1608-1616.
31. Suvisaari J, Loo BM, Saarni SE, Haukka J et al. Inflammation in psychotic disorders: a population-based study. *Psychiatry Research* 2011;30;189(2):305-311.
32. Semiz ÜB. Şizoaftif bozukluk. Ceylan E, Çetin M (Editörler). *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni-II Kitabı'nda* (4. baskı). İstanbul, Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri 2009:1306-1306.
33. Laursen TM, Labouriau R, Licht RW et al. Family history of psychiatric illness as a risk factor for schizoaffective disorder: a Danish register-based cohort study. *Archives General Psychiatry* 2005;62(8):841-848.
34. Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS, McAdams LA, Heaton SC, Jeste DV. Schizoaffective disorder: a form of schizophrenia or affective disorder? *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:874-882.
35. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1996;16:4-14.

36. Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no schizoaffective disorders. *Psychiatry Research* 2006;143:255-287.
37. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D. Examining the validity of DSM-III-R schizoaffective disorder and its putative subtypes in the Roscommon Family Study. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:755-764.
38. Tsuang MT. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizoaffective disorders. *British Journal of Psychiatry* 1991;158:165-170.
39. Levitt JJ, Tsuang MT. The heterogeneity of schizoaffective disorder: implications for treatment. *American Journal of Psychiatry* 1988;145:926-936.
40. Crow TJ. Nature of the genetic contribution to psychotic illness-a continuum viewpoint. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1990;81:401-408.
41. Cheniaux E, Fernandez JL, Teles LL, Luiz MJ et al. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *Journal of Affective Disorders* 2008;(106):209–217.
42. Mansour HA, Talkowski ME, Wood J et al. Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar Disorder* 2009;11(7):701-710.
43. Radonic E, Rados M, Kalember P, Bajcs-Janovic M et al. Comparison of hippocampal volumes in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder. *Collegium Antropologicum* 2011;35(1):249-252.
44. Smith MJ, Wang L, Cronenwett W, Mamah D et al. Thalamic morphology in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Psychiatry Research* 2011; 45(3):378-385.
45. Özpoyraz N. Şizoaffektif bozukluk. Köroğlu E, Güleç C (Editörler). *Psikiyatri Temel Kitabı'nda* (2. baskı). Ankara, HYB Basım Yayını, 2007:211-214.
46. Dünya Sağlık Örgütü: ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması. Birinci Baskı (Çeviri Editörü Öztürk MO, Uluğ B.) Ankara, Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993:96-99.
47. Lieberman J.A, Stroup T.S, Perkins D.A. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia*. Sigma publishing danışmanlık ve organizasyon. İstanbul 2007: 212-213.
48. G, Biberöglü İliçin K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. II. Baskı. Bölüm editörü: Olcay Aydınтуğ: Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. Cilt:2 Bölüm:14.
49. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002;420:846-852.

50. Kumar V, Abbas K, Fausto N. Robbins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temeli. Çeviri ed: Sav A, Özdamar SO. Güneş Tıp Kitabevleri 2009;7:48-75.
51. Guyton C.A, Hall J.E Textbook of Medical Physiology. 9. Baskı. Çeviri ed: Çavuşoğlu H. Nobel Tıp Kitabevleri. 1996; 346-350.
52. Kern W.F. PDQ Hematoloji. Çeviri ed: Burhan Ferhanoğlu. İstanbul Medikal yayıncılık 2002; 54-61.
53. Martinez-Subiela S, Tecles F, Ceron JJ. Critical differences of acute phase proteins in canine samples. Veterinary Journal 2003;166:233-237.
54. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. Nature Clinical Practise Gastroenterology and Hepatology 2005;2(12):580–586.
55. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Molecular Immunology 2001;38:189.
56. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2005;3:1618-1627.
57. Rakesh K, Agrawal DK. Controlling cytokine signaling by constitutive inhibitors. Biochemical Pharmacology 2005;70:5,649-657.
58. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the Brain: Implications for Clinical Psychiatry. American Journal of Psychiatry 2000;157:683-694.
59. Cheng, XS, Shimokaw H, Momii H, Oyama J. Role of superoxide anion in the pathogenesis of cytokine-induced myocardial dysfunction in dogs in vivo. Cardiovascular Research 1999;42: 651-659
60. Emsley JG, Mitchell BD, Kempermann G, Macklis JD. Adult neurogenesis and repair of the adult CNS with neural progenitors, precursors, and stem cells. Progress in Neurobiology 2005;75(5):321-341.
61. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. Annual Review of Neuroscience 2005;28:223-250.
62. Jensen O, Lisman JE. Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer. Trends Neuroscience 2005;28(2):67-72.
63. Leuner B, Gould E, Shors TJ. Is there a link between adult neurogenesis and learning? Hippocampus 2006;16(3):216-224.
64. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? Nature Reviews Neuroscience 2010;11(5):339–350.

65. DeCarolis NA, Eisch AJ. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation. *Neuropharmacology* 2010;58(6):884-893.
66. Kempermann G. Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. *Journal of Neuroscience* 2002;1;22(3):635-638.
67. Ben Achour S, Pascual O. Glia: the many ways to modulate synaptic plasticity. *Neurochemistry International* 2010;57(4):440-445.
68. Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Advanced Experimental Medicine Biology* 1999;461:117-127.
69. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 2003;5;302(5651):1760-1765.
70. Bechter K. Mild encephalitis underlying psychiatric disorder A reconsideration and hypothesis exemplified on Borna disease. *Neurology Psychiatry and Brain Research* 2001;9:55-70.
71. Bechter K. Updating the mild encephalitis hypothesis of schizophrenia. *Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry* 2013;42:71-91.
72. Bechmann I, Galea I, Perry VH. What is the blood-brain barrier (not)? *Trends Immunology* 2007;28(1):5-11.
73. Wolburg H, Paulus W. Choroid plexus: biology and pathology. *Acta Neuropathology* 2010;119(1):75-88.
74. Hansotto Reiber, James B. Peter Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs *Journal of the Neurological Sciences* 2001;184:101-122.
75. Kim YK, Na KS, Shin KH, Jung HY, Choi SH, Kim JB. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry* 2007;30(5):1044-1053.
76. Pan W, Kastin AJ. Penetration of neurotrophins and cytokines across the blood-brain/blood-spinal cord barrier. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1999 ;5;36(3):291-298.
77. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behavioral Immunology* 2007;21(4):374-383.
78. Pasic J, Levy WC, Sullivan MD. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosomatic Medicine* 2003;65(2):181-193.

79. McAfoose J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(3):355-66. Pickering M, O'Connor JJ. Pro-inflammatory cytokines and their effects in the dentate gyrus. *Progress Brain Research* 2007;163:339-354.
80. Pickering M, O'Connor JJ. Pro-inflammatory cytokines and their effects in the dentate gyrus. *Progress Brain Research* 2007;163:339-354.
81. Glezer I, Simard AR, Rivest S. Neuroprotective role of the innate immune system by microglia. *Neuroscience* 2007;29;147(4):867-83.
82. Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. *Neuroscience* 2009;158(3):1021-9
83. Parnet P, Kelley KW, Bluth RM, Dantzer R. Expression and regulation of interleukin-1 receptors in the brain. Role in cytokines-induced sickness behavior. *Journal of Neuroimmunology* 2002;125(1-2):5-14.
84. Arion D, Unger T, Lewis DA, Levitt P, Mirnics K. Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2007;62:711-721.
85. Drzyzga L, Obuchowicz E, Marcinowska A, Herman ZS. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behavioral Immunology* 2006;20:532-545.
86. Narayan S, Tang B, Head SR et al. Molecular profiles of schizophrenia in the CNS at different stages of illness. *Brain Research* 2008;1239:235-248.
87. Sperner-Unterwieser B. Immunological aetiology of major psychiatric disorders: Evidence and therapeutic implications. *Drugs* 2005;65:1493-1520.
88. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biological Psychiatry* 1999;46:729-739.
89. Perez-Neri I, Ramirez-Bermudez J, Montes S, Rios C. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochemical Research* 2006; 31: 1279-1294.
90. Nurun BN, Tanaka T, Kamino K et al. Toll-like receptor 3 mediated hyperphosphorylation of tau in human SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Psychiatry Clinical Neuroscience* 2006;60:27-33.
91. Block ML, Hong JS. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism. *Progress Neurobiology* 2005;76: 77-98.
92. Nakki R, Koistinaho J, Sharp FR, Sagar SM. Cerebellar toxicity of phencyclidine. *Journal of Neuroscience* 1995; 15: 2097-2108.
93. Nakki R, Nickolenko J, Chang J, Sagar SM, Sharp FR. Haloperidol prevents ketamine- and phencyclidine-induced HSP70 protein expression but not microglial activation. *Experimental Neurology* 1996; 137: 234-241.

94. Cohen JD, Servan-Schreiber D. A theory of dopamine function and its role in cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1993;19(1):85-104.
95. Bhatia MS, Dhar NK, Agrawal P, Khurana SK, Neena B, Malik SC. Ig profile in schizophrenia. *Indian Journal of Medical Science* 1992;46(8):239-242.
96. Spivak B, Radwan M, Bartur P, Mester R, Weizman A. Antinuclear autoantibodies in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1995; 92:266–9
97. Bernstein HG, Steiner J, Bogerts B. Glial cells in schizophrenia: pathophysiological significance and possible consequences for therapy. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2009;9(7):1059-1071.
98. Masek K, Slansky J, Petrovicky P, Hadden JW. Neuroendocrine immune interactions in health and disease. *International Immunopharmacology* 2003;3:1235-1246.
99. Petrovsky N. Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. *Immunology Cell Biology* 2001;79:350-357.
100. Sawada M, Itoh Y, Suzumura A, Marunouchi T. Expression of cytokine receptors in cultured neuronal and glial cells. *Neuroscience Letters* 1993;160:131-134.
101. J. Szelenyi. Cytokines and the central nervous system. *Brain Research Bulletin* 2001;54: 329-338.
102. Zalcman SS, Woodruff RT, Mohla R, Siegel A. Neurochemical and Behavioral Changes Induced by Interleukin-2 and Soluble Interleukin-2 Receptors. *The Neuroimmunological Basis of Behavior and Mental Disorders* 2009;261-284.
103. David J, Brian LF. Deighan, Clarke RM, Griffin RJ et al. Interleukin-4 mediates the neuroprotective effects of rosiglitazone in the aged brain. *Neurobiology of Aging* 2009;30: 920-931.
104. Drexhage RC, Hoogenboezem TH, Versnel MA, Berghout A, Nolen WA, Drexhage HA. The activation of monocyte and T cell networks in patients with bipolar disorder. *Brain Behavioral Immunology* 2003;25:1206-1213.
105. Oswald IP, Gazzinelli RT, Sher A, James SL. IL-10 synergizes with IL-4 and transforming growth factor-beta to inhibit macrophage cytotoxic activity. *Journal of Immunology* 1992;148:3578-3582.
106. Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL, Magalhaes PV et al. Peripheral biomarkers and illness activity in iki uçlu disorder. *Journal of Psychiatry Research* 2011;45:156-161.

107. Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, Quinnes KM et al. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J Experimental Medicine* 2010;207:210.
108. Lynch, AM, Loane DJ, Minogue AM, Clarke RM, Kilroy D et al. Eicosapentaenoic acid confers neuroprotection in the amyloid- β challenged aged hippocampus. *Neurobiology of Aging* 2007;28,845-855.
109. Nolan Y, Campbell VA, Bolton AE, Lynch MA. Evidence of an anti-inflammatory role for vasogen's immune modulation therapy. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:113-116.
110. Lyons A, Griffin RJ, Costelloe CE, Clarke RM, Marina AL. IL-4 attenuates the neuroinflammation induced by amyloid-b in vivo and in vitro. *Journal of Neurochemistry* 2007;101,771-777.
111. Bauer S, Kerr BJ, Patterson PH. The neuropoietic cytokine family in development, plasticity, disease and injury. *Nature Reviews Neuroscience* 2007;8:221-232.
112. Krady JK, Lin HW, Liberto CM, Basu A, Kremlev SG, Levison SW. Ciliary neurotrophic factor and interleukin-6 differentially activate microglia. *Journal of Neuroscience Research* 2008;15;86(7):1538-1547.
113. Eskes C, Honegger P, Jeanneret JL, Monnet T, Schudi F. Microglial reaction induced by noncytotoxic methylmercury treatment leads to neuroprotection via interactions with astrocytes and IL-6 release. *Glia* 2002;37(1):43-52.
114. Aravena O, Pesce B, Soto L, Orrego N, Şabugo F, Wurmman P et al. Anti-TNF therapy in patients with rheumatoid arthritis decreases Th1 and Th17 cell populations and expands IFN- γ -producing NK cell and regulatory T cell subsets. *Immünobiology* 2011;216(12):1256-1263.
115. Smith SE, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neuroscience* 2007;27:10695-10702.
116. Behrens MM, Ali SS, Dugan LL. Interleukin-6 mediates the increase in NADPH-oxidase in the ketamine model of schizophrenia. *Journal of Neuroscience* 2008;28:13957-13966.
117. Watanabe Y, Someya T, Hiroyuki N. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: Evidence from human studies and animal models. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 64: 217-230.
118. Ekdahl CT, Claassen JH, Bonde S, Kokaia Z, Lindvall O. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proceeding of National Academy Science* 2003;100:13632-13637.

119. Cacci E, Claasen JH, Kokaia Z. Microglia-derived tumor necrosis factor- α exaggerates death of newborn hippocampal progenitor cells in vitro. *Journal of Neuroscience Research* 2005;80: 789-797.
120. Iosif RE, Ekdahl CT, Ahlenius H et al. Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. *Journal of Neuroscience* 2006;26:9703-9712.
121. Kaneko N, Kudo K, Mabuchi T et al. Suppression of cell proliferation by interferon- α through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2619-2626.
122. Palluy O, Rigaud M. Nitric oxide induces cultured cortical neuron apoptosis. *Neuroscience Letters* 1996;208:1-4.
123. Hu S, Peterson PK, Chao CC. Cytokine-mediated neuronal apoptosis. *Neurochemistry International* 1997;30: 427-431.
124. Sunico CR, Portillo F, Forero DG, Lopez BM. Nitric-oxide-directed synaptic remodeling in the adult mammal CNS. *Journal of Neuroscience* 2005; 25: 1448-1458.
125. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature* 2006; 440: 1054-1059.
126. Roberts RC, Roche JK, Conley RR. Synaptic differences in the postmortem striatum of subjects with schizophrenia: A stereological ultrastructural analysis. *Synapse* 2005;56:185-197.
127. Beattie EC, Stellwagen D, Morishita W, Bresnahan JC, Ha BK et al. Control of synaptic strength by glial TNF α . *Science* 2002;295(5563):2282-1285.
128. Kuhlmann RW, Librizzi L, Closhen D; Pflanzner T, Lessmann V et al. Mechanisms of C-Reactive Protein-Induced Blood–Brain Barrier Disruption. *Stroke* 2009;40:1458-1466.
129. Dorothea Closhen, Bianca Bender, Heiko J. Luhmann, Christoph R.W. Kuhlmann. CRP-induced levels of oxidative stress are higher in brain than aortic endothelial cells. *Cytokine* 2010;50:117-120.
130. Satizabal CL, Zhu YC, Mazoyer B, Dufouil C, Tzourio C. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study. *Neurology* 2012;6;78(10):720-727.
131. Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73 131 individuals. *JAMA Psychiatry* 2013;70(2):176-184.
132. Sluzewska A, Rybakowski L, Bosmans E, Sobieska M et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Research* 1996; 64: 161-167.

133. Hornig M, Goodman DBP, Kamoun M, Amsterdam JD. Positive and negative acute phase proteins in affective subtypes. *Journal of Affective disorders* 1998;49(1): 9-18.
134. Pristach FC, Liu E, Freudenreich O, Henderson D, Goff D. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2007;149:267-271.
135. Fan, Goff D, Henderson D. Inflammation and schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2007;7:789-796.
136. Abayomi O, Jude A, Ohaeri U. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 2009;30;169(1):56-61.
137. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry* 2009;9:732-741.
138. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 2009;71(2):171-186.
139. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S et al. C-reactive protein is elevated in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2013;143(1):1198-1202
140. Fawzi MH, Mohab M, Fawzi MM. Nagwa F, Said S. C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 2011;190(1):91-97.
141. Egea EF, Bernardo M, Donner T, Conget I, Parellada E, Justicia A et al. Metabolic profile of antipsychotic-naive individuals with non-affective psychosis. *British Journal of Psychiatry* 2009; 194(5):434-438.
142. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G et al. Evaluation of Nine Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods: Implications for Clinical and Epidemiological Applications 2001;47(3):418-425.
143. Hope S, Melle I, Aukrust P, Steen NE, Birkenaes AB et al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disorder* 2009;11(7):726-734.
144. Wade AA, Kuschke RH, Wood LA, Berk M, Ichim L, Maes M. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Human Psychopharmacology* 2002;17:175-179.
145. Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN et al. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder. *European Archives Psychiatry Clinical Neuroscience* 2008;258(5):300-304.
146. Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Nasrallah HA et al. Inflammatory markers in schizophrenia: comparing antipsychotic effects in phase 1 of the clinical

- antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Biological Psychiatry* 2009;66(11): 1013-1022.
147. Diaz FJ, Iglesias RP, Mata I, Garcia OM, Vazquez-Barquero JL et al. Possible effects of some antipsychotic drugs on C-reactive protein in a drug-naive psychotic sample. *Schizophrenia Research* 2010; 121(3):207–212.
 148. Maes M, Scharpe S, Bosmans E, Vandewoude M, Suy E et al. Disturbances in acute phase plasma proteins during melancholia: additional evidence for the presence of an inflammatory process during that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biological Psychiatry* 1992;16(4):501-15.
 149. Huang TL, Chen JF. Cholesterol and lipids in depression: stress, hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis and inflammation/immunity. *Advances in Clinical Chemistry* 2005;39:81-105.
 150. Osman R, L'Allier PL, Elgharib N, Tardif JC. Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management* 2006;2(3):221-237.
 151. Zalcman SS. Interleukin-2 induced increases in climbing behavior: inhibition by dopamine D-1 and D-2 receptor antagonists. *Brain Research* 2002; 944(1-2): 157-164.
 152. Lapchak PA. A role of interleukin-2 in the regulation of striatal dopaminergic function. *Neurology Report* 1992; 3(2):165-168.
 153. Petitto JM, McCarthy DB, Rinker CM, Huang Z, Getty T. Modulation of behavioral and neurochemical measures of forebrain dopamine function in mice by species-specific interleukin-2. *Journal of Neuroimmunology* 1997;73(1-2):183-190.
 154. Kuloğlu M, Bayık Y, Ünal A, Geçici Ö, Üstündağ B. Serum IL-1Beta, IL-2, IL-6 and IL-8 levels in Schizophrenia Subtypes. *Clinical psychopharmacology* 2011;21:3.
 155. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: Relationship to outcome in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65:940-947.
 156. Ganguli R, Brar JS, Chengappa KR, DeLeo M, Yang ZW, Shurin G, Rabin BS. Mitogen-stimulated interleukin-2 production in never-medicated, first-episode schizophrenic patients. The influence of age at onset and negative symptoms. *Archives of general psychiatry* 1995;52(8):668-672.
 157. Gattaz WF, Dalgalarondo P, Schröder HC. Abnormalities in serum concentrations of interleukin-2, interferon-alpha and interferon-gamma in schizophrenia not detected. *Schizophr Research* 1992;6(3):237-241.
 158. Theodoropoulou S, Spanakos G, Baxevasis CN, Economou M, Gritzapis AD, et al. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker

- analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 2001;47(1):13-25.
159. Ortiz DA, Hernandez ME, Berlanga C, Gutierrez-Mora D, Moreno J et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disorders* 2007;9(6):596-602.
 160. Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophrenia Research* 2001;44(3):165-175.
 161. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine Alterations in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of 30 Studies. *Biological Psychiatry* 2013;15:47-54.
 162. Liu HC, Yang YY, Chou YM, Chen K, Shen WW, Leu S. Immunologic variables in acute mania of bipolar disorder. *Journal of Neuroimmunology* 2004; 150:116-122.
 163. Kim YK, Jung HG, Myint A, Kim H, Park S. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder *Journal of Affective Disorders* 2007;104:91-95.
 164. O'Brien SM, Scully P, Timothy G. Dinan. Increased tumor necrosis factor- α concentrations with interleukin-4 concentrations in exacerbations of schizophrenia. *Psychiatry Research* 2008;160(3): 256-262.
 165. Drexhage RC, Hoogenboezem TA, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA, van Beveren NJ, et al. An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces. *Internal Journal of Neuropsychopharmacology* 2011;14:746-755.
 166. Spangelo B, Isakson PC, MacLeod RM. IL-6 stimulates anterior pituitary hormones release in vitro. *Endocrinology* 1989;125(1):575-577.
 167. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL-6. *Immunology Today* 1990;125(1):10445-10446.
 168. Akiyama K. Serum levels of soluble IL-2 receptor α IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophrenia Research* 1999;37:97-106.
 169. Schmitt A, Bertsch T, Tost H et al. Increased serum interleukin-1 β and interleukin-6 in elderly, chronic schizophrenic patients on stable antipsychotic medication. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2005; 1:171-177.
 170. Lin A, Kenis G, Bignotti S et al. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: Increased serum interleukin-6. *Schizophrenia Research* 1998;32:9-15.

171. Naudin J, Capo C, Giusano B, Mège JL, Azorin JM. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in schizophrenia? *Schizophrenia Research* 1997;26: 227-233.
172. Ganguli R, Yang Z, Shurin G et al. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: Elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Research* 1994;51:1-10.
173. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: Effects of neuroleptics and mood stabilizers. *Journal of Psychiatr. Research* 1995;29:141–152.
174. Schwarz MJ, Müller N, Riedel M, Ackenheil M. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Medical Hypotheses* 2001;56(4):483-486.
175. Erbağci A.B, Herken H, Köylüoğlu O, Yılmaz N, Tarakçıoğlu M. Serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF- α in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. *Mediators of Inflammation* 2001;10(3):109-115.
176. Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 1992; 258(5082):593-7.
177. Baker, J. Masserano, R.J. Wyatt. Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1996;20:199-203.
178. Coelho FM, Reis HJ, Nicolato R, Romano-Silva MA, Teixeira MM et al. Increased serum levels of inflammatory markers in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroimmunomodulation* 2008;15(2):140-144.
179. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: Focus on acutely ill patients. *Journal of Affective Disorders* 2006;90:263-267.
180. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and metaanalysis. *Journal of Affective Disorders* 2013;144(1-2):16-27.
181. Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders* 2010;126(3):458-462.
182. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, Sousa LP, Neves FS et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *European Archives Psychiatry Clinical Neuroscience* 2011;261(2):139-143.
183. Lü LX, Guo SQ, Chen W, Li Q, Cheng J, Guo JH. Effect of clozapine and risperidone on serum cytokine levels in patients with first-episode paranoid schizophrenia. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004;24(11):1251-1254.

184. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994;89(5):346-514.
185. Ichiyama T, Okada K., Lipton J.M., Matsubara T., Hayashi T., Furukawa S. Sodium valproate inhibits production of TNF- α and IL-6 and activation of NF- κ B. *Brain Research* 2000;857(2): 246-251.
186. Knijff E, Breunis MN, Kupka RW, Wit HJ, Ruwhof C et al. An imbalance in the production of IL-1beta and IL-6 by monocytes of bipolar patients: restoration by lithium treatment. *Bipolar Disorders* 2007;9:743-753.
187. D.P. Schuster. Changes in physiology with increasing fat mass. *Seminars in Pediatric Surgery* 2009;18(3):126-135.
188. Pedrini M, Massuda R, Fries GR, Matheus A, Pasquali B et al. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. *Journal of Psychiatric Research* 2012;46:819-824.
189. Bülül F: Şizoaffektif bozukluklu hastalarda oksidatif metabolizmanın değerlendirilmesi. Doktora tezi, Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Gaziantep 2008 (yayınlanmamış), s.44.

8. EKLER

EK-1: SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı Soyadı:

Dosya No:

Yaş:

Tel No:

Cinsiyet:

Adres:

Medeni durum:

Eğitim düzeyi:

Meslek:

Alkol (yıl,tür):

Madde (yıl,tür):

Sigara (yıl, adet):

Hastalığın başlangıç yaşı:

Hastalık kaç yıldır var:

Hastalığın hecmesi:

Hastaneye yatış sayısı:

Manik hecme sayısı:

Depresif hecme sayısı:

Şimdiki aktif hecme:

KGİ:

Ek psikiyatrik tanı ve süresi:

YMRS:

Ek tıbbi bozukluk ve süresi:

HAMD:

Ailede psikiyatrik bozukluk (tanı ve süresi) :

PANSS:

Boy:

Ağırlık:

Daha önce kullandığı ilaçlar:

Şu anda kullandığı ilaçlar:

Suicid öyküsü:

EK- 2

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bizim bu çalışmamızda amacımız şizofren bozukluk tanısı almış hastalarda kan IL-2, IL-4, IL-6, CRP, TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) düzeylerini belirlemek, duygudurum semptomlarıyla ilişkisini belirlemektir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için şizofren bozukluk tanısı almak ve 18 yaş üstü olmanız gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Steril koşullar altında sizden toplam 10 cc kan alınacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Kullandığınız ilaç ve dozlarını bildirmeniz gerekmektedir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 20'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 10 aydır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar: Araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlanması söz konusu değildir; ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Yapılan işlemler yalnızca araştırma amaçlıdır ve doğrudan yarar görme veya tedavinin seyrinin doğrudan değiştirilmesi beklenmemektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Herhangi bir olası risk beklenmemektedir.

GEBELİK

Çalışmada gebelere yer verilmeyecektir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımın sakıncalı olduğu ilaçlar tüm ağrı kesiciler, steroidler (kortizon), antibiyotikler (zorunlu olmadıkça), immunomodülatör ilaçlar, antiinflamatuvar ilaçlar

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Kan alımı sırasında herhangi bir enfektif hastalığınızın olması, İmmunomodülatör, antiinflamatuvar ilaç kullanmanız, sizde yada primer yakınınızda otoimmün bir hastalığın varlığı, sistemik yandaş bir hastalığınızın olması (DM, HT, Kalp, böbrek karaciğer.. yetmezliği), alkol veya madde kullanmış olmanız vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05059145451 no.lu telefondan Dr. Şengül Kocamer Şahin'e başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Hayır

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Çalışmayı destekleyen kurum Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Birimi'dir.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermeme için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		

TARİH		
-------	--	--

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		