

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ VE BENZER PSİKOZLARDA
AKUT FAZ REAKTANTLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cengiz SOYLU

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Mustafa BİLİCİ

Trabzon-1998

Prof. Dr. Nafiz UYUUTKU M.D.
Tıp Fakültesi Psikiyatri
İlt. Dip. No. 11217-14665
Farabi Hast. 61080 - TRABZON

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	II
Tablolar Dizini	III
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Tarihçe	3
2. 2. Tanım ve klinik özellikler	4
2. 2. 1. Şizofrenide pozitif/negatif semptomlar	7
2. 3. Epidemiyoloji	8
2. 4. Etiyoloji	8
2. 4. 1. Şizofreni ve benzeri psikozların psikososyal etiyojisi	9
2. 4. 2. Şizofreni ve benzeri psikozların organik etiyojisi	9
2. 4. 2. 1. Genetik	9
2. 4. 2. 2. Temel biyokimyasal hipotezler	10
2. 4. 2. 3. Psikofizyolojik çalışmalar	11
2. 4. 2. 4. Nöroendokrinolojik çalışmalar	12
2. 4. 2. 5. Psikonöroimmünolojik çalışmalar	12
İmmün sistem	13
Şizofrenide viral hipotez	16
Şizofrenide otoimmün hipotez	17
Şizofreni ve benzer psikozlardaki immünolojik değişiklikler	17
Şizofreni ve benzer psikozlarda akut faz proteinleri	19
2. 4. 2. 5. Beyin görüntüleme çalışmaları	21
3. MATERYAL VE METOT	23
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	59
7. ÖZET	61
8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	62
9. KAYNAKLAR	63
10. EKLER	74

ÖNSÖZ

Şizofreni ve benzer psikozlar ile bağışıklık sistemi arasındaki ilişki çok uzun bir zamandan beri bilinmektedir. Günümüzde gelişen teknolojik imkanların da yardımıyla bu konuda yapılan araştırmalar giderek artmaktadır. Konu ile ilgili olarak yapılmış çok sayıda araştırma gözden geçirildiğinde, hücrel bağışıklığın önemli göstergelerinden olan akut faz proteinlerinin bu grup hastalıklarda yeterince ve kapsamlı araştırılmadığı anlaşılmıştır. Oysa şizofreni ve benzer psikozlar ile akut faz proteinleri arasındaki ilişkinin tespiti, bu hastalıkların immün-enflamatuvar nitelikleri hakkında aydınlatıcı olabilir.

Böyle bir araştırmanın yapılmasında ve tez haline getirilmesinde çok sayıda insanın emeği ve katkısı oldu. Bunların arasında her aşamada yakın ve samimi ilgisini gördüğüm tez danışmanım hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa BİLİCİ' ye, eğitimim ve tezim esnasındaki katkılarından dolayı hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet BEKAROĞLU' na ve hocam Sayın Prof. Dr. Nafiz ULUUTKU' ya; araştırmanın biyokimyasal çalışmalarında ve değerlendirmesindeki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı' ndan Sayın Prof. Dr. Orhan DEĞER' e, Sayın Doç. Dr. Asım ÖREM' e ve Araş. Gör. Sermet YILDIRMIŞ' a; manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarını gerçekleştiren ve yorumlayan Radyoloji Anabilim Dalı' ndan Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet SARI' ya; araştırmayı maddi olarak destekleyen LİBA Laboratuvarları A.Ş.' ne ve Trabzon temsilcisi Sayın İsmail Hakkı ERSOY' a, KTÜ Araştırma Fonu' ilgililerine, adını saymadığım diğer emeği geçenlere ve sabrından dolayı eşime özellikle teşekkür etmek istiyorum.

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Şizofrenide pozitif-negatif tip ayrımı	7
Tablo 2: Sitokinler	15
Tablo 3: Organizmada mevcut antikor tipleri	16
Tablo 4: Olguların bazı demografik özellikleri	27
Tablo 5: Olguların bazı klinik özellikleri	28
Tablo 6: Pozitif akut faz proteinlerinin tedavi öncesi tanı gruplarına göre dağılımı	28
Tablo 7: Negatif akut faz proteinlerinin tedavi öncesi tanı gruplarına göre dağılımı	29
Tablo 8: Akut faz proteinlerinin tedavi öncesi belirti gruplarına göre düzeyleri	30
Tablo 9: Akut faz proteinlerinin epizod tipine göre dağılımı	30
Tablo 10: Akut faz proteinlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası belirtilere göre dağılımı	31
Tablo 11: Akut faz protein düzeylerinin tedaviyle değişimi	32
Tablo 12: Akut faz protein düzeylerinin tedavide kullanılan ilaçlarla olan değişimi	33
Tablo 13: Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavi öncesi durumu	33
Tablo 14: Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavi öncesi belirti gruplarına göre dağılımı	34
Tablo 15: Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavi öncesi epizod tipine göre düzeyleri	34
Tablo 16: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin belirti gruplarına göre dağılımı	35
Tablo 17: Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavi sonrası durumu	36
Tablo 18: Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavide kullanılan ilaçlara göre değişimi	37
Tablo 19: sIL-2R'lerinin tedavi öncesi yaş gruplarına göre düzeyleri	37
Tablo 20: sIL-2R'lerinin tedavi öncesi belirti gruplarına ve epizod tipine göre düzeyleri	38
Tablo 21: sIL-2R'lerinin belirtilere göre tedaviyle değişimi	38
Tablo 22: Hasta gruplarında sIL-2R düzeylerinin tedaviyle değişimi	39
Tablo 23: sIL-2R' ü düzeylerinin tedavide kullanılan ilaçlarla değişimi	39
Tablo 24: Hasta grubunun manyetik rezonans görüntüleme sonuçları	40
Tablo 25: Korelasyon tablosu	41
Korelasyon tablosu (devam)	42
Korelasyon tablosu (devam)	43

1. GİRİŞ VE AMAC

Şizofreni ve benzeri psikozlar, günümüz psikiyatrisinde de en fazla ilgi çeken hastalıkların başında gelmektedirler. Yaklaşık bir asırdan beri bilimsel olarak incelenen bu gruptaki hastalıklar hakkında açığa kavuşturulması gereken birçok nokta vardır.

Başlangıçta tanımlama ve sınıflandırma üzerine yoğunlaşan çabalar, yirminci yüzyıl ortalarında etyolojiye yönelmiştir. Şizofreni ve benzeri psikozların etyolojisine yönelik çalışmaların önemli bir kısmı biyolojik etkenleri açıklamayı amaçlamaktadır. Bu çalışmaların sonucu olarak çok sayıda biyolojik kuram ileri sürülmüştür.

Öte yandan şizofreni ve benzeri psikozların, özellikle etyolojisine yönelik biyolojik kuramlar birçok sistem ile ilintilendirilmiştir. Psikofizyolojik, nöroimmünolojik, nöroendokrinolojik, nörokimyasal, nörofarmakolojik ve nöroanatomik açılardan etyoloji açıklanmaya çalışılmıştır. Fakat bu yaklaşımların hiçbiri bu gruptaki hastalıkların oluş nedenlerini tam olarak açıklayamamakta ve bir kısmı da birbirleriyle çelişmektedir. Üstelik etyolojik etkenlerin gerçekten neden mi, yoksa hastalığın bir sonucu mu olduğu konusundaki tartışmalar günümüzde de sürüp gitmektedir (1).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, şizofreni ve benzeri psikozların oluş nedenleri yanında, hastalığın seyrini en iyi şekilde gösterebilecek belirleyiciler üzerine yoğunlaşmıştır (2). Bu araştırmaların sonucunda, başta şizofreni olmak üzere tüm psikozların patofizyolojisinde immün-enflamatuvar süreçlerin de rol oynadığına dair bilgiler elde edilmiştir. Özellikle hücrel bağışıklığın T- lenfositik ve monositik kollarının aktivasyonunu gösteren çalışmalar oldukça dikkat çekicidir. Hücrel bağışıklık üzerine klasik antipsikotiklerin yaptığı baskılayıcı (suppressive) etkilerin gösterilmesi de bu konudaki bilgileri desteklemiştir (3, 4).

Hücrel bağışıklığın T- lenfositik kolunun aktivasyonunun en önemli göstergesi, plazmada solubl interlökin- 2 reseptörleri (sIL-2R) düzeylerinin artışı, monositik kolunun aktivasyonunun en önemli göstergesi de akut faz cevabıdır. Akut faz cevabı dar anlamda haptogloblin, alfa-1-antitripsin, alfa-1-asitglikoprotein, seruloplazmin, C-reaktifprotein

(CRP), kompleman 3. ve 4. faktörleri ve immüoglobulinler gibi pozitif akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinin artışıyla karakterizedir (5).

Bu çalışmadaki amacımız, şizofreni ve benzeri psikozlarda immün (bağışıklık) sistemin durumunu, bağışıklık sisteminin önemli göstergeleri olan akut faz proteinleri (AFP) ve sIL-2R⁺ leri vasıtasıyla incelemek, sonuçları ruhsal olarak sağlıklı bireylerle karşılaştırmak ve elde edilen bulguların hastalığın seyri, klinik belirtileri ve tedavisiyle olan ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Şizofreni ve benzeri psikozların tarihçesi çok eskilere dayanır. Eski Yunan hekimlerinin yazılarında Şizofrenik türde ruh hastalarının tanımlandığı bildirilmektedir. Orta çağ Avrupa'sında ruhlarına şeytan girdi tanısı ile çeşitli işkencelere maruz bırakılan ve yakılan ruh hastaları da muhtemelen şizofreni ve benzeri psikozları olan hastalardı. Bu hastalıkların tıbbi bir durum olduğu ve hastaların tedavi edilmesi gerektiği ise ancak 18. yüzyıl başlarında anlaşılmıştır (6).

Emil Kraepelin, 1896 yılında erken başlayan ve süregelen yıkımla giden bu tip hastalıkları "Dementia Preacox" olarak adlandırmıştır. 1911'de Eugen Bleuler bu kavramı yeniden ele alarak hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmamanın (Schisme) önemli olduğunu vurgulamış, erken başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının gerekli olmadığını belirtmiştir. Hastalığa da "akıl bölünmesi" anlamına gelen "Schizophrenia" adını vermiştir (7).

Hem Kraepelin hem de Bleuler, Şizofreninin fizik ve psişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığını düşünmekteydiler. Buna karşın Psikobiyoloji okulunun kurucusu olan Adolf Meyer, Şizofreni ve diğer mental bozuklukların çeşitli yaşam streslerine karşı birer tepki olduğunu ileri sürmüştür. Sendroma da bu yüzden "Şizofrenik reaksiyon" adını vermiştir.

Daha sonraları İnterpersonal (kişilerarası) Psikanalitik Okul'dan Harry Sullivan toplumsal izolasyonun Şizofreninin hem bir nedeni ve hem de bir sonucu olduğunu, Gabriel Langfeldt ise bozukluğun Gerçek Şizofreni ve Şizofreniform Psikoz olarak ikiye ayrılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Şizofreni tarihinde önemli bir isim de Kurt Schneider'dir. Schneider, Şizofrenide birinci derece (first rank) semptomlar olarak adlandırdığı birtakım semptomları tanımlamış ve sadece Şizofreniye özgü olmayan bu belirtilerin şizofreni tanısındaki değerine işaret etmiştir (6, 8).

—
/

Psikozlar üzerine çalışmaları olan başka bir bilim adamı da Freud' dur. Özellikle paranoid semptomlar üzerine çalışan Freud, psikozları birincil özseverlik (primer narsizm) dönemine gerileme (regresyon) sonucu ortaya çıkan klinik bir tablo olarak ele almıştır (9).

Bilim adamları bir yandan psikozların tanımı ve klinik özellikleriyle ilgilenirken bir yandan da etyolojiyle ilgili araştırmalara yönelmişlerdir. Bu araştırmalar Bleuler' e dek uzanır. İlk zamanlarda daha çok psikososyal etkenlerle ilgilenildiği görülürken, özellikle II. Dünya Savaşı' nı takiben biyolojik araştırmalara ağırlık verilmiştir. Bütün bu araştırmaların sonucunda psikozlar için genetik, nöroimmünovirolojik, nöropatolojik ve biyokimyasal varsayımlar ileri sürülmüştür. Biyokimyasal varsayımlardan özellikle dopaminle ilgili olan başta olmak üzere noradrenalin ve serotoninle ilgili olanlar üzerinde en çok durulanlardır.

Son on yılda beyin görüntüleme teknikleri ve radyoimmünassey gibi son derece hassas laboratuar yöntemlerinin gelişmesi sonucu şizofreni ve benzer psikozlarla ilgili biyolojik çalışmalar doruğa ulaşmıştır. Tüm bu çalışmalar sonucu şizofreni ve benzeri psikozlar, artık bir "beyin hastalığı" (brain disease) olarak düşünülmektedirler (7, 9, 10).

2.2. Tanım ve klinik özellikler

Yaklaşık bir asırdan beri tanımlamaları yapılmaya çalışılan ve genel olarak psikoz başlığı altında toplanan şizofreni ve benzeri psikozların ICD 10 ve DSM IV gibi sınıflandırma ve tanı sistemleriyle tanımlamaları yapılmıştır.

Ağırlıklı olarak şizofreninin bulunduğu bu gruptaki hastalıklar, genellikle genç yaşta başlayan, insanın kişilerarası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasında yaşadığı, düşünüş, duyuş ve davranışlarda önemli bozuklukların ortaya çıktığı hastalıklardır (6, 7, 11, 12).

Genel olarak bakıldığında bu bölüm DSM IV' de "Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar" başlığı altında yer alır (13). Bu başlık altındaki hastalıklar ise şunlardır:

1- Şizofreni ve alt tipleri

295.30 Paranoid tip

295.10 Dezorganize tip

295.20 Katotonik tip

295.90 Farklılaşmamış (diferansiye olmamış) tip

295.60 Rezidüel tip

- 2- 295.40 Şizofreniform bozukluk
- 3- 295.70 Şizoaffektif bozukluk
- 4- 297.1 Sanrısız bozukluk
- 5- 298.8 Kısa psikotik bozukluk
- 6- 297.3 Paylaşılmış psikotik bozukluk (Folie a Deux)
- 7- 293...e bağlı psikotik bozukluk (genel tıbbi durumu belirtiniz)
- 8- 298.9 Başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk

DSM IV Şizofreni tanı kriterleri

A- Karakteristik semptomlar: Bir aylık dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması

I- Hezeyanlar

II- Hallüsinasyonlar

III- Dezorganize (karmakarışık) konuşma

IV- İleri derecede dezorganize ya da katotonik davranış

V- Negatif semptomlar

B- Toplumsal/ mesleki işlev bozukluğu: İş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır.

C- Süre: Bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur.

D- Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması gerekir.

E- Madde kullanımının/ genel tıbbi durumun dışlanması gerekir.

F- Bir yaygın gelişimsel bozuklukla olan ilişkisinin belirlenmesi gerekir.

DSM IV şizofreni alt tiplerini de tanımlamıştır.

Paranoid tip' de aşağıdaki ölçütler karşılanır:

A- Bir ya da birden fazla hezeyan ya da sıklıkla işitme hallüsinasyonlarının olması

B- Dezorganize konuşma ve davranış, katotonik davranış, donuk ya da uygunsuz affektten hiçbirinin olmaması.

Dezorganize tip' de aşağıdaki ölçütler karşılanır:

A- Aşağıdakilerden hepsi belirgindir:

I- Dezorganize konuşma

II- Dezorganize davranış

III- Donuk ya da uygunsuz affekt

B- Katatonik tip için tanı ölçütleri karşılanmaz

Katatonik tip' de aşağıdakilerden en az ikisinin klinik görünümüne hakim olduğu görülür

I- Katelepsi ya da stüpor ile belirlendiği üzere motor hareketsizlik

II- Aşırı motor aktivite

III- Aşırı negativizm ya da mutizm

IV- Postür alma , basmakalıp hareketler, belirgin mannerizm ya da grimas olması

V- Ekolali ya da ekopraksi.

Farklaşmamış tip'de A tanı ölçütlerinin karşılandığı ancak bu tanı ölçütlerinin paranoid, dezorganize ya da katatonik tipin tanı ölçütlerini karşılamadığı görülür.

Rezidüel tip' de aşağıdaki ölçütler karşılanır:

A- Belirgin hezeyanlar, hallüsinasyonlar, dezorganize konuşma ya da davranış ya da katatonik davranışın olmaması

B- Negatif semptomların ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun hafif biçiminin varlığı.

DSM IV' e göre şizofreniform bozukluk, şizofreninin A, D ve E tanı ölçütlerinin karşılandığı ve bir epizodu en az bir ay, en çok da altı aydan kısa süren hastalıktır.

Şizoaffektif bozukluk ise aralıksız süregiden bir hastalık dönemi boyunca şizofreni için A tanı ölçütlerini karşılayan semptomlarla eşzamanlı olarak ya bir major depressif epizod ya da bir manik epizod ya da bir mikst epizod semptomlarının olmasıdır. Bu nedenle DSM IV hastalığın manik ya da mikst epizodlarını içeren bipolar ve major depressif epizodlarını içeren depressif tiplerini belirlemiştir.

Sanrısız bozukluk en az bir ay süren, bizar olmayan hezeyanların olduğu ve işlevselliğin genellikle bozulmadığı bir hastalıktır. Önde gelen sanrısız içeriğe göre erotomanik, grandiyöz, kıskançlık, persekütör, somatik, mikst ve belirlenememiş tipleri ayırdedilir.

Kısa psikotik bozukluk, şizofreninin negatif semptomlar hariç A tanı ölçütlerini karşılayan ve bir epizodunun süresi en az bir gün, en fazla ise bir aydan kısa sürdüğü bir hastalıktır. DSM IV'' de belirgin stres etkenleri olan (kısa reaktif psikoz), belirgin stres etkenleri olmayan ve postpartum başlangıçlı olarak ayrılır.

Paylaşımış psikotik bozukluk, o sırada yerleşik hezeyanı olan başka bir kişi ya da kişilerle yakın ilişki çerçevesinde içeriği benzer olan hezeyanların ortaya çıkmasıdır.

Başka türlü adlandırılmayan psikotik bozukluk ise, özgül tanı koymak için belirtilerin yetersiz ya da çelişkili olduğu durumlarda kullanılan bir tanıdır.

2.2.1. Şizofrenide pozitif/ negatif semptomlar

Şizofrenide pozitif ve negatif semptomlar, son 15 yıl içerisinde üzerinde en çok konuşulan konulardan biri olmuştur. Çünkü şizofreni bu şekilde biyolojik karşılığı bulunan alt gruplara ayrılabilir (1, 9, 14).

İlk kez Bleuler tarafından öne sürülen pozitif/ negatif şizofreni kavramı, Crow (1980)' un "şizofrenide iki sendrom" u tanımlamasıyla psikiyatri literatürüne yerleşmiştir (14, 15). Crow, biri daha çok hezeyan, hallüsinasyon vb. pozitif belirtilerle seyreden tip I, diğeri konuşma yoksulluğu, affektif düzleşme vb. negatif belirtilerle seyreden ve organik sendrom şeklinde açıklanabilen tip II şizofreniden bahsetmiştir.

Crow 1980' de bu iki klinik alt tip için belirttiği farklılıkları 1985 ve 1987' de yeniden değerlendirerek yayınlamıştır. 1987' deki en son durum Tablo 1' de görülmektedir (16, 17).

Tablo 1: Şizofrenide pozitif- negatif tip ayrımı

	Tip I	TipII
Belirtiler	Pozitif (hezeyan, hallüsinasyon vb)	Negatif (aloji, affektif düzleşme)
Nöroleptiklere cevap	iyi	kötü
Entellektüel bozulma	yok	var
Diskinezi	yok	var
Altta yatan patoloji	D2 reseptörlerinde artma	Temporal lopta hücre kaybı
Olası nöroendokrin karşılık	Azalmış gonadotropin cevabı	Apomorfine körleşmiş GH cevabı

Crow 'un 1980' deki yaklaşımından yola çıkan Andreasen, pozitif negatif ayırımına birde mikst tipi eklemiş ve takibinde bütün alt tipler için ölçütler dizgesi önermiştir (14). Andreasen, 1983' de "negatif belirtileri değerlendirme ölçeği= SANS" ni ve 1984' de de "pozitif belirtileri değerlendirme ölçeği= SAPS" ni geliştirmiştir (18, 19).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarla pozitif belirtilerin herhangi bir yapısal beyin bozukluğu ile ilgili olmadığı görülürken, negatif belirtilerin artmış beyin- ventrikül oranı ve temporal lopta hücre kaybıyla birlikte olduğu belirlenmiştir (9, 15, 20).

2.3. Epidemiyoloji

Şüphesiz ki başta şizofreni olmak üzere tüm şizofreni ve benzeri psikozlar, her toplumda sık olarak görülebilen ruhsal hastalıklardandır. Fakat gerçek sıklık ve yaygınlıkları ile ilgili veriler oldukça farklıdır (6, 12, 21).

1931 ve 1983 yılları arasında tüm dünyada şizofreninin prevalansı üzerine yapılan elliden fazla çalışma gözden geçirildiğinde hastalığın nokta prevalansının 1000 kişide 0,6- 7,1 olduğu görülmüştür (21, 22). Şizofreni insidansının ise genellikle, yılda 1000 vakada 0,1- 0,5 arasında olduğu bildirilmektedir (9, 12). Kadın ve erkek arasında sıklık bakımından önemli fark yoktur. Hastalık genellikle genç erişkinlik döneminde başlar ve olguların çoğu 15- 40 yaşları arasındadır.

Şizofreniform bozukluk, şizofreninin yaklaşık yarısı kadar sıklıkta görülen bir hastalıktır. Toplum çalışmalarında yaşam boyu prevalansı % 0,2, bir yıllık prevalansı % 0,1 olarak tespit edilmiştir. Şizoaffektif bozuklukta yaşam boyu prevalans % 0,5- 0,8 ve sanrısız bozuklukta % 0,05- 0,1 iken, kısa psikotik bozukluk, paylaşılmış psikotik bozukluk ve başka türlü adlandırılmayan psikotik bozuklukta belli değildir (23).

2.4. Etyoloji

Şizofreni ve benzeri psikozların etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yüzyılın ortalarına kadar daha çok psikososyal açıdan ele alınan bu hastalıklar, tıpdaki gelişmelere bağlı olarak biyolojik açıdan araştırılmaya başlanmıştır. Bu araştırmalarda edilen sonuçların gerçekten oluş nedeni mi, yoksa hastalığın gidişi esnasında ortaya çıkan durumlar mı olup olmadığı yönündeki sorulara henüz net cevaplar verilememiştir.

Günümüzde en geçerli yaklaşım, bu hastalıkların niteliklerinden dolayı hem psikososyal hem de biyolojik görüşlerin bir arada ele alınması şeklindedir. Ancak son yıllarda gelişen tıbbi imkanlar neticesi, başta şizofreni olmak üzere diğer psikozların da organik etkenler sonucu oluştuğunu ileri sürenlerin görüşleri ağır basmaya başlamıştır (9, 10, 24).

2.4.1. Şizofreni ve benzeri psikozların psikososyal etyolojisi

İlkel çağlarda doğaüstü güçlerin eseri olduğuna inanılan bu grup hastalıklar, 20. Yüzyıldan itibaren düşünceler, istekler ve öğrenilmiş alışkanlıkların bir etkileşimi şeklinde kavramlaştırılmaya başlandı. Sonuçta ortaya çeşitli psikodinamik kuramlar çıktı. Bunlar içinde en önemlisi "psikoanalitik kuram" dır.

Psikoanalitik açıdan şizofrenideki başlıca bozukluğun bir "ego organizasyonu" bozukluğu olduğu ileri sürülmüştür. Ego organizasyonunun bozulması, gerçekliğin yorumunu, cinsellik, agresyon gibi içsel dürtülerin denetim altında tutulmasını etkiler; düşünce içeriğini düşlerdeki gibi ilkel ve sembolik bir duruma dönüştürür (6, 8, 12, 25).

Freud'a göre, şizofren hastaların içsel dürtüleri dış dünyanın gerçekleriyle uyuşamaz. Bunun sonucu olarak hasta, dış dünyadan uzaklaşarak dış gerçekliğin olmadığı daha ilkel psikoseksüel gelişim dönemlerine (birincil narsizm) geriler (regresyon).

Şizofreni dışında kalan psikozlar içinde yukarıda bahsedilen kuram geçerlidir. Bu hastalıklar içerisinde özellikle sanrısız bozukluğun psikodinamiği önemlidir. Psikoanalitik kurama göre bu hastalar aşırı duyarlı (hipersensitif) dirler ve karşıt tepki (reaksiyon-formasyon), yansıtma (projeksiyon) ve inkar (denial) gibi savunma mekanizmalarını kullanırlar.

2. 4. 2. Şizofreni ve benzeri psikozların organik etyolojisi

2. 4. 2. 1. Genetik

Özellikle moleküler genetiğin gelişmesiyle beraber şizofreni ve benzeri psikozların etyolojisinde genetiğin rolünün kesin olduğu anlaşılmıştır. Aile araştırmalarına göre, şizofrenisi olan bireylerin 1. derecede biyolojik akrabalarında şizofreni gelişme olasılığı topluma oranla yaklaşık on kat daha fazladır (26). İkiz araştırmalarının sonucuna göre tek yumurta ikizlerinde şizofreni konkordansı % 64, çift yumurta ikizlerinde ise % 12' dir. Evlat edinme çalışmaları da şizofrenide genetik etyolojiyi destekleyici mahiyettedir (27).

Şizofrenide genetik geçiş olmasına rağmen bu geçişin şekli henüz tam olarak belirlenememiştir. Tek gen geçişi (monogenik), çoklu gen geçişi (poligenik) ve genetik

heterojenite (multiple mod) ile ilgili çok sayıda görüş ileri sürülmüştür. Bunlardan en çok kabul görenleri genetik heterojenite ile ilgili olanlardır. Çünkü bu şekildeki görüşlerle şizofreninin alt tipleri ve farklı klinik formlarını daha iyi izah edebilen özgün tek gen veya gen kombinasyonları belirlenebilir (9, 27). Yapılan çalışmalarda beşinci, onbirinci ve onsekizinci kromozomların uzun kolları; ondokuzuncu kromozomun kısa kolu ve X kromozomu üzerindeki belirteçlerle şizofreni arasında ilgi olduğu tespit edilmiştir (8, 9).

2. 4. 2. 2. Temel biyokimyasal hipotezler

Dopamin hipotezi: Bu hipotez, bugüne kadar biyolojik alanda şizofreni ve benzeri psikozlarla ilgili olarak ortaya atılmış, en tutarlı hipotezdir. Hipotez temel olarak psikozlarda dopaminerjik hiperaktivasyon bulunduğunu, bunun ortadan kaldırılması için de dopaminin etkili olduğu postsinaptik dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi gerektiğini öngörür (7, 9, 28, 29).

Araştırmacılara göre dopaminerjik nöron boşalımı ya da postsinaptik dopamin reseptör homeostazisini sürdüren denetimin bozulması semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Dopaminerjik nöron boşalımı, dopaminin ana yıkım ürünü olan homovalinik asidin (HVA) yerel artışıyla saptanabilir (2, 28, 30). Bu metaboliti hem beyin omurilik sıvısı (BOS), hem plazma, hem de idrarda araştıran birçok çalışma mevcuttur.

Serotonin hipotezi: Serotoninin şizofrenideki etkisi, bir hallüsinojenik ajan olan LSD' nin periferik 5- hidroksi- triptamin (5HT) antagonisti olmasının anlaşılmasıyla dikkat çekmeye başlamıştır.

Özellikle kortikal atrofi ve ventrikül genişlemesiyle seyreden şizofrenlerin BOS' larında düşük 5- hidroksiindolasetik asit (5HIAA) seviyelerini tespit eden çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bunlar Tip II şizofreninin belirteci olarak değerlendirilmiştir (31, 32, 33).

Noradrenalin hipotezi: Dopaminerjik ve noradrenerjik aktivite arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, noradrenerjik aktivitenin temelden ziyade, diğer nörotransmitter sistem defektlerini yansıttığı düşünülmektedir. Şizofrenide noradrenerjik aktivite ya aşırı aktif ya da yetersiz olarak düşünülmektedir (34).

Aminoasitler: Beyinde inhibitör bir aminoasit olan GABA, dopaminin etkinliğinin tersi bir etki gösterir. Buradan yola çıkılarak şizofrenlerdeki dopamin aşırılığının GABA eksikliğiyle ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Yeni hastalananlarda BOS GABA düzeyleri

düşük. hastalık süresince ise yüksek bulunmuştur (35). Ayrıca eksitatör bir aminoasit olan glutamatin da şizofreni etyolojisinde rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır (8).

Nöropeptidler: Nöropeptidlerdeki disfonksiyonun beyin birçok işlevini etkileyebildiği ve şizofreni gibi bazı davranışsal bozukluklara yol açabileceği artık bilinmektedir. Nitekim şizofreni ile endojen opiat sistem, kolesistokinin ve P maddesi arasında yakın ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (36).

Prostaglandinler: Şizofreni ile prostaglandinler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda PGE1 düzeyleri artmış, bazı çalışmalarda aynı bulunmuş, bazılarında ise BOS' da PGE2' ye rastlanamamıştır (9).

Enzimler: Şizofreni ile ilgisi olduğu düşünülen birçok enzim vardır. Bu enzimlerden en önemlileri: monoaminoksidaz (MAO), katekol-O-metiltransferaz (COMT), kreatin fosfokinaz (CPK), dopamin beta hidroksilaz (DBH) ve tiroksin hidroksilaz (TH) dir (1, 9). Bu enzimlerle ilgili yapılan çalışmalar henüz yetersizdir ve birçoğu da birbiriyle çelişkilidir.

CPK seviyelerinin özellikle akut şizofrenlerin, periyodik katotonililerin ve depressif psikozluların plazmalarında arttığı tespit edilmiştir (38).

Diğer biyokimyasal maddeler: B12 ve folik asit verildiğinde şizofrenik semptomların azaldığını, serbest radikallerin dopaminerjik sistemde hiperaktivasyon yaptığını bildiren çalışmalar da vardır (38).

2. 4. 2. 3. Psikofizyolojik çalışmalar

Göz hareketlerinde disfonksiyon: Şizofreni için umut verici biyolojik belirleyicilerden biri yavaş takipteki göz hareketlerinin disfonksiyonudur. Bu patoloji şizofrenlerde % 50-85 arasında görülür. Oysa oran nonşizofrenik psikotik hastalarda % 22, sağlıklı kontrollerde % 8 civarındadır (2, 39).

Uyarılmış potansiyel (ERP) bulguları: Konuyla ilgili yapılmış birçok çalışmanın sonuçlarına göre, şizofrenlerin % 80-90'ında P50 supresyonunda ve işitsel P300 amplitüdünde azalma olduğu belirlenmiştir (40).

Elektroensefalografi (EEG) bulguları: Şizofrenik hastalarda yapılan EEG çalışmaları sonucu hemen hemen her tür EEG bozukluğu bildirilmektedir. En sık rastlanan iki bulgu, frontal bölgede daha belirgin olmak üzere yaygın zemin yavaşlaması ve temporoparyetal bölgede daha belirgin olmak üzere beta veya hiperbeta frekansı artışıdır (41).

Kalıcı EEG bozukluğunun tedaviye kötü cevabı gösterdiği, aile öyküsü olmayanlarda daha fazla bozukluk görüldüğü ve kronik seyreden, beyin ventrikül oranı değişmiş olgularda bozukluğun fazla olduğundan söz edilmektedir (1, 41).

2. 4. 2. 4. Nöroendokrinolojik çalışmalar

Growth hormon (büyüme hormonu): GH ile ilgili çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir. Bazal GH seviyesini ölçen çalışmaların bazılarında sonuç düşük, bazılarında yüksek, bazılarında ise normal bulunmuştur (9).

Özellikle apomorfın verilerek yapılan provakasyon testlerinde, akut olguların daha yüksek GH cevabı, kronik olguların ise künt GH cevabı verdiği görülmüştür. Adölesan çağı şizofrenlerinde Tirotropin Releasing Hormon (TRH)' a GH cevabının arttığı bildirilmektedir (1, 9).

Prolaktin (PRL): PRL, salınımı dopaminerjik sistemin baskısı altında olan bir hormondur. Bu nedenle PRL merkezi sinir sistemi (MSS)'ndeki dopamin etkinliğini gösterebilir. Ancak çalışmaların çoğunda negatif sonuçlar elde edilmiştir. Buna karşın uyku öncesi ve sonrası PRL sekresyonundaki artışın şizofrenide biyolojik bir belirleyici olabileceğini ileri süren görüşler vardır (42).

Lüteinizan hormon (LH) ve Follikül stimüle edici hormon (FSH): Şizofrenide bazal LH ve FSH oranı azalmıştır. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Gonodotropin Releasing Hormon (GnRH)' a LH cevabı azalmıştır (2).

Tiroid stimüle edici hormon (TSH): Şizofrenlerle sağlıklı kontrolleri karşılaştıran çalışmaların çoğunda TRH' a TSH cevabında farklılık görülemediği (43).

2. 4. 2. 5. Psikonöroimmünolojik çalışmalar

Son yıllardaki araştırmalar, MSS' nin immün (bağışıklık) cevabın niteliğinde önemli rolü olduğunu, immün hücrelerin de ürettikleri solubl faktörlerle (sitokinler) beyin işlevlerini etkileyebildiğini göstermiştir (3, 44).

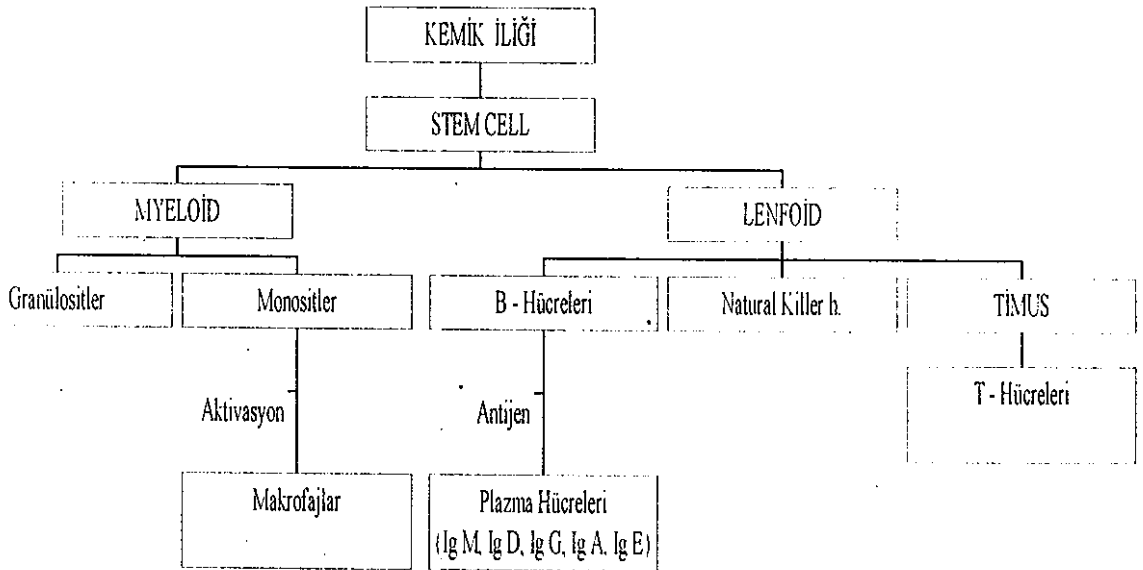
Özellikle son on yıl içerisinde yapılan araştırmalarla, psikiyatrik hastalıkları olanların immün sistemlerinde değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Şizofrenili hastalarda immün aktivasyonun göstergesi olan hücrel immünite, sitokin üretimi ve sitokin seviyesi, solubl sitokin reseptörleri ve akut faz proteinlerinde birçok değişiklik tespit edilmiştir. Şizofrenideki immün parametreler ve hastalığın klinik özellikleri arasındaki ilişki, şizofrenik

hastaların en az üçte birinde bozukluğun patogeneğinde immün aktivasyonun rol oynadığını düşündürmektedir (3, 38, 44).

Çalışmamız immün sistemle ilgili olduğu için öncelikle immün sistem hakkında bilgi verilecek, sonra da özellikle şizofrenili hastalarda saptanmış immün değişiklikler ve ileri sürülen hipotezler gözden geçirilecektir.

İMMÜN SİSTEM (BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ)

İmmün sistem, vücudu virüs, bakteri, mantar ve parazit gibi yabancı patojenlerin istilasından ve neoplastik nitelik kazanmış hücrelerin zararlarından korumakla görevlidir. Bu iş için vücutta özelleşmiş hücreler, bu hücrelerden salınan immünoğlobulinler, sitokinler ve kompleman sistemi kullanılır. Sistemi oluşturan bütün hücreler kemik iliği kökenlidir. Kemik iliğinde bulunan ve stem cell denilen ana hücreler iki yolla değişime uğrayarak özelleşmiş hücreleri oluştururlar. Ortaya çıkan hücreler aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Bağışıklık sistemini oluşturan hücrelerin gelişimi

Bunlardan T- hücreleri hücre sel immünü te yi, B- hücreleri ve plazma hücrelerinden köken alan antikorlar hü moral immünite yi oluştururlar. İmmün sistem, doğ al immünite ve kazanılmış immünite olarak ikiye ayrılır. Doğ al immünitede özellikle makrofaj ve nötrofillerin oluşturdu ğ u fagositler ve Natural Killer hücreler rol oynar. Kompleman sistemi ve makrofaj kökenli sitokinler (α ve β - interferonlar, tümör nekrotizan faktör) de bu tip immüniteye dahildirler. Kazanılmış ya da öz ğ ü l immünitede ise lenfositler ana hücrelerdir. Antikorlar ve lenfosit kökenli sitokinler (δ -interferon) de bu tip immüniteye dahildirler.

Makrofaj gibi fagositik hücreler hücre dış ı patojenleri tahrip eder. Natural Killer (NK) hücreler ise virusla enfekte olmuş hücreleri ve neoplastik nitelik kazanmış hücreleri tahrip eder.

Kompleman sistemi, hücre lizisi, opsonizasyon, enflamasyonun aktivasyonu (kemotaksis) ve enflamasyonun kimyasal mediyatörlerinin salınımında rol oynar.

Özelleşmiş immüniteyi oluşturan lenfositler ise üç evre geçirerek etkili olurlar. Uyarılma (indüksiyon) evresinde hem T, hem de B- hücreleri yabancı patojenle uyarılırlar. Aktivasyon evresinde T-helper ve makrofajlardan "interlökin=IL" adı verilen sitokinler salınır. İnterlökinlerin çeşitleri ve görevleri Tablo 2` de gösterilmiştir. Son evre olan efektör evrede B- hücrelerinden antikorlar salınırken, T- hücreleri sitolitik-T hücreleri haline geçer. Bu şekilde patojen elimine edilmeye çalışılır. B- hücrelerinden salınan antikorlar Tablo 3` de gösterilmiştir.

İmmün sistem, MSS den köken alan veya orada düzenlenen birçok molekül tarafından etkilenebilir. Bunların arasında dopamin, serotonin, asetilkolin ve histamin gibi nörotransmitterler, büyüme hormonu, prolaktin, tiroid hormonları, endorfin ve enkefalinler, P-maddesi ve vasopressin gibi nöropeptidler ve östrojen, progesteron ve androjen gibi steroid hormonlar vardır. Bu maddeler immün sistem hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlerle etkileşerek, ikincil mesajcı sistemler vasıtasıyla lenfosit cevabını etkilerler.

Tablo 2: Sitokinler

SİTOKİN	KAYNAĞI	HEDEFİ	BİRİNCİL ETKİSİ
Doğal immünite medyatörleri:			
Tip 1 İnterferon (IFN) (α -IFN, β -IFN)	Monositler, Makrofajlar	Hepsi	Antiviral, antiproliferatif
Tümör Nekrotizan Faktör	Monositler, Makrofajlar, T-hücreleri	NK hücreler T ve B-hücreleri Hipotalamus Karaciğer	Aktivasyon Kostimülatör Ateş Akut faz reaktantları
İnterlökin-1 (IL-1)	Monositler, Makrofajlar	T ve B-hücreleri Hipotalamus	Kostimülatör Ateş
İnterlökin-6 (IL-6)	Monositler, Makrofajlar, T-hücreleri	T ve B-hücreleri Olgun B-hücreleri	Kostimülatör Büyüme
Lenfositik aktivasyon medyatörleri:			
İnterlökin-2 (IL-2)	T-hücreleri	T-hücreleri B-hücreleri NK hücreler	Büyüme, sitokin üretimi Büyüme, sitokin üretimi Büyüme, aktivasyon
İnterlökin-4 (IL-4)	CD4 T-hücreleri	T ve B-hücreleri	Büyüme, aktivasyon
Efektör hücre aktivasyon medyatörleri:			
İnterlökin-5 (IL-5)	T-hücreleri	Monosit, NK hüç.	Aktivasyon
İnterferon gamma (δ -FN)	T-hücreleri	Eosinofil, B-hüç.	Büyüme, aktivasyon
İmmün hücre büyüme ve farklılaşma medyatörleri:			
İnterlökin-3 (IL-3)	T-hücreleri		Büyüme ve farklılaşma
İnterlökin-7 (IL-7)	T-hücreleri		Büyüme ve farklılaşma

Tablo 3: Organizmada mevcut antikor tipleri

Özellik	Ig M	Ig D	Ig G	Ig A	Ig E
Serum seviyesi	0.5-2 mg/ ml	0.2-0.4 mg/ml	8-16 mg	1-4 mg	10-400 µg/ml
Kompleman aktivasyonu	++++	-	++	-	-
Plasenta geçişi	-	-	+	-	-
Makrofaj, nötrofil ve N.Killer hücrelerine bağlanma	-	-	+	-	-
Mast hücreleri ve bazofillere bağlanma	-	-	-	±	+
Birincil rolü	Birincil immün cevap	?	İkincil immün cevap	Mukozal immünite	Allerjik cevap

Şizofrenide viral hipotez

Şizofreni ile viral hastalıklar arasında ilişki olabileceği çok uzun bir süredir üzerinde oldukça fazla durulan konulardan biridir. Özellikle viral pandemilerden sonra psikoz benzeri tabloların artışı bu görüşü destekleyenlerin sayısını arttırmıştır (3, 28, 38, 45).

Bir kısım araştırmacılar, şizofren hastaların daha çok kış sonu ve bahar başında doğduğunu ve bu mevsimlere ait bazı viral enfeksiyonların doğum öncesi beyin gelişimini etkileyerek ilerde şizofreniye yatkınlık oluşturabileceğini öne sürmüştür (46).

Günümüze dek bu konuda oldukça fazla araştırma yapılmış ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda AIDS ile beraber psikoz benzeri psikiyatrik tabloların görülmesi bu konudaki tartışmaları canlandırmıştır. Çalışmalar özellikle genlerle taşınabilen Epstein Barr, Sitomegalovirus (CMV), HIV ve Herpes Simpleks gibi ajanlar üzerinde yoğunlaşmıştır (38, 45).

Bu viral ajanlar genlerle sonraki kuşaklara taşınmakta ve aile kuşaklar boyu enfeksiyonlara duyarlı hale gelmektedir. Geçirilen her enfeksiyonla da beyinde dopaminerjik aktivite bozulmaktadır (9, 47).

Konuyla ilgili olarak BOS çalışmaları da yapılmıştır. Bir kısım araştırmacılar BOS' da virüslere karşı artmış antikor titreri saptarken, bir kısımda BOS interferonunda yükselme tespit etmiştir. Ancak bu bilgiler yeterince doğrulanamamıştır (1, 3, 47).

Özetlenecek olursa şizofreni ile viral enfeksiyonlar arasında kesin bir ilişkiyi gösteren verilere henüz sahip değiliz. Ancak viral enfeksiyonlar, genellikle doğum öncesi dönemde beyin harabiyetine yol açarak dopamin aktivasyonu üzerine olumsuz etkide bulunurlar.

Şizofrenide otoimmün hipotez

Şizofrenik hastalardaki bazı semptomların patogeneğinde otoimmün süreçlerin rol oynadığı uzun bir süreden beri araştırılmaktadır (3, 38, 48). Bazı şizofreni tiplerinde hem presinaptik, hem de postsinaptik dopaminerjik reseptörlere karşı otoantikör geliştiği ileri sürülmüştür (49).

Otoimmünite ile ilgili olarak HLA antijen çalışmaları yapılmış, fakat birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda A9, B7, DRW8 antijenleri ile şizofreni alt tipleri arasında bağlantının olduğu bildirilmiştir (47).

Antinükleer antikör (ANA) çalışmaları da son yıllarda dikkat çekmektedir. Bazı çalışmalarda artmış ANA seviyesi tespit edilirken, bazılarında bu artış gösterilememiştir. ANA düzeylerindeki artışı özellikle klorpromazin gibi nöroleptik kullanımına bağlayan araştırmacılar da vardır (48, 50).

Şizofreni ve benzeri psikozlardaki immünolojik değişiklikler

Günümüzde şizofreninin hücrel immünite artışıyla birlikte olan bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Hücrel immünite artışının göstergeleri olarak şu bulgular tespit edilmiştir (3, 5):

- 1- Kanda lökosit, monosit, nötrofil, T-helper ve aktive olmuş T hücreleri artışı
- 2- IL-1, IL-2 ve IL-6 düzeylerinin artışı
- 3- sIL-2R düzeylerinin artışı
- 4- Akut faz protein düzeylerinde değişiklik

Psikozlarda hastalığın akut dönemlerinde lökosit artışının gösterilmesi dikkatleri immünolojik değişikliklere çeken önemli bir bulgu olmuştur. Daha sonraları lenfositlerin histolojik incelemelerinde "atipik lenfositler" denen değişik nitelikte hücrelerin saptanması bu konuyla ilgili bir başka değerli bulgu olmuştur. Bahsedilen bu iki duruma bir çok otoimmün hastalıkta rastlanması dikkat çekicidir (38, 51).

Konu ile ilgili araştırmalar gözden geçirildiğinde şizofrenik hastaların çoğunda CD4+ T lenfositlerinin sayısının fazla olduğu görülür. Bazı araştırmalarda da total T lenfositleri (CD3+) ve CD5+ T lenfositlerinde artış tespit edilmiştir. Bu bulgular henüz kesinlik kazanmasalar da immün aktivasyonu göstermeleri yönünden önemlidirler (3, 52).

Hücrel immünitenin önemli bir göstergesi de interlökinleri içeren sitokinlerdir. Enfeksiyon ve otoimmün hastalıkların akut evrelerinde aktive olan T lenfositleri interlökin

salgılarla. İnterlökinler, savunma sistemlerinde merkezi rol oynarlar. Başta şizofreni olmak üzere tüm psikozlarda üzerinde en çok çalışılmış interlökinler: interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), solubl interlökin-2 reseptörleri (sIL-2R) ve interlökin-6 (IL-6)' dir. Çalışmalarda genellikle IL-2 üretiminin in vivo artmış, in vitro azalmış, IL-1, IL-6 ve sIL-2R' düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur (53-57).

Bütün bu çalışmalar, şizofreninin immün aktive edici sitokin olan IL-2 ve sIL-2R' nin lenfositlerden aşırı salınımı sonucu ortaya çıktığı şeklinde bir varsayımın doğmasına yol açmıştır. Bu varsayım deneysel verilerden çok dolaylı bulgulara dayanır. Bunlar arasında IL-2' nin nörotoksik olması, şizofrenlerde sIL-2R' nin seviyesinin artışı ve romatoid artrit ile şizofreni arasında güçlü negatif ilişkinin bulunması sayılabilir (3, 58). Yapılan bir çok çalışmada dışarıdan IL-2' nin verilmesinin şizofrenlerde hem pozitif, hem de negatif belirtileri artırdığı görülmüştür (5).

sIL-2R' leri, immün sistem aktivasyonunun takibinde kullanılan ve çok iyi bilinen bir markör olup, aktif hale gelmiş T hücreleri tarafından sentezlenen IL-2' nin hedef hücreler üzerinde etki göstermesine aracılık eder. Bu 45 kd' luk protein, T hücre aktivasyonu ve IL-2 salınımıyla korele olarak kana salınır. sIL-2R' leri, periferik kanda olduğu gibi hipokampal formasyon, serebral korteks, neostriatum ve serebellum gibi birçok farklı beyin bölgesinde de tespit edilmiştir (59, 60).

sIL-2R' ü düzeyleri, immün aktivasyonun söz konusu olduğu lupus eritematozus, diabetes mellitus, Graves hastalığı, multipl skleroz, bazı hemopoetik malignansiler, bazı kanser türleri, transplantasyon reddi, enfeksiyon hastalıkları ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda yüksek olarak bulunmuştur (60, 61).

Hümorale immün sistemde önemli rol oynayan immünooglobulinlerin psikozla olan ilişkileri üzerine de birçok araştırma yapılmıştır. Ancak bu araştırmaların sonuçları birbirleriyle çelişkilidir (47).

Şizofrenik hastaların immünolojik işlevlerindeki değişiklikleri açıklamak amacıyla üç varsayım ortaya atılmıştır (62). İmmünooglobulin artışı;

- 1- Viral enfeksiyon ya da virüs benzeri bir maddeye cevap olarak,
- 2- Otoimmün süreç sonucunda,
- 3- Uzun dönemli nöroleptik kullanımı sonucu ortaya çıkabilir.

Konuyla ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde, kimi çalışmalarda şizofreni ve benzeri psikozlarda Ig G, Ig A ve Ig M düzeylerinde artış, kimilerinde ise düşüş tespit edilmiştir (62-68). Bazı hastalarda ise serum/ BOS Ig G oranının azalmış olduğu tespit edilmiştir (69,70).

Hümmoral immün sistemin başka bir elemanı kompleman sistemidir. 20 çeşit proteinden oluşan kompleman sistemi özellikle otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynar (71). Şizofreni ile ilgili yapılan çalışmalarda daha çok total kompleman hemolitik aktivitesi (CH100) ve komplemanın 3. ve 4. proteinleriyle (C3, C4) ilgili bulgular vardır. Bu çalışmaların sonucunda bir kısım kronik şizofren hastada tespit edilen kompleman düzeyi düşüklüğü dışında önemli bir bulgu elde edilmemiştir (72, 73).

Şizofreni ve benzeri psikozlarda Akut Faz Proteinleri

Vücutta enfeksiyöz, mekanik, iskemik veya termal nedenler sonucu oluşan patolojilerde salınımı uyarılan interlökinler, karaciğerden akut faz proteinleri denen bir grup maddenin üretimine neden olurlar. Bunların arasında pozitif akut faz proteinleri olarak adlandırılan haptoglobin (HPT), α -1 asit glikoprotein (AAG), α -1-antitripsin (AAT), C- reaktif protein (CRP) ile negatif akut faz proteinleri olarak adlandırılan albümin, transferrin (TRF), α -2-makroglobulin (AMG) ve immüoglobulinler vardır (74).

Akut faz proteinlerin, plazma protein analizinde sık kullanılan protein elektroforeziyle aşağıdaki bandlarda yer aldıkları görülür (75).

- 1- **Albümin:** Albümin
- 2- **α -1-globülin:** α -1-antitripsin (AAT), α -1 asit glikoprotein (AAG)
- 3- **α -2-globülin:** haptoglobin, α -2-makroglobulin
- 4- **β -1-globülin:** Transferrin, kompleman 4
- 5- **β -2-globülin:** Kompleman 3
- 6- **δ -globülin:** İmmüoglobulinler

Bunlardan **Albümin** insan plazmasında en çok bulunan proteindir (\cong 4,5 g/ dL, total proteinlerin % 60' ı). Karaciğerde sentezlenerek kana verilir ve kan osmotik basıncının % 75-80' inden sorumludur. Başka bir önemli görevi de yağ asidi, kalsiyum, bilirubin ve bazı hormonların transportudur. Albümin düzeyleri karaciğer hastalıklarında, beslenme bozukluklarında, akut enflamasyon ve strese azalabilir (75).

α -1-antitripsin, kan ve diğer vücut sıvılarında proteinleri hidroliz ederek parçalayan proteolitik enzimleri inhibe eder. Özellikle elastini yıkan nötrofil elastazı inhibe etmesi önemlidir. Çoğu karaciğerde, az bir kısmı ise alveoler makrofajlarda sentezlenir. Enflamasyonla seyreden her tür hastalıkta, bazı malignensilerde, akciğer hastalıklarında ve depresyonda düzeyi artabilir (76).

α -1 asit glikoprotein de başlıca karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. Enflamasyonla seyreden her türlü hastalıkta, özellikle bağ dokusu hastalıklarında düzeyi artmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar α -1 asit glikoproteininin immün bozukluklarda hemen etkilendiğini, bazı ilaçların bağlanması rolü olduğunu göstermektedir (77). Yine immün mekanizmaların önemli rol oynadığı düşünülen depresyonda da diğer AFP' leri gibi α -1 asit glikoprotein düzeyleri de yüksek bulunmuştur (78).

Haptoglobin birbirine disülfid bağıyla bağlı 2 farklı alt birimden oluşan bir AFP' dir. Bu nedenle Hap 1-1, Hap 2-1 ve Hap 2-2 gibi alt tipleri tanımlanmıştır. Haptoglobinin birincil işlevi plazmadaki serbest oksihemoglobini bağlamaktır. Bu nedenle hemoliz takibinde, akut faz reaksiyonlarının görüldüğü enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıkların takibinde kullanılır (75). Haptoglobin depresyonda düzeyinin yükseldiği belirlenmiş bir AFP' dir (78). Şizofreni ve benzeri psikozlarda da üzerinde en fazla çalışılan akut faz proteini haptoglobindir. Haptoglobin özellikle şizofrenik hastaların BOS' unda yüksek bulunmuştur. Şizofreni alt tipleriyle haptoglobin tipleri arasında ilişki tespit edilmiştir (38, 79).

α -2-makroglobulin hücresel bağışıklık artışının göstergesi olarak birçok enflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda çalışılmış bir AFP' dir. Son yıllarda α -2-makroglobulinin düzeylerinden ziyade anormal glikosilasyonunun tanı amaçlı olarak kullanımı önerilmektedir (80). Normal kontrol olguları kullanılarak yapılan bir çalışmada akut şizofrenilerde α -2-makroglobulin düzeylerinde azalma, kronik şizofrenilerde ise artma tespit edilmiştir (64).

Transferrin 20 farklı polimerik varyantı olan bir glikoproteindir. Başta karaciğer olmak üzere retikuloendotelial sistem, over ve testislerde sentezlenir. Esas görevi demiri bağlamak ve ihtiyaç duyulan yerlere taşımaktır. Transferrinin kan düzeyi anemide artarken, enflamasyon, bazı malignensiler, karaciğer hastalıkları ve multipl myelomda azalır (75). Depresyonda da düzeyi azalmış bulunmuştur (78).

C- reaktif protein, antijen, immün kompleks, bakteri ve travma gibi uyarıcıların etkisiyle karaciğerde sentezlenir. Başta enfeksiyonlar ve romatizmal hastalıklar olmak üzere immün

sistemi etkileyen birçok hastalıkta düzeyi hızla yükselir (76). CRP, depresyonda olduğu gibi fonksiyonel psikozlarda da yüksekliği tespit edilmiş bir AFP' dir (78, 81).

Akut faz proteinleri, yukarıda da bahsedildiği gibi özellikle enflamatuvar olayların tanısı ve takibinde kullanılan önemli göstergelerdir. Enflamatuvar hastalıklar gibi şizofrenin de, çeşitli pozitif akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinin artışıyla (akut faz cevabı) birlikte olduğu tespit edilmiştir (5). Bu artışın özellikle interlökinlerdeki artışla birlikte olması şizofreninin hücrel immün sistem patolojisi ile birlikte olabileceğini düşündürmektedir. İnterlökinler ve akut faz proteinleriyle ilgili bu türden bulguların varlığı şizofrenide "makrofaj T-lenfosit" hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (58).

2. 4. 2. 6. Beyin görüntüleme çalışmaları

Psikozların organik bir etiyolojiye sahip olduğunun düşünülmesi araştırmacıları altta yatan fiziksel bir beyin patolojisini araştırmaya yöneltmiştir. Konuyla ilgili yapılan birçok postmortem çalışmada birbiriyle tutarlı nöropatolojik değişiklikler bulunmuştur (82).

Şizofreni ve benzer psikozlu hastalarda saptanan beyin görüntüleme bulguları başlıklar halinde aşağıda özetlenmiştir.

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) çalışmaları: Konu ile ilgili yayınlar gözden geçirildiğinde aşağıdaki BBT bulgularının tespit edildiği görülmektedir (9, 83-87).

- 1- Hastaların bir kısmında, özellikle 40 yaşın üzerinde olanlarda belirgin ventrikül genişlemesi vardır.
- 2- Ventrikül genişlemesi hastalık başladığında hatta hastalıktan önce de olabilir. Fakat zaman içerisinde çok az artış gösterir.
- 3- Ventrikül genişlemesi daha çok negatif belirtili, madde kullanımı ve intihar girişimi olan psikozlarda belirgindir. Pozitif belirtililerde genellikle yoktur.
- 4- Hastaların bir kısmında kortikal atrofi vardır ve bunlarda kognitif işlevler bozuk olabilir. Kortikal atrofi çoğunlukla ventrikül genişlemesi ile birlikte dir.
- 5- Kortikal atrofi olanlarda en belirgin genişleme silviyan fissür, frontal sulkuslar ve interhemisferik sulkustadır. En belirgin atrofi temporal ve frontal loplarda görülür.
- 6- Şizofrenlerin % 5-50' sinde serebellar atrofi görülebilir. Yaş ve hastanede kalış süresi ile ilgisi yoktur. Uzun süreli nöroleptik kullanımı artırabilir.
- 7- Serebral asimetride farklılaşma vardır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmaları: Son 10 yılda MRG tekniğinin devreye girmesiyle şizofreni ve benzeri psikozlardaki yapısal patolojilere ait daha net ve kesin bilgiler elde edilebilmiştir (20, 39, 88). Şizofrenide en fazla görülen MRG bulguları şunlardır:

- 1- Lateral ve 3. ventrikül genişlemeleri (20, 89, 90). Konu ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde genişlemenin hastalığın prognozu ile çok ilişkili olmadığı, ancak % 20-40'lık bir hasta grubunda görüldüğü ve şizofreniye özgün olmadığı anlaşılır. Öte yandan genişlemiş lateral ventriküllerle ve artmış temporal boynuz hacmiyle negatif belirtiler arasında ve tedaviye kötü cevap arasında ilişki olduğu da belirlenmiştir (2, 20, 88).
- 2- Kortikal sulkus ve fissurlarda genişleme. Şizofrenik olgularda en çok frontotemporal ve temporoparietal bölgelerde sulkal genişleme tespit edilmiştir (91).
- 3- Süperiyortemporal girus, amigdal ve hipokampusda fokal azalmalarla giden temporal lop hacim değişimleri (2, 88, 91).
- 4- Bir kısım araştırmacılar karpus kallozum anomalilerinden, bazal ganglia disfonksiyonlarından, frontal korteksin hacminin azalmasından ve serebellar patolojilerden bahsetmişlerdir. Ancak bunlar henüz netlik kazanmamıştır (2, 9, 88).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmaları: PET, şizofreni ve benzeri psikozlardaki metabolik değişiklikleri göstermede kullanılan oldukça yeni bir tekniktir. İlk çalışmalar frontal lop üzerinde yapılmış ve burada serebral kan akımında ve daha sonraları glukoz kullanımında değişiklikler olduğu tespit edilmiştir (8, 92). Konu ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde şizofrenik hastalarda frontal lop hipoaktivitesi, psikolojik testle stimülasyonu takiben belirli beyin bölgelerinde aktivasyon bozukluğu ve serebral kortekse oranla bazal ganglionlarda hiperaktivite olduğu görülür (39, 88, 92).

Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi (SPECT) çalışmaları: SPECT bölgesel kan akımını değerlendiren bir tekniktir. SPECT ile özellikle frontal kan akımında bozukluk (hipofrontalite) olduğu ve bunun kronik şizofrenlerde ve Paranoid hastalarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (93).

Kan akımı pozitif belirtili ve akut başlangıçlı psikozlarda fazla, negatif belirtili olanlarda ise azalmış bulunmuştur (9, 88).

3. MATERYAL VE METOT

Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 12. 05. 1997 tarih ve 6 sayılı izniyle gerçekleştirilmiştir (EK-1). Çalışmaya alınacak olan hastaların ya da yakınlarının çalışma hakkında bilgilendirilmeleri yapılmış ve onayları alınmıştır.

Hasta grubu: Hasta grubunu Mayıs 1997 ile Aralık 1997 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve DSM IV tanı ölçütlerine göre şizofreni veya diğer psikotik bozukluk tanısı almış ve çalışma için gerekli şartları taşıyan hastalar arasından rastgele seçilenler oluşturmuştur.

Aşağıda sıralanan ölçütleri karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir.

- 1- Hiç ilaç kullanmıyor olması ya da kullanıyorsa çalışmadan en az bir ay önce kesilmiş olması. Bu bir aylık süre çalışma için belirlenmiş olan "drop-out" süresidir. Antipsikotiklerin adipoz dokuda biriktiği bilindiği için benzer çalışmalarda olduğu gibi bir aylık drop out süresi kullanılmıştır.
- 2- Madde ya da alkol kullanımının olmaması, günde 15 taneden fazla sigara içilmemesi. Başta sigara olmak üzere madde ve alkol kullanımı çalışmadaki parametreleri direkt etkileyebilir.
- 3- Herhangi bir organik hastalığının, organik nedenlere bağlı psikotik belirtilerinin, Oligofreni, kafa travması ve başka bir organik beyin sendromu olmaması,
- 4- Başka bir psikiyatrik hastalığının olmaması,
- 5- Son 6 ay içinde geçirilmiş ciddi bir enfeksiyon, immünolojik ya da allerjik hastalığın olmaması,
- 6- Son 1 yılda elektrokonvulsif tedavi yapılmamış olması,
- 7- Son 6 ayda herhangi bir cerrahi girişimin uygulanmamış olması,
- 8- Son 6 ay içinde aşı ya da serum uygulamasının yapılmamış olması,

Çalışmaya dahil edilen 82 hasta, 17-53 yaşları arasında ve yaş ortalamaları $29,7 \pm 8,8$ idi. Başvurdukları sırada bu hastaların 42 tanesi (%51,2) antipsikotik kullanırken, 40 tanesi (%48,8) herhangi bir ilaç almıyordu. Ortalama ilaç kullanma süreleri $54,6 \pm 73,1$ aydı. İlaç

almakta olanların tedaviye verdikleri cevap 53 hastada (%64,6) kötü, 20 hastada (%24,4) yetersiz, 7 hastada (%8,5) orta ve 2 hastada (%2,4) iyi olarak değerlendirilmiştir. Yine bu hastaların 35 tanesinde (%42,7) hastaneye yatış öyküsü yokken, 47 tanesinde (%57,3) bir ya da birden çok hastaneye yatış öyküsü vardı

Çalışmaya alınan olguların hepsine geniş biyokimya tetkikleri (glukoz, kan üre azotu=BUN, kreatinin, ürik asit, albümin, total protein, trigliserit, kolesterol, bilirübin, alanin aminotransferaz =ALT, aspartat aminotransferaz=AST, Laktik dehidrogenaz=LDH, kreatinin fosfokinaz=CPK, alkalin fosfataz, gamaglutamil transferaz=GGT, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum ve fosfor), hemogram, sedimantasyon, tam idrar tetkiki (mikroskopi dahil), akciğer röntgenogramı ve elektrokardiyogram yapılmıştır. Bu tetkiklerde patoloji tespit edilen olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Yine durumu uygun olanlara manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulanmıştır. MRG’ de kortikal atrofi, ventriküler dilatasyon ve hiperintensite dışında patoloji saptananlar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma başlangıcında olguların hepsine aşağıdaki gereçler uygulanmıştır (EK- 2).

- 1- Tarafımızca hazırlanan **sosyodemografik anket formu**.
- 2- **Semptom dökümü listesi**. DSM IV ve ICD-10’ da yer alan şizofreni klinik belirtilerini “var” ya da “yok” şeklinde sorgulayan, tarafımızca hazırlanmış, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme formudur.
- 3- **Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ)**. Andreasen tarafından geliştirilen PBDÖ’ nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması ülkemizde Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (94). Ölçekte pozitif şizofreni semptomları hezeyanlar, hallüsinasyonlar, garip davranış ve biçimsel düşünce bozukluğu şeklinde dört ana başlık altında toplanmıştır.
- 4- **Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (NBDÖ)**. Andreasen tarafından geliştirilen NBDÖ’ nin geçerlik ve güvenilirlik çalışması ülkemizde Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (95). Ölçekte negatif şizofreni semptomları affektif küntlük, anergi, anhedoni, düşüncede fakirleşme ve dikkat bozukluğu şeklinde beş ana başlık altında toplanmıştır.
- 5- **Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)**. KPDÖ, Overall tarafından 1962’ de geliştirilen ve klinik araştırmalarda oldukça yaygın kullanılan bir ölçektir (96). Ülkemizde de oldukça yaygın kullanılan bir ölçektir.

Rutin tetkikler, akut faz proteinleri ve solubl interlökin-2 reseptörleri için kan örnekleri alınan hastalara durumlarına uygun antipsikotik ilaç başlanmış ve düzenli kontrollere gelmeleri sağlanmıştır.

Hastaların 48 tanesine (%58,5) klasik antipsikotik (haloperidol, flufenazin, pimozid, zyklopentiksol, flupentiksol, tiyoridazin ve klorpromazin), 23 tanesine (%28,0) atipik antipsikotik (dogmatil ve klozapin) ve 11 tanesine klasik antipsikotik ilaç kombinasyonu verilmiştir. Tedavi esnasında olabildiğince ek ilaç verilmemeye çalışılmış, ancak 18 hastaya biperiden (ortalama dozu $4,2 \pm 2,2$ mg, ortalama süresi $1,12 \pm 0,53$ ay), 5 hastaya benzodiazepin, 3 hastaya antikonvülsan, 3 hastaya antidepresan ve bir hastaya β -bloker eklenmek zorunda kalmıştır.

Üç aylık antipsikotik tedavi sonrası hastalara aynı laboratuvar tetkikleri tekrarlanmış ve başlangıçta uyguladığımız ölçeklerle hastalıklarının durumu yeniden değerlendirilmiştir. Bu dönem içerisinde ciddi tıbbi (özellikle enfeksiyon, allerjik ve otoimmün) ya da cerrahi hastalık geçirenler ve düzenli ilaç kullanmayanlar çalışma dışı bırakılmışlardır.

Kontrol grubu: Kontrol grubunu oluşturan 33 olgu, hasta grubunu oluşturanlarla yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı hastane personeli ve tıp öğrencileri arasından rastgele bir şekilde seçilmişlerdir. Bu gruptaki olgular 22-44 yaşları arasındaydılar ve ortalama $28,8 \pm 6,1$ yaşa sahiptiler. Kontrol grubuna seçilen tüm olguların da hasta grubuyla aynı dışlama ölçütlerini karşılaması sağlanmıştır.

Laboratuvar yöntemi: Hasta ve kontrol grubunun tüm kan örnekleri bir gecelik açlık dönemi sonrası sabah saat 8.00- 10.00 arasında alınmıştır. Toplam beş kan örneği alınmış ve bunlar çalışılmak üzere KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarına gönderilmiştir. 2 ml' lik antikoagülanlı (EDTA, 1mg/ml, Vacutainer) kan örneğinden Coulter Max M otomatik kan sayım cihazıyla kan hücre sayımı yapılmıştır. Bu cihazla KTÜ Farabi Hastanesinde kullanılan referans değer aralığı $4800-10800 /\mu L$ ' dir. 1 ml' lik (0,45 ml sodyum sitrat, Sedtainer) kan örneğinden sedimantasyon tayini yapılmıştır. Geri kalan steril üç tüpe (Vacutainer) alınan 4 ml' lik kanların birinden Hitachi 917 Full Automatic Analyzer cihazıyla biyokimya tetkikleri yapılmıştır. İki kan örneğinden elde edilen serumlar ise -70° de biriktirilmiş ve toplu halde çalışılmıştır.

Bunların bir tanesinden Behring Nephelometer 100 Analyzer cihazıyla α -1-antitripsin (AAT, referans aralığı: 92-100 mg/dl), α -1-asid glikoprotein (AAG, referans aralığı: 50-130

mg/dl). α -2-makroglobulin (AMG, referans aralığı: 130-250 mg/dl), haptoglobin (HPT, referans aralığı:34-200 mg/dl), transferrin (TRF, referans aralığı: 0-380 mg/dl), C-reaktif protein (CRP, referans aralığı: 0-0,50 mg/dl), İmmüoglobulin G (Ig G, referans aralığı: 800-1700 mg/dl), İmmüoglobulin A (Ig A, referans aralığı: 100-490 mg/dl) İmmüoglobulin M (Ig M, referans aralığı:50-360 mg/dl), kompleman 3 (C 3, referans aralığı: 75-140 mg/dl) ve kompleman 4 (C 4, referans aralığı: 10-34 mg/dl) gibi akut faz protein düzeyleri ölçülmüştür.

Diğer kan örneğinden ise bir Human interleokin- 2 reseptörü ELİSA kiti (sIL-2R ELİSA Kit, Innostest, Besancon Cedex, Fransa, Batch 0025-04) kullanılarak sIL-2R düzeyleri ölçüldü. Bu kit katı faz bir sandwich ELİSA`dır. Ölçümler üretici firmanın tavsiye ettiği metoda göre yapılmıştır. Normal serum düzeyi 880 ± 1010 pg/ ml, ranjı 70-6400 pg/ ml`dir. Deney içi hassasiyeti (% CV) 289,8 pg/ ml için % 2,03 (n=8) olarak bulunmuştur.

Hastaların MRG`si KTÜ Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı MRG merkezinde yapılmıştır. MRG, 0.5 Tesla ünit (Vectra, General Electric) MR cihazıyla tüm hastalara benzer şekilde uygulandı. Olguların hepsinden T1 ağırlıklı sagittal (5/1 mm), T1 ağırlıklı koronal (7/3 mm), proton dansite ve T2 ağırlıklı aksiyal (6/2 mm) kesitlerin filmleri alındı. Elde edilen görüntüler çalışmanın diğer sonuçlarından habersiz ve MRG konusunda özel eğitim almış bir radyolog öğretim üyesi tarafından görsel incelemeyle (visual examination) değerlendirildi. Ventriküler boyutlar ve atrofi değerlendirmesi için 4 puanlı bir ölçek kullanıldı (0= Normal-yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli). Ayrıca hiperintensiteler ve diğer olası patolojik görünümler açısından incelemeler yapıldı.

İstatistik: Oranların bağımsız gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi, bağımlı grup oranlarının karşılaştırılmasında Mc Nemar testi, bağımlı iki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Wilcoxon testi veya t- testi, ikiden fazla grubun ortalamaların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi ve Post Hoc Student-Newman-Keuls testi, değişkenlerin birbiriyle ilişkisi için Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. Tüm işlemler bilgisayarda SPSS for Windows (Versiyon 6) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır (97).

4. BULGULAR

Araştırma sonucu elde ettiğimiz bulgular tablolar halinde aşağıda verilmiştir. Tablolardaki tüm değerler aritmetik ortalama (Ort) = standard sapma (sd) cinsinden verilmiştir.

Bu bölümde öncelikle kontrol ve hasta gruplarının bazı demografik ve klinik özellikleri verilecek. daha sonra DSM IV' e göre yaptığımız sınıflamaya dayanarak hasta gruplarıyla sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun immün parametreleri karşılaştırılacaktır. Ayrıca psikoz tanısı almış olgular, Andreasen' in kriterlerine göre pozitif, negatif ve karma belirtili gruplara ayrılarak da immün parametreleri karşılaştırılacaktır. En sonunda da her iki sınıflandırma göz önüne alınarak üç aylık antipsikotik ilaç tedavisiyle bu parametrelerin nasıl değiştiği incelenecektir.

Araştırmamıza giren olguların tanı guruplarına göre cinsiyet sayıları ve yaş ortalamaları gibi bazı demografik özellikleri Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4: Olguların bazı demografik özellikleri

	Cinsiyet E/K	Yaş (Ort ± sd)
Kontrol	20/ 13	28,8 ± 6,1
Paranoid tip şizofreni	12/ 9	33,4 ± 8,4
Dezorganize tip şizofreni	11/ 2	26,6 ± 6,1
Katatonik tip şizofreni	4/ 2	31,5 ± 12,4
Farklılaşmamış tip şizofreni	7/ 6	23,9 ± 5,6
Rezidüel tip şizofreni	13/ 3	32,0 ± 8,0
ŞDP	11/ 2	28,7 ± 10,9
χ^2 ya da ANOVA	$\chi^2= 1,1$ $p>0,05$	F=2,70 $p<0,05$

Yapılan ki-kare testine göre kontrol ve hasta grupları arasında cinsiyetler açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Yaş ortalamaları açısından ise ANOVA' ya göre anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Bu farklılık, Post Hoc Student-Newman-Keuls testine göre paranoid ve farklılaşmamış tip şizofrenlerin yaş farkından kaynaklanmıştır.

Araştırmamıza giren olguların bazı klinik özellikleri Tablo 5’ de gösterilmiştir.

Tablo 5: Olguların bazı klinik özellikleri

Klinik tip	İlk has: Yaşı (Ort ± sd)	Hastalık süresi (Ort ± sd) yıl	Epizod süresi (Ort ± sd) ay	KPDÖ (Ort ± sd)
Paranoid tip	29,7±7,3	3,7±4,6	5,9±10,7	29,8±8,0
Dezorganize tip	20,5±4,5	6,0±5,8	6,9±6,3	30,3±3,7
Katatonik tip	23,6±7,1	7,8±9,0	31,1±72,9	31,3±8,0
Farklılaşmamış	21,5±4,0	2,3±3,5	8,9±4,6	29,0±4,2
Rezidüel tip	24,1±7,2	7,9±8,0	8,3±8,9	26,6±6,5
ŞDP	25,0±9,7	3,6±5,7	4,0±3,8	29,3±8,2
ANOVA	F=3,68 p<0,05	F=1,89 p>0,05	F=1,72 p>0,05	F=0,68 p>0,05

Yapılan ANOVA sonucu ilk hastalanma yaşları arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). Bu anlamlılık paranoid tipteki hastaların, dezorganize, farklılaşmamış ve rezidüel tipteki hastalara göre daha yüksek değerlere sahip olmasından kaynaklanmıştır. Diğer özellikler açısından anlamlı fark tespit edilememiştir (p>0,05).

Pozitif AFP’ lerinin tedavi öncesi tanı gruplarına göre dağılımı tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Pozitif AFP’ lerinin tedavi öncesi tanı gruplarına göre dağılımı

	AAT (mg/dl)	HPT (mg/dl)	CRP(mg/dl)	AAG (mg/dl)
Kontrol	131,4±16,4	105,2±43,8	0,60±0,1	72,8±22,2
Paranoid tip şizofreni	151,8±30,7	142,8±59,2	0,69±0,3	89,1±32,1
Dezorganize tip ş.	147,1±34,8	130,1±77,8	1,33±1,5	80,6±20,0
Katatonik tip şizofreni	166,2±27,4	158,0±94,8	0,65±0,1	105,9±70,8
Farklılaşmamış tip ş.	150,4±15,1	104,8±55,0	0,60±0,1	78,4±16,3
Rezidüel tip şizofreni	150,6±29,6	135,9±61,7	0,90±0,7	84,3±35,4
ŞDP	155,0±29,4	154,4±63,1	0,72±0,4	105,0±24,5
ANOVA	F=2,94 p<0,05	F=2,03 p>0,05	F=2,89 p<0,05	F=2,61 p<0,05

Pozitif AFP' lerinden AAT, CRP ve AAG' nin tedavi öncesi düzeyleri gruplar arasında farklı bulunmuştur ($p<0,05$). HPT düzeyleri açısından ise sınırda farklılık bulunmuştur ($p=0,066$). Post Hoc Student-Newman-Keuls testine göre, AAT düzeylerindeki anlamlı farklılık paranoid ve katatonik tip hastaların kontrol grubuna göre, AAG düzeylerindeki anlamlı farklılık ŞDP' lu hastaların kontrol grubuna göre, CRP düzeylerindeki anlamlı farklılık ise dezorganize tipdeki hastaların kontrol grubu, farklılaşmamış, paranoid ve ŞDP' lu hasta gruplarına göre yüksek olmasından kaynaklanmıştır.

Negatif AFP' lerinin tedavi öncesi tanı gruplarına göre dağılımı Tablo 7' de gösterilmiştir.

Tablo 7: Negatif AFP' lerinin tedavi öncesi tanı gruplarına göre dağılımı

	AMG (mg/dl)	TRF (mg/dl)	Albümin (g/dl)
Kontrol	202,8±52,6	237,9±35,4	4,8±0,3
Paranoid tip ş.	195,8±55,9	260,4±47,3	4,7±0,4
Dezorganize tip ş.	217,1±65,7	233,2±51,4	4,9±0,3
Katatonik tip ş.	234,8±86,4	288,8±47,2	4,9±0,4
Farklılaşmamış tip ş.	228,8±52,8	270,6±61,8	5,1±0,2
Rezidüel tip ş.	194,1±47,6	278,6±63,5	4,7±0,3
ŞDP	217,1±72,3	282,9±65,7	4,8±0,3
ANOVA	F=0,93 p>0,05	F=2,76 p<0,05	F=1,71 p>0,05

ANOVA sonucu negatif AFP' lerinden AMG ve Albümin düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak farksız bulunurken ($p>0,05$), TRF düzeyleri gruplar arasında farklı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu farklılığın katatonik, rezidüel ve ŞDP gruplarındaki TRF düzeylerinin, kontrol ve dezorganize gruplarındaki TRF düzeylerinden yüksek olması sonucu ortaya çıktığı anlaşılmıştır.

AFP' lerinin tedavi öncesi belirti gruplarına göre düzeyleri Tablo 8' de görülmektedir.

Tablo 8: AFP' lerinin tedavi öncesi belirti gruplarına göre düzeyleri

	AAT	HPT	CRP	AAG	AMG	TRF	Albümin
Pozitif b. (n=28)	162.4±26.0	140.7±62.2	0.73±0.3	96.9±32.4	216.8±52.7	255.9±52.5	4.8±0.3
Negatif b. (n=21)	142.0±27.3	121.4±65.2	0.60±0.1	85.1±40.9	180.0±37.4	280.6±51.9	4.8±0.4
Karma b. (n=33)	150.0±28.0	142.2±69.5	1.03±1.1	84.5±26.8	224.0±72.8	267.5±64.8	4.9±0.3
ANOVA	F=3.46 p<0.05	F=0.72 p>0.05	F=2.67 p>0.05	F=1.28 p>0.05	F=3.84 p<0.05	F=1.10 p>0.05	F=0.10 p>0.05

Yapılan ANOVA testi sonucu istatistiksel olarak anlamlılık yalnızca AAT ve AMG için tespit edilmiştir (p<0.05). AAT düzeylerindeki anlamlılık, pozitif belirtili ve negatif belirtili grupların düzeylerindeki farklılıktan, AMG için ise negatif belirtili grupla pozitif ve karma belirtili grupların düzeylerindeki farklılıktan kaynaklanmıştır.

AFP' lerinin epizod tipine göre dağılımı Tablo 9' da gösterilmiştir.

Tablo 9: AFP' lerinin epizod tipine göre dağılımı

	AAT	HPT	CRP	AAG	AMG	TRF	Albümin
İlk epizod (n=36)	149.2±29.5	125.5±63.4	0.84±0.6	84.6±31.0	223.8±63.6	257.0±51.9	4.8±0.3
Rekürren (n=46)	154.5±27.5	144.9±66.9	0.80±0.7	92.2±34.2	199.7±57.0	274.6±61.4	4.9±0.4
t-test	F=0.41 p>0.05	F=0.01 p>0.05	F=0.24 p>0.05	F=0.001 p>0.05	F=0.64 p>0.05	F=1.72 p>0.05	F=0.41 p>0.05

Yapılan t-testiyle, gruplar arasında AFP' leri düzeyleri açısından fark bulunamamıştır (p>0.05).

AFP' lerinin tedavi öncesi ve sonrası belirtilere göre dağılımı Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10: AFP'lerinin tedavi öncesi ve sonrası belirtilere göre dağılımı

	AAT	HPT	CRP	AAG	AMG	TRF	Albümin
Pozitif b.							
(n=20)							
T. öncesi	163.8±29.3	143.4±67.4	0.73±0.2	95.9±35.5	216.0±52.3	254.3±57.4	4.9±0.4
T. sonrası	155.3±28.1	140.2±46.5	0.60±0.1	104.0±32.4	205.4±50.2	255.6±54.6	4.7±0.2
p*	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Negatif b.							
(n=12)							
T. öncesi	142.0±32.4	129.8±81.2	0.60±0.1	89.9±53.3	185.1±36.4	275.9±39.1	4.8±0.4
T. sonrası	131.3±25.8	103.3±23.7	0.59±0.1	78.5±14.5	186.8±41.4	281.8±46.9	5.1±0.2
p*	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05
Karma b.							
(n=26)							
T. öncesi	148.3±24.6	142.2±67.0	1.03±1.06	84.5±27.1	221.2±74.3	269.4±51.6	4.8±0.4
T. sonrası	133.5±16.5	109.7±54.0	0.58±0.1	86.5±28.8	207.9±62.0	265.3±51.4	5.0±0.3
p*	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05

* p değerleri paired t-testi ile elde edilmiştir

Yapılan paired t-testi sonucu, pozitif belirtililerin CRP, negatif belirtililerin Albümin, karma belirtililerin AAT, HPT ve CRP düzeyleri açısından tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri farklı bulunmuştur (p<0,05).

AFP düzeylerinin tedaviyle değişimi Tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 11: AFP düzeylerinin tedaviyle değişimi

	AAT	HPT	CRP	AAG	AMG	TRF	Albümin
Paranoid (n=15)							
T. öncesi	151.8±30.7	142.8±59.2	0.69±0.3	89.1±32.1	195.8±55.9	260.4±47.3	4.7±0.4
T. sonrası	149.5±30.1	145.0±54.3	0.60±0.1	98.9±41.8	198.3±55.8	250.5±61.4	4.9±0.3
p*	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Dezorganize (n=8)							
T. öncesi	147.1±34.8	130.1±77.8	1.33±1.5	80.6±20.0	217.1±65.7	233.2±51.4	4.9±0.3
T. sonrası	134.0±24.5	123.6±47.2	0.60±0.1	91.7±28.0	223.7±56.4	274.8±29.6	5.0±0.3
p*	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Katatonik (n=6)							
T. öncesi	166.2±27.4	158.0±94.8	0.65±0.1	105.9±70.8	234.8±86.4	288.8±47.2	4.9±0.4
T. sonrası	128.4±19.2	98.9±19.6	0.57±0.1	84.2±23.6	195.6±82.1	287.3±50.9	5.0±0.1
p*	p<0.05	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Farklılaşma. (n=8)							
T. öncesi	150.4±15.1	104.8±55.0	0.60±0.1	78.4±16.3	228.8±52.8	270.6±61.8	5.1±0.2
T. sonrası	135.7±15.2	80.6±39.1	0.54±0.1	94.6±13.0	205.2±37.1	254.0±49.4	4.7±0.3
p*	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Rezidüel (n=12)							
T. öncesi	150.6±29.6	135.9±61.7	0.90±0.7	84.3±35.4	194.1±47.6	278.6±63.5	4.7±0.3
T. sonrası	146.2±18.7	127.0±43.8	0.59±0.1	80.6±24.8	193.7±46.6	275.0±51.4	4.9±0.2
p*	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05
ŞDP (n=9)							
T. öncesi	155.0±29.4	154.4±63.1	0.72±0.3	105.6±24.5	217.1±72.3	282.9±65.7	4.8±0.3
T. sonrası	136.4±32.3	107.7±46.4	0.61±0.1	91.5±26.6	205.7±59.6	264.5±55.8	5.0±0.3
p*	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05

* p değerleri Wilcoxon testi ile elde edilmiştir.

Yapılan Wilcoxon testi sonucu sadece katatonik tipde AAT, CRP, farklılaşmamış tipde AAG , rezidüel tipde CRP ve Albümin, ŞDP' larda ise HPT düzeyleri açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,05).

AFP düzeylerinin tedavide kullanılan ilaçlarla olan değişimi Tablo 12' de gösterilmiştir.

Tablo 12: AFP düzeylerinin tedavide kullanılan ilaçlarla olan değişimi

	Klasik antipsikotik (n=39)			Atipik antipsikotik (n=18)		
	T. öncesi	T. sonrası	p*	T. öncesi	T. sonrası	p*
AAT	150,6±30,2	140,2±26,3	p<0,05	150,3±23,4	140,4±23,2	p>0,05
HPT	131,7±69,8	121,9±50,2	p>0,05	145,6±53,5	111,1±46,3	p<0,05
CRP	0,85±0,6	0,59±0,1	p<0,05	0,67±0,2	0,58±0,1	p>0,05
AAG	86,4±29,0	93,2±31,4	p>0,05	92,5±42,7	86,2±24,8	p>0,05
AMG	206,0±59,7	201,0±50,4	p>0,05	211,3±60,7	207,1±63,1	p>0,05
TRF	263,0±52,6	259,2±54,2	p>0,05	279,9±53,4	277,4±45,9	p>0,05
Albümin	4,8±0,4	4,9±0,3	p>0,05	4,9±0,3	4,9±0,3	p>0,05

* p değerleri Wilcoxon testi ile elde edilmiştir.

Wilcoxon testi sonucu klasik antipsikotik ilaç tedavisi gören grubun AAT ve CRP düzeylerinin, atipik antipsikotik ilaç tedavisi gören grubun ise HPT düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

Bağışıklık sisteminin diğer önemli komponentleri Ig' ler, kompleman sistemi ve lökositlerdir. Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavi öncesi durumu Tablo 13' de verilmiştir.

Tablo 13: Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavi öncesi durumu

	Ig G (mg/dl)	Ig A (mg/dl)	Ig M (mg/dl)	C3 (mg/dl)	C4 (mg/dl)	Lökosit / μ L
Kontrol	1091±235,8	170,6±81,7	145,0±62,4	121,1±25,1	29,4±11,5	7016±1449
Paranoid t.	1032±165,3	185,5±60,5	160,1±93,0	123,9±29,5	33,3±16,7	7609±2169
Dezorganize	1122±221,3	157,3±45,4	155,0±68,3	126,8±36,0	30,6±11,8	8241±2579
Katatonik t.	988±220,6	163,6±46,0	140,5±74,8	137,0±36,6	34,5±10,3	7593±1268
Farklılaşma.	1074±219,5	172,7±64,3	169,6±85,5	128,9±28,2	34,6±16,9	7508±2141
Rezidüel	1123±206,3	195,7±103,6	161,5±97,9	131,2±24,4	34,6±12,9	8054±2019
ŞDP	1162±175,0	269,6±56,8	163,2±90,6	158,6±31,9	40,7±15,3	8298±2687
ANOVA	F=0,88 p>0,05	F=0,87 p>0,05	F=0,23 p>0,05	F=2,88 p<0,05	F=1,16 p>0,05	F=0,99 p>0,05

Tanı grupları arasında Tablo 13' deki parametrelere göre yapılan ANOVA testinde sadece C3 düzeylerinin gruplar arasında farklı olduğu ($p<0,05$) ve bu farklılığın ŞDP grubunun C3 düzeylerinin kontrol ve paranoid tip gruplarının düzeylerine göre yüksek olmasından kaynaklandığı anlaşılmıştır.

Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavi öncesi belirti gruplarına göre dağılımı Tablo 14' de gösterilmiştir.

Tablo 14: Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavi öncesi belirti gruplarına göre dağılımı

	Ig G	Ig A	Ig M	C3	C4	Lökosit
Pozitif b.	1077±176.1	196.9±67.2	165.7±85.3	142.7±35.5	38.5±14.9	8433±2440
Negatif b.	1046±202.5	162.4±67.0	145.1±84.1	130.6±32.3	37.1±14.8	7374±2025
Karma b.	1125±213.0	184.0±69.8	165.0±87.7	126.4±26.4	29.6±13.2	7737±2038
ANOVA	F=1,08 p>0,05	F=1,54 p>0,05	F=0,42 p>0,05	F=2,13 p>0,05	F=3,34 p<0,05	F=1,53 p>0,05

Yapılan ANOVA sonucu tanı grupları arasında sadece C4 düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmiş ($p<0,05$) ve bu farklılığın pozitif ve karma belirtili grupların C4 düzeyleri arasından kaynaklandığı anlaşılmıştır.

Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavi öncesi epizod tipine göre düzeyleri Tablo 15' de gösterilmiştir.

Tablo 15: Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavi öncesi epizod tipine göre düzeyleri

	Ig G	Ig A	Ig M	C3	C4	Lökosit
İlk epizod	1096±184.4	189.0±68.9	162.2±83.9	127.2±25.1	34.3±15.9	7342±1802
Rekürren e.	1082±210.9	178.7±68.9	158.5±87.5	137.6±35.6	34.8±13.7	8296±2393
t-test	F=0,70 p>0,05	F=1,07 p>0,05	F=0,15 p>0,05	F=4,53 p<0,05	F=1,01 p>0,05	F=2,79 p>0,05

Yapılan değerlendirme sonucu tanı grupları arasında sadece C3 düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin belirti gruplarına göre dağılımı Tablo 16' da gösterilmiştir.

Tablo 16: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin belirti gruplarına göre dağılımı

	Ig G	Ig A	Ig M	C3	C4	Lökosit
Pozitif b.						
(n=20)						
T. öncesi	1112±180.8	198.1±68.3	170.8±85.1	141.2±36.2	35.5±9.4	8537±2485
T. sonrası	1143±200.1	220.0±90.3	187.7±94.3	150.6±30.9	41.7±15.7	7682±2734
p*	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p>0.05
Negatif b.						
(n=12)						
T. öncesi	1060±198.5	170.7±77.9	157.6±94.2	136.±37.8	39.0±17.4	7737±2098
T. sonrası	1075±147.9	157.0±64.1	139.8±102.1	135.7±24.9	31.3±9.5	7482±1518
p*	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
Karma b.						
(n=26)						
T. öncesi	1134±231.0	193.9±70.5	154.1±83.6	122.3±22.5	27.9±9.2	7271±1921
T. sonrası	1105±173.7	191.2±72.3	141.6±72.3	139.3±33.3	31.2±3.3	7409±2829
p*	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05

* p değerleri paired t-testi ile elde edilmiştir

Gruplar arasında yapılan değerlendirme sonucu sadece pozitif belirtili grupta C4' ün, karma belirtili grupta C3' ün tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05).

Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavi sonrası durumu Tablo 17' de verilmiştir.

Tablo 17: Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavi sonrası durumu

	Ig G	Ig A	Ig M	C3	C4	Lökosit
Paranoid tip (n=15)						
T. öncesi	1032±165.3	185.5±60.5	160.1±93.0	123.9±29.5	33.3±116.7	7609±2169
T. sonrası	1079±198.0	209.3±85.4	179.5±68.6	148.2±37.4	33.0±12.0	7303±2320
p*	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05
Dezorganize (n=8)						
T. öncesi	1121±221.3	157.3±45.4	155.6±68.3	126.8±36.6	30.6±11.8	8240±2578
T. sonrası	1116±178.9	186.8±49.3	166.5±90.5	137.6±45.7	40.2±27.6	6587±2095
p*	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
Katatolik tip (n=6)						
T. öncesi	987±220.6	163.6±46.0	140.5±74.8	137.0±36.6	34.5±10.3	7593±1268
T. sonrası	973±127.9	166.1±74.5	111.8±28.9	144.1±24.0	33.6±3.0	8060±1083
p*	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Farklılaşma. (n=8)						
T. öncesi	1074±219.5	172.7±64.3	169.6±85.5	128.9±28.2	34.6±16.9	7508±2141
T. sonrası	1158±146.9	196.8±83.8	158.0±96.8	135.0±21.0	36.2±13.3	6387±1061
p*	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Rezidüel tip (n=12)						
T. öncesi	1123±206.3	195.7±93.6	161.5±97.9	131.2±24.4	34.6±12.9	8053±2019
T. sonrası	1055±208.0	199.7±93.8	139.4±95.7	141.8±24.2	32.6±10.5	8702±2777
p*	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
ŞDP (n=9)						
T. öncesi	1162±175	209.6±56.8	163.2±90.6	158.6±31.9	40.7±15.3	8298±2686
T. sonrası	1156±129.8	184.7±66.7	164.5±94.8	143.6±29.8	34.3±13.0	7973±3829
p*	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05

* p değerleri Wilcoxon testi ile elde edilmiştir

Gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu paranoid grupta C3, dezorganize grupta lökosit, rezidüel grupta Ig G ve C4, ŞDP' lar grubunda ise C3' ün tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,05).

Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavide kullanılan ilaçlara göre değişimi Tablo 18' de verilmiştir.

Tablo 18: Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin tedavide kullanılan ilaçlara göre değişimi

	Klasik antipsikotik (n=39)			Atipik antipsikotik (n=18)		
	T. öncesi	T. Sonrası	p*	T. öncesi	T. Sonrası	p*
Ig G	1126±196,0	1113±182,7	p>0,05	1057±207,8	1121±169,0	p>0,05
Ig A	190,4±69,5	204,6±85,5	p>0,05	186,6±68,0	177,8±59,9	p>0,05
Ig M	165,2±88,4	168,8±93,7	p>0,05	143,7±80,7	133,6±74,0	p>0,05
C3	128,7±29,3	137,7±27,0	p<0,05	138,0±32,1	152,8±37,9	p>0,05
C4	31,3±9,2	33,6±13,4	p>0,05	39,7±19,4	36,8±16,3	p>0,05
Lökosit	7882±2227	7431±2796	p>0,05	7683±2187	7566±1935	p>0,05

* p değerleri Wilcoxon testi ile elde edilmiştir.

Yapılan Wilcoxon testi sonucu sadece tipik antipsikotik grubunda C3' ün tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

sIL-2R' nin tedavi öncesi yaş gruplarına göre düzeyleri Tablo 19' da gösterilmiştir.

Tablo 19: sIL-2R' nin tedavi öncesi yaş gruplarına göre düzeyleri (pg/ml)

	35 yaş altı (n=88)	35 yaş üstü (n=27)	t- test*
Kontrol	1898±268,1	2174±101,0	p<0,05
Paranoid şizofreni	1961±419,3	1958±286,0	p>0,05
Dezorganize şizofreni	1977±460,1	2038±36,7	p>0,05
Katatonik şizofreni	1865±289,0	1691±631,1	p>0,05
Farklılaşmamış şizofreni	2036±239,6	1423±14,0	p>0,05
Rezidüel şizofreni	1979±307,3	2138±111,1	p>0,05
ŞDP	1896±323,4	2735±178,6	p<0,05
ANOVA	F=0,35 p>0,05	F=2,1 p>0,05	

35 yaş altı ve 35 yaş üstü temel alınarak, tanı grupları arasında yapılan ANOVA testinde, gruplar arasında sIL-2R düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilememiştir (p>0,05). Tanı gruplarına göre, 35 yaş altı ve 35 yaş üstü hastaların sIL-2R düzeylerinin t-testi ile

karşılaştırılmasında ise sadece kontrol ve ŞDP gruplarındaki hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,05$).

sIL-2R' nin tedavi öncesi belirti gruplarına ve epizod tipine göre düzeyleri Tablo 20' de gösterilmiştir.

Tablo 20: sIL-2R' nin tedavi öncesi belirti gruplarına ve epizod tipine göre düzeyleri

	sIL-2R	F ya da t	p*
Belirti tipi			
Pozitif b. (n=28)	1985±318,4		
Negatif b. (n=21)	1995±283,2		
Karma b. (n=33)	1994±525,5	F=0,005	p>0,05
Epizod tipi			
İlk ep. (n=36)	2026±413,8		
Rekürren ep. (n=46)	1964±397,5	t=1,13	p>0,05

* p değerleri belirti tipinde ANOVA, epizod tipinde t-testi ile elde edilmiştir.

Epizod tipi ve belirti tipi grupları arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

sIL-2R' nin belirtilere göre tedaviyle değişimi Tablo 21' de gösterilmiştir.

Tablo 21: sIL-2R' nin belirtilere göre tedaviyle değişimi

	sIL-2R		p*
	T. Öncesi	T. Sonrası	
Pozitif b. (n=20)	1988±343,7	1915±356,3	p>0,05
Negatif b. (n=12)	1942±313,6	1775±333,9	p>0,05
Karma b. (n=26)	2019±567,3	1844±295,1	p>0,05

* p değerleri paired t-testi ile elde edilmiştir

Yapılan paired t- testi sonucu gruplar arasında anlamlı fark tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Hasta gruplarında sIL-2R düzeylerinin tedaviyle değişimi Tablo 22' de gösterilmiştir.

Tablo 22: Hasta gruplarında sIL-2R düzeylerinin tedaviyle değişimi

	sIL-2R		p*
	T. Öncesi	T. Sonrası	
Paranoid şizofreni	1960±372,6	1747±434,7	p>0,05
Dezorganize şizofreni	1986±420,8	1874±229,5	p>0,05
Katatonik şizofreni	1778±449,4	1939±295,5	p>0,05
Farklılaşmamış şizofreni	1989±285,7	1966±283,2	p>0,05
Rezidüel şizofreni	2038±259,1	1783±339,8	p>0,05
ŞDP	2089±634,2	1952±165,1	p>0,05

* p değerleri Wilcoxon testi ile elde edilmiştir.

Yapılan değerlendirme sonucu grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası sIL-2R' ü düzeyleri açısından rezidüel tiplerde bulunan sınırdaki anlamlılık (p=0,059) hariç fark bulunamamıştır.

sIL-2R' ü düzeylerinin tedavide kullanılan ilaçlarla değişimi Tablo 23' de verilmiştir.

Tablo 23: sIL-2R' ü düzeylerinin tedavide kullanılan ilaçlarla değişimi

	sIL-2R	p*
Klasik antipsikotik (n=39)		
T. Öncesi	2013±467,8	
T. Sonrası	1864±327,7	p>0,05
Atipik antipsikotik (n=18)		
T. Öncesi	1970±279,0	
T. Sonrası	1821±328,3	p>0,05

* p değerleri Wilcoxon testi ile elde edilmiştir

Tedavide kullanılan ilaçlara göre yapılan değerlendirme sonucu gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası sIL-2R' ü düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Çalışmaya dahil edilen 53 hastanın MRG' si yapılmış ve filmleri radyoloji Anabilim Dalında atrofi derecesi, ventriküler dilatasyon ve hiperintensiteler açısından vizüel olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 24' de toplu halde sunulmuştur.

Tablo 24: Hasta grubunun MRG sonuçları

	Atrofi		Ventriküler dilatasyon		Hiperintens fokus	
	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
Paranoid ş. (n=12)	10	2	11	1	11	1
Dezorganize ş. (n=9)	8	1	7	2	9	-
Katatonik ş. (n=3)	2	1	1	2	2	1
Farklılaşmamış (n=7)	6	1	7	-	7	-
Rezidüel ş. (n=13)	6	7	9	4	13	-
ŞDP (n=9)	6	3	7	2	8	1

Hasta gruplarının MRG sonuçları değerlendirildiğinde atrofi olanların büyük bir kısmında hafif atrofi olduğu, ancak paranoid grupta bir hastada orta, rezidüel grupta bir hastada ağır atrofi olduğu görülmüştür. Ventriküler dilatasyonu olanların büyük bir kısmında hafif dilatasyon görülürken, katatonik ve rezidüel gruplarda birer hastada orta düzeyde dilatasyon belirlenmiştir. Atrofi, ventriküler dilatasyon ve hiperintens foküsü olan ve olmayanlar arasında, biyokimyasal parametreler açısından yapılan değerlendirmelerde anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.

Çalışmaya dahil olguların bazı değişkenleriyle ilgili korelasyon değerleri Tablo 25' de sunulmuştur.

Yapılan Pearson korelasyon testi sonucu Ig A ile Ig G, Ig M, C4 ve yaş arasında; Ig G ile Ig A, Ig M ve AMG arasında; Ig M ile Ig A, Ig G, C3, C4, AMG ve TRF arasında; C3 ile Ig M, C4, Lökosit sayısı, AAG, HPT, AAT, TRF, yaş ve hastalık süresi arasında; C4 ile Ig A, Ig M, C3, AAG, HPT, AAT ve hastalık süresi arasında; lökosit sayısı ile C3, AAG, CRP, HPT ve AAT arasında; sIL-2R' leri ile HPT, AAT ve yaş arasında; AMG ile Ig G, Ig M, TRF ve Albümin arasında; AAG ile C3, C4, lökosit sayısı, HPT, AAT ve yaş arasında; CRP ile lökosit sayısı, HPT ve AAT arasında; HPT ile C3, C4, lökosit sayısı, sIL-2R, AAG, CRP, AAT ve yaş arasında; AAT ile C3, C4, lökosit sayısı, sIL-2R, AAG, CRP, HPT, yaş ve hastalık süresi arasında; TRF ile Ig M, C3, AMG arasında. Albümin ile AMG arasında; yaş ile Ig A, C3, AAG, HPT, AAT, hastalık süresi ve hastaneye yatış sayısı arasında; hastalık süresi ile C3, C4, AAT, yaş ve hastalık süresi arasında; hastaneye yatış sayısı ile yaş ve hastalık süresi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

TABLO-25:BAZI KLİNİK ÖZELLİKLERLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

	IGA	IGG	IGM	C3	C4	LÖKOS	SİL2R
IGA	1,00						
IGG	,30**	,30**	,25**	,18	,20*	,18	,04
IGM	,25**	1,00	,25**	,14	,01	,03	,11
C3	,18	,25**	1,00	,24**	,37**	,01	,11
C4	,20*	,14	,24**	1,00	,68**	,29**	,12
LÖKOS	,18	,01	,37**	,68**	1,00	,13	,06
SİL2R	,04	,03	,01	,29**	,13	1,00	,01
A2MG	,03	,11	,11	,12	,06	,01	1,00
AAG	,05	,32**	,29**	,06	,05	,09	,05
CRP	,08	,01	,01	,63**	,45**	,27**	,08
HPT	,08	,11	,17	,09	,04	,22*	,10
AAT	,03	,08	,17	,40**	,28**	,25**	,24**
TRF	,10	,02	,03	,33**	,25**	,22*	,21*
ALBUM	,08	,02	,22*	,27**	,15	,03	,04
YAŞ	,20*	,10	,09	,06	,07	,04	,11
HAST.SÜ	,05	,01	,08	,19*	,16	,12	,20*
H.YATIŞ.S	,02	,04	,06	,25*	,26*	,03	,01
KPDÖ	,18	,05	,22*	,18	,02	,22	,03
		,03	,05	,10	,02	,17	,15

*0,05

**0,01

Not: Lökos=lökosit sayısı,

Album I=albümin,

Hast. Sü. =hastalık süresi,

H. Yatiş s. = hastaneye yatiş sayısı

TABLO-25:BAZI KLİNİK ÖZELLİKLERLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ (DEVAM)

	A2MG	AAG	CRP	HPT	AAT	TRF	ALBUM
IGA	-,03	,05	-,08	,08	-,03	-,10	-,08
IGG	,32**	-,01	,11	-,08	-,02	-,02	,10
IGM	,29**	,01	-,17	,17	,03	,22*	,09
C3	,06	,63**	,09	,40**	,33**	,27**	-,06
C4	,05	,45**	-,04	,28**	,25**	,15	-,07
LÖKOS	-,09	,27**	,22*	,25**	,22*	-,03	-,04
SİL2R	-,05	,08	,10	,24**	,21*	-,04	-,11
A2MG	1,00	-,14	,04	-,08	,06	,19*	,20*
AAG	-,14	1,00	,18	,59**	,56**	,07	-,11
CRP	,04	,18	1,00	,27**	,37**	-,32**	-,19*
HPT	-,08	,59**	,27**	1,00	,49**	,01	-,22*
AAT	,06	,56**	,37**	,49**	1,00	,04	-,10
TRF	,19*	,07	-,32**	,01	,04	1,00	,05
ALBUM	,20*	-,11	-,19*	-,22*	-,10	,05	1,00
YAŞ	-,40**	,28**	,01	,35**	,34**	-,04	-,23*
HAST.SÜ	-,29**	,22	,09	,05	,28*	-,00	-,11
H.YATIŞ S.	-,30**	,20	,12	,09	,17	-,11	-,11
KPDÖ	-,13	-,13	-,08	-,06	-,08	-,00	-,15

...İNİN ÖZELLİKLERLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ (DEVAM)

	YAŞ	HAST. SÜ	H. YATIŞ. S	KPDO
IGA	,20*	,05	,02	,18
IGG	,01	,04	,05	,03
IGM	,08	,06	,22*	,05
C3	,19*	,25*	,18	,10
C4	,16	,26*	,02	,02
LÖKOS	,12	,03	,22	,17
SİL2R	,20*	,01	,03	,15
A2MG	,40**	,29**	,30**	,13
AAG	,28**	,22	,20	,13
CRP	,01	,09	,12	,08
HPT	,35**	,05	,09	,06
AAT	,34**	,28*	,17	,08
TRF	,04	,00	,11	,00
ALBUMİ	,23*	,11	,11	,15
YAŞ	1,00	,55**	,41**	,03
HAST. SÜ	,55**	1,00	,59**	,15
HYATIŞ. S	,41**	,59**	1,00	,03
KPDÖ	,03	,15	,03	1,00

5. TARTIŞMA

Şizofreni ve benzeri psikoza, etyopatogenezi henüz aydınlatılmamıştır. Başta şizofreni olmak üzere bu tip hastalıkların etyopatogenezi için çok sayıda biyolojik model geliştirilmiştir. Bunların en eskilerinden ve en tartışmalı olanlarından biri "şizofreninin immün varsayımı" dır (47, 59).

Konuyla ilgili olarak yapılan çok sayıda araştırma sonucu şizofrenili hastalarda; hücrel bağışıklık, sitokin üretimi ve sitokin seviyesi, solubl sitokin reseptörleri ve AFP düzeylerinde değişiklikler tespit edilmiştir (3, 47, 98, 99).

Bu çalışmada temel olarak aşağıdaki konular tartışılacaktır.

- 1- Hücrel bağışıklığın monositik kolundaki bozukluğa işaret eden akut faz proteinleri ile immünoglobulinler, C3 ve C4' ün tedavi öncesi düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması sonucu elde edilen sonuçlar ve bunların hastalığın bazı özellikleri ile olan ilişkileri,
- 2- Hücrel bağışıklığın T-lenfositik kolundaki bozukluğa işaret eden sIL-2R' lerinin tedavi öncesi düzeylerinin kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırılması sonucu elde edilen sonuçlar ve bunun hastalığın bazı özellikleri ile olan ilişkisi,
- 3- Akut faz proteinleri, immünoglobulinler, C3, C4 ve sIL-2R' lerinin tedaviyle değişimi, bunun olası nedenleri ve tedavide kullanılan ilaçların bu değişkenler üzerine olan etkileri

Çalışma, metot kısmında belirtilen ölçütlere uyan 82 hasta (58 erkek, 24 kadın) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Klasik bilgilere göre, şizofreni ve benzeri psikoza her iki cinsiyette de eşit oranda görülmektedir. Hasta grubumuzdaki cinsiyet farkı tamamen tesadüfidir. Kontrol grubuyla hasta grubunun, hasta grubunun da kendi alt grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4).

Tanıya göre yaş ortalamaları arasında yapılan ANOVA sonucu anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 4). Bu farklılık, paranoid ve farklılaşmamış tip şizofrenilerin yaş farkından kaynaklanmıştır. İlgili tablo incelendiğinde paranoid ve rezidüel tipdeki hastaların biraz daha

ileri, farklılaşmamış tipdeki hastaların biraz daha erken yaşlara sahip oldukları görülür. Rastgele oluşturduğumuz örneklem, yaş özellikleri açısından konuyla ilgili bazı çalışmaların örnekleriyle benzerdir (65, 100, 101).

İlk hastalanma yaşına bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 5). Bu anlamlılık paranoid tipteki hastaların yaş ortalamalarının dezorganize, farklılaşmamış ve rezidüel tipteki hastalara göre yüksek olmasından kaynaklanmıştır. Literatürde paranoid tip şizofrenilerin biraz daha geç, dezorganize ve rezidüel tip şizofrenlerin biraz daha erken yaşlarda başladıkları bildirilmektedir. (1, 2, 8, 9, 12, 102). Hastalık süreleri, epizod süreleri ve KPDÖ puanları açısından gruplar arasında fark olmaması, gruplardaki hastaların birbirlerine yakın klinik özellikler taşıdığını göstermektedir. KPDÖ puanlarına bakıldığında olguların daha çok orta şiddette psikotik bozukluklarının olduğu görülmektedir.

Bazı demografik ve klinik özelliklerden kısaca bahsettikten sonra, şimdi de başlıklar halinde elde ettiğimiz sonuçların yorumu yapılacaktır.

Şizofreni ve benzeri psikozlar ile akut faz proteinlerinin ilişkisi

Bu çalışmanın en önemli amaçlarından biri şizofreni ve benzeri psikozlarda akut faz proteinleri düzeylerinin araştırılmasıdır. AFP' leri akut ve kronik enflamatuvar ya da immünolojik bozuklukların tanısında, tedaviye yanıtının izlenmesinde ve prognozlarının öngörülmesinde oldukça kullanışlı ve duyarlı maddelerdir (77, 103, 104). Bundan dolayı şizofreni ve benzeri psikozlarda AFP' lerinin düzeylerindeki değişikliklerin araştırılması bu grup hastalıkların olası immün yönü hakkında fikir verebilir.

Tablo 6 incelendiğinde hasta gruplarında pozitif AFP düzeylerinin kontrol grubundan genellikle yüksek olduğu görülür. Bu durum AAT, CRP ve AAG için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HPT için sınırda anlamlılık ($p=0,066$) tespit edilmiştir.

AAT, enflamatuvar olayların hem akut, hem de kronik dönemlerinde plazma düzeyi yükselen bir AFP' dir (76). Çalışmada, AAT düzeylerinin paranoid ve katatonik tip şizofrenlerde kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu gruplarda genellikle yaş ortalaması yüksek, hastalık süresi uzun ve KPDÖ puanları yüksek olgular yer almaktadır. Paranoid ve katatonik tiplerin bu özellikleriyle AFP' lerinin ilişkisi ileride tartışılacaktır. AAT düzeyi enflamatuvar hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak artabilir. Öte yandan sirkadiyan ritm, yaş ve beslenme durumu da AAT düzeylerini etkileyebilir (105). Şizofreni ve benzeri psikozlarda AAT düzeylerini ve hastalıkla olan ilişkilerini inceleyen

herhangi bir araştırmaya rastlanamamıştır. Fakat AAT, depresyonlu hastalarda diğer pozitif AFP' leri ile birlikte incelenmiş ve d¼zeyi kontrollerden y¼ksek bulunmuştur. Üstelik bu y¼ksekliđin hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olduğu ileri sür¼lm¼řtür (105, 106). Bizim hastalık süresi uzun ve KPDÖ puanları y¼ksek olan hastalarda AAT d¼zeylerini y¼ksek bulmamız, bu hastalarda depresyona benzer şekilde imm¼n aktivasyonun olabileceğini d¼ř¼nd¼rmektedir.

CRP d¼zeyleri farklılaşmamış tip şizofrenler hariç tüm gruplarda kontrollerden y¼ksek bulunmuştur (Tablo 6). Bu y¼kseklik dezorganize ve rezid¼el şizofreni gruplarında daha belirgindir. CRP üzerinde çok çalışılmış bir AFP' dir. CRP' nin imm¼n ve enflamatuvar süreçlerin tamamına yakınıyla doğrudan ilişkisi vardır ve bu gruptaki hastalıkların tanı ve tedavisinde oldukça fazla kullanılan bir göstergedir (104). CRP, depresyonda olduğu gibi fonksiyonel psikozlarda da y¼kselebilen bir AFP' dir (81,105, 106). CRP' nin ruhsal hastalıklardaki önemi, IL-1 d¼zeyleriyle arasında olan yakın ilişkiden kaynaklanmaktadır (81). Çünkü IL-1 MSS' de dopamin, 5HT, norepinefrin, asetilkolin ve GABA gibi nörotransmitterlerin d¼zeylerini etkileyerek ortaya psikotik ya da depressif belirtilerin çıkmasına neden olmaktadır (106). Ohaeri' ye göre (81), CRP psikozların özellikle akut dönemlerinde artmakta ve semptomların azalmasına bağlı olarak d¼zeyi azalmaktadır. CRP intram¼sk¼ler enjeksiyonlar, diyet, aşırı sigara içimi ve ilaçlarla etkilenebilen bir AFP' dir. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen hastalara intram¼sk¼ler enjeksiyondan kaçınılmış ve olabildiğince az sigara içmelerine müsaade edilmiştir. Ancak hastanede yatanlar haricinde standard bir diyet uygulanamamıştır. Bizim genel olarak psikozlu hastalarda CRP' nin y¼ksek olduğu şeklindeki bulgumuz, herhangi bir nedenle IL-1 aktivitesinin arttığını ve bu artışın dopamin d¼zeylerini artırarak bir yandan klinik belirtilerin oluşmasına ve bir yandan da CRP d¼zeylerinin y¼kselmesine yol açtığını d¼ř¼nd¼rmektedir.

AAG d¼zeyleri b¼t¼n hastalık gruplarında kontrollerden daha y¼ksektir (Tablo 6). Bu y¼kseklik şDP grubunda anlamlı bulunmuştur. Anlamlılık şDP' ların AAG d¼zeylerinin kontrol grubuna göre y¼ksek olmasından kaynaklanmıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar AAG' nin belirgin imm¼noreg¼latuvar rol¼ olduğunu göstermektedir (104). şizofrenisi olan hastalarda AAG ile ilgili herhangi bir araştırmaya rastlanamamıştır. Ancak AAG' nin pozitif bir AFP' i olduğu göz önüne alınırsa genel bir imm¼n aktivasyon durumunun olduğunu d¼ř¼nd¼đ¼m¼ř şizofrenide d¼zeylerinin y¼ksek olması beklenebilir. Benzer şekilde imm¼n

mekanizmaların önemli rol oynadığı düşünülen depresyonda da diğer AFP' leri gibi AAG düzeyleri yüksek bulunmuştur (78, 105, 106, 107).

Çalışmada HPT düzeylerinin farklılaşmamış tip şizofreniler hariç kontrollerden yüksek olduğu görülmüş ve bu istatistiksel olarak sınırdan anlamlı bulunmuştur ($p= 0.066$). En yüksek oranlar sırasıyla katatonik tip şizofreni ve ŞBP' lerde tespit edilmiştir. Yapılan çok sayıda araştırma sonucu hiperhaptoglobininin immün aktivasyonla ilişkili olduğu ve enflamasyonun söz konusu olduğu bütün hastalıklarda HPT' in yükselebileceği gösterilmiştir (79, 108, 109).

Maes ve arkadaşları, haptoglobin kan düzeyleri ile birçok lökosit alt tipi, IL-1 β ve IL-6 arasında pozitif bir korelasyon olduğunu, böylece haptoglobin yüksekliğinin hücresel bağışıklık artışı anlamına geldiğini ileri sürmüştür (108). Şizofreni ve benzer psikozlar için sınırdan anlamlı bulduğumuz haptoglobin düzeyi yüksekliği bu hastalıklarda hücresel bağışıklığın artmış olduğunu düşündürmektedir (3, 5). HPT, hücresel bağışıklık bozukluğu ile birlikte olduğu düşünülen depresyonda da düzeyi en belirgin yükselen AFP' dir (110).

Genel olarak buraya kadar incelediğimiz pozitif AFP düzeyleri ile ilgili bulguları göz önüne alırsak, hasta gruplarında kontrol grubuna göre artmış bir pozitif AFP yanıtından bahsetmek mümkündür. Bu bulgular şizofrenili hastalarda AFP düzeylerinin artışıyla karakterize hücresel immünite artışı olduğunu düşündürmektedir. Bu ve benzeri çalışmalardan elde edilen sonuçlar bir araya getirildiğinde, AFP' lerinin artışıyla kendini gösteren immün-enflamatuvar cevabın, şizofreni ve benzeri psikozların özellikle de şizofrenin patofizyolojisini açıklamada yardımcı olabileceği anlaşılmaktadır (3-5, 81). Nedeni her ne olursa olsun ortaya çıkan akut faz cevabı esnasındaki AFP' i değişikliklerinin fizyolojik nitelikleri henüz netleşmemiştir. Ancak AFP' lerinin enflamasyon sırasında enflamatuvar ajanlarla etkileşerek proteolitik enzimleri inhibe ettiği, toksik molekülleri nötralize ettiği ve antioksidan rolü oynadığı düşünülmektedir (111). Öte yandan şizofreni ve benzeri psikozlardaki immün-enflamatuvar cevabın nedenleri net değildir. Fakat otoimmün bir sürece, viral enfeksiyon veya reaktivasyonuna ve şizofreni patofizyolojisiyle ilişkili olmayan stres gibi nonspesifik faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (5).

Negatif bir AFP' i olan AMG düzeyleri hem kontrol ve hastalar, hem de hasta grupları arasında farklı bulunamamıştır (Tablo 7). AMG, hücresel bağışıklığın bir göstergesi olarak düşünülmekte ve enflamatuvar olaylarda diğer negatif AFP' leri gibi düzeylerinin azaldığı

ileri sürülmektedir (112). Şizofreni ve benzeri psikozlarda AMG ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanamamıştır. Depresyonla ilgili yapılmış bazı çalışmalarda AMG düzeyleri düşük bulunmuş ve bu durumun AFP yanıtının dolayısıyla da hücrel immünite artışının bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (105, 106) Çalışmamızda bazı gruplarda AMG seviyesinin kontrollerden anlamlı olmasa da bir miktar yüksek bulunması başta beslenme ve sigara içimi olmak üzere nonspesifik faktörlere ve laboratuara bağlı olabilir.

Diğer bir negatif AFP olan TRF düzeylerinin tedavi öncesi ortalamaları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 7). Katatonik, rezidüel ve ŞDP' ların değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüştür. Konu ile ilgili araştırmalar enflamatuvar olaylarda negatif bir AFP olan TRF düzeylerinde genellikle bir düşme olduğundan bahsetmektedir (75, 105). Oysa bizim verilerimiz kontrollere göre daha ziyade yükselme olduğunu göstermektedir. Literatürdeki bulgularla bizim bulgularımız arasındaki çelişkinin nedenleri net değildir. Sigara ve beslenme gibi nonspesifik faktörler, örneklem ve laboratuvar yöntemlerindeki farklılıklar bu sonuca yol açmış olabilir.

Albümin düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır (Tablo 7). Oysa enflamatuvar olaylarda TRF düzeylerinde olduğu gibi Albümin düzeylerinde de düşme beklenirdi (110). Konuyla ilgili yapılmış çalışmalar gözden geçirildiğinde kronik olgularda daha yüksek Albümin düzeylerinin olduğu görülmektedir (64, 70). Hasta gruplarındaki Albümin düzeylerinin kontrol grubundan farklı bulunamaması, olguların daha çok genç, hastalık sürelerinin genellikle kısa ve yarıya yakınının ilk epizoda sahip olmasına bağlı olabilir.

AFP düzeylerinin tedavi öncesi belirtilere göre dağılımı Tablo 8' de gösterilmektedir. Tablo incelendiğinde pozitif AFP' lerinden sadece AAT için pozitif belirtililerde anlamlı yükseklik ve negatif AFP' lerinden AMG için negatif belirtililerde anlamlı düşüklük görülmektedir. Tabloda en fazla dikkat çeken husus ise pozitif AFP' lerinin genellikle pozitif ve karma belirtili psikozlarda yüksek olması, buna karşın negatif belirtili psikozlarda düşük olmasıdır. Bu durum pozitif belirtili psikozlarda daha belirgin akut faz cevabı, başka bir ifadeyle immün sistemin daha fazla rolü olduğu şeklinde yorumlanabilir. Konu ile ilgili araştırmalar, AFP' lerinin salınımında etkili olan IL-1, IL-6 ve IL-2 gibi sitokinlerin aynı zamanda merkezi sinir sisteminde katekolaminerjik sistemi ve özellikle dopamin nörotransmisyonunu etkilediğini bildirmektedir (3, 113, 114). Nitekim Maes ve

arkadaşlarına göre. dışarıdan IL-1 ve IL-2 verilmesi görsel ve işitsel hallüsinasyonlara, paranoya, hezeyan, ajitasyon, irritabilite, bilişsel bozukluk, anergi ve yorgunluğa neden olmaktadır (5). Görüldüğü gibi bu belirtiler daha çok pozitif nitelikli belirtilerdir. Dolayısıyla değişik etkenler sonucu yükselen IL-1, IL-2 ve IL-6 düzeylerinin dopamin düzeyini artırarak pozitif belirtilere yol açmış olabileceği ileri sürülebilir. Aynı zamanda IL-1, IL-2 ve IL-6 düzeylerinin artması, pozitif belirtiler yanında pozitif AFP düzeylerinin artmasına da neden olabilmektedir.

Hastalığın ilk epizod (daha çok akut) ya da tekrarlayan epizod (daha çok kronik) olup olmamasına göre yaptığımız değerlendirmede ise hem pozitif, hem de negatif AFP' leri açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır (Tablo 9). Bu sonuç epizod tipiyle AFP düzeyleri arasında ilişki olmadığını düşündürmektedir. Literatürde, konu ile ilgili olarak şizofreni ve benzeri psikozlarda yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bir çalışmada ise tekrarlayan epizoda sahip psikozların her epizodunda benzer immün değişikliklerin olduğu ve bu durumun otoimmün bir hastalığı düşündürdüğü ileri sürülmüştür (115).

AFP' leri ile antipsikotik ilaç tedavisi arasındaki ilişki

Çalışmamızda AFP'lerinin ilaç kullanmayan ya da ilaçları kesilmiş olgularda düzeylerinin ölçümü yanında bu düzeylerin antipsikotik ilaç tedavisiyle nasıl değiştikleri de araştırılmıştır.

AFP'lerinin belirti gruplarına göre tedaviyle değişimi incelendiğinde genel olarak bir azalma olduğu görülmüştür (Tablo 10). Bu azalma pozitif belirtili olgularda CRP, karma belirtili olgularda AAT, HPT ve CRP için anlamlı bulunmuştur. Negatif AFP' leri için negatif belirtili olgularda daha belirgin olan bir artma eğilimi gözlenmiştir. Bu sonuç, antipsikotik tedavinin pozitif AFP düzeylerinde azalmaya, negatif AFP düzeylerinde artmaya neden olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Antipsikotik ilaçların genellikle immünosupresyon yapıcı etkileri göz önüne alındığında bu durumun klasik bilgilerle uyduğu söylenebilir (3).

Tablo 11' e bakıldığında da benzeri sonuçların olduğu görülebilir. Literatürde antipsikotik tedavinin AFP düzeyleri üzerindeki etkilerini inceleyen yeterli sayıda araştırma bulunamamıştır. Tedaviyle CRP arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada semptomların azalmasıyla CRP düzeylerinin de azaldığı tespit edilmiştir (81). Antipsikotik ilaçların AFP düzeyleri üzerine doğrudan etkisi olduğunu bildiren araştırmalara rastlanamamasına karşın, bu ilaçların AFP düzeylerini etkileyen IL-1, IL-6 ve IL-2 üretimi ve salınımı üzerine etkisi

olduğuna dair çok sayıda araştırma olduğu görülmüştür. Bu araştırmalar gözden geçirildiğinde, psikoza ların akut dönemlerinde sitokinlerin plazma düzeylerinin arttığı ve tedaviyle hastalar remisyona girdiğinde düzeylerinin azaldığı anlaşılmıştır (116-120). Öte yandan Hyman ve Nestler' in (29) bildirdiği gibi, ilaçların uzun dönemde hücre ileti yolaklarında ve gen ekspresyonunda bazı uyum mekanizmalarının gelişmesine yol açarak AFP düzeylerinde de bazı değişikliklere yol açabileceği ileri sürülebilir.

Hastalık belirtilerinin yoğun olduğu dönemde saptadığımız genel immün aktivasyon artışının subkronik antipsikotik tedaviyle nasıl değişeceği ilginç sonuçlar verebilir. Benzer düşüncelerden yola çıkılarak antipsikotik ilaçların bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların sonucunda özellikle klasik (tipik) antipsikotiklerin immnsupressif, atipik antipsikotiklerin ise kompleks immünomodülatör etkilerinin olduğu anlaşılmıştır (3, 4, 47, 121).

Kullanılan antipsikotik ilaç tipinin AFP düzeyleri üzerine etkisi Tablo 12' de gösterilmiştir. Tablo 12 incelendiğinde klasik antipsikotiklerin AAG ve Albümin hariç bütün AFP düzeylerinde azalmaya yol açtığı, ancak bunun sadece AAT ve CRP için anlamlı olduğu görülür. Atipik antipsikotiklerle de Albümin düzeylerinde değişiklik olmaması haricinde azalma eğiliminin olduğu, fakat bu grupta sadece HPT için azalmanın anlamlı olduğu görülür. Bu bulgular literatürle uyumludur (3, 81, 120).

Güçlü antipsikotik etkiye sahip mikst dopamin D1/ D2 reseptör antagonistleri olan haloperidol, klorpromazin ve flupentiksol gibi klasik antipsikotikler immünosupresyon yaparlar (3, 122). Oysa atipik antipsikotiklerin bir kısmı daha az immünosupresyon yaparken (sulpirid gibi), bir kısmı da immünosupresyona ek olarak proenflamatuvar etkilerde (clozapin gibi) bulunabilirler (121). Clozapin' in proenflamatuvar etkisi IL-6' yı artırarak ortaya çıkar. Böylece clozapin tedavisinin dolaylı olarak AFP düzeylerinde artışa neden olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda üç aylık tedavi sonrasında genel olarak gözlediğimiz ancak istatistiksel olarak birkaçının dışında anlamlı bulamadığımız AFP düzeylerdeki değişim belki daha uzun tedavi sürelerinde net olarak gzlenebilirdi. Çünkü, özellikle şizofrenide bir psikotik epizodun doğal seyri aylarca sürebilmektedir. Klasik bilgilere göre ilk atak psikotik bozuklukta en az 6 ay, ikinci ve sonraki ataklarda en az 1 yıl ve daha fazla süre tedavi gerekmektedir (6). Bu nedenle AFP' leri ve antipsikotik tedavi arasındaki ilişkiler hakkında

net bulgular elde etmek için tedavinin daha sonraki dönemlerinde de ölçümlerin tekrarlanması gerekir.

Şizofreni ve benzeri psikoza ile Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 düzeyleri ve lökosit sayılarının ilişkisi

Bağışıklık sisteminin önemli bir bölümü olan hümorale bağışıklığın durumu da bu çalışmada incelenmiştir. Çünkü hümorale bağışıklığa dahil immunoglobulinler ve kompleman sistemi akut faz cevabıyla yakinen ilişkilidirler (50, 74).

Tablo 13 incelendiğinde, tedavi öncesinde Ig G, Ig A ve Ig M düzeylerinin hastalık tipleri arasında farklı olmadığı görülür. Konu ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde bulgular arasında tutarsızlık olduğu anlaşılmıştır. Bir kısım araştırmacılar şizofrenide immunoglobulin düzeylerinde hiç bir değişiklik olmadığını ileri sürerken (64, 70, 123); bir kısmı artma (63), bir kısmı azalma (66) ve bir kısmı da bazı immunoglobulin tiplerinde artma ya da azalma (62, 65, 67-69, 124-126) olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim bulgularımız Ig düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığını ileri süren çalışma bulgularıyla uyumludur (64, 70, 123). Bu sonuç iki şekilde yorumlanabilir: İlki şizofreninin hümorale bağışıklıktan daha çok hücresele bağışıklıktaki bir bozulma ile birlikte olduğudur (makrofaj - T - lenfosit hipotezi) (58). Diğeri ise şizofrenlerde klinik belirtilerin başlamasından önce beyinde viral ya da otoimmün değişikliklerin olduğu, bu değişikliklere bağlı olarak erken dönemde hümorale bağışıklık yanıtının oluştuğu ve hastalığın kliniğinin ilerlemesiyle bu yanıtın ortadan kalktığı yönündedir (127). Konu ile ilgili yapılan çalışmalar göz önüne alındığında bu iki görüşten ilkinin daha geçerli olduğunu, immunoglobulin düzeylerinde gözlenen ılımlı artışların ise hastalığa ikincil olarak ortaya çıkan değişikliklere bağlı olarak ortaya çıktığını söyleyebiliriz.

Hastaların belirtilere göre gruplandırılması sonucu, immunoglobulinler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 14). Oysa her üç Ig tipi için negatif belirtili psikoza, pozitif ve karma belirtililere oranla anlamlı olmasa da daha düşük Ig düzeyleri izlenmektedir. Bu durum Müller' in Ig ve Albümin azalmasıyla, negatif semptomatoloji arasında kurduğu ilişkiyle uyumlu kabul edilebilir (70).

Epizod tipine göre yapılan değerlendirmede Ig' ler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 15). Oysa ilk epizodlarda her üç Ig tipi için yükseklik göze çarpmaktadır. Yani hastalık kronikleştikçe Ig düzeylerinin azaldığı söylenebilir. Bu durum literatürdeki bazı çalışmalarla uyumludur (62, 63, 125). Araştırmacılar, hastalığın başlangıcında

stres, enfeksiyon ve başka fiziksel hastalıklar gibi nonspesifik nedenlerle Ig düzeylerinin yüksek olabileceğini, hastalık süresi uzadıkça bu faktörlerin etkisinin azaldığını ve dolayısıyla Ig düzeylerinin başlangıçtan daha az olabileceğini ileri sürmüşlerdir (63, 66, 67).

Çalışmada C3' ün hastalardaki düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 13). Yaptığımız post hoc test ile anlamlılığın kontrol ile ŞDP' lar ve paranoid tip ile ŞDP' lar arasında olduğu anlaşılmıştır. Literatürde, psikotik hastaların kompleman sistemlerine yönelik çalışmalardan elde edilen sonuçların birbiriyle çeliştiği göze çarpmaktadır. Bazı çalışmalarda C3 ve C4' ün düzeylerinde değişiklik bulunamadığı (72), bazılarında azalma (73), bazılarında ise artma (62, 123, 125) olduğu ileri sürülmüştür. Bizim C4 düzeylerini kontrollerden farklı bulamayışımız düzeylerin değişmediğini ileri süren çalışmaya; C3 için belirlediğimiz yükseklik ise artma olduğunu ileri süren çalışmalarla uyumaktadır. Kompleman sisteminde C3 için tespit ettiğimiz yükseklik, bu komponentlerin enflamatuvar reaksiyonlarda tetik görevi görmelerinden dolayı önemlidir. Bu nedenle çoğu araştırmacı C3 ve C4' ü "akut faz reaktantı" olarak dahi adlandırmışlardır (125). Bu bulgulardan hareketle özellikle C3' ün şizofrenili hastalarda immün yanıtın ortaya çıkmasında önemli rolü olduğu ileri sürülebilir.

Başka bir immünolojik parametre olan lökosit sayısı açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 13). Ancak dikkat edildiğinde hasta gruplarındaki lökosit sayılarının kontrol grubundan biraz daha fazla olduğu görülebilir. Lökosit sayısı çok kaba bir biçimde immünolojik değişiklikleri yansıtabilir. Fakat asıl önemli olan özellikle T-hücrelerinin alt tiplerinin incelenmesidir (98, 99). Çalışmamızda lökosit formülüne, özellikle lenfosit alt tiplerine bakılmadığı için bu konu spekülasyona açıktır.

Belirtilere göre C3 düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunmazken, C4 düzeyleri açısından fark tespit edilmiştir (Tablo 14). Pozitif belirtili hastalarda C4 düzeylerinin anlamlı, C3 düzeylerin anlamlı olmasa da ılımlı yüksekliği, pozitif belirtili psikozların etyopatogenezinde kompleman sisteminin daha fazla rol oynadığını gösterebilir. Lökosit sayısı için gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 14).

Kompleman düzeylerine epizod tipi açısından bakıldığında C3 için istatistiksel olarak anlamlı, C4 içinse anlamsız sonuçlar elde edilmiştir. Olgular kronikleştikçe C3' de bariz olmak üzere, C3 ve C4 düzeyleri artmaktadır. Bu sonuç immün-enflamatuvar süreçlerin hastalık süresince devam ettiğini düşündürmektedir.

Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4 düzeyleri ve lökosit sayıları ile antipsikotik ilaç tedavisi arasındaki ilişki

Tedavi öncesi ve sonrası belirti grupları arasında Ig düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Tablo 16 incelendiğinde pozitif belirtililerde bütün Ig düzeyleri için tedaviyle artış; negatif belirtililerde Ig G' de artış, Ig A ve Ig M' de azalma; karma belirtililerde ise hepsinde azalma görülmektedir. C3 için karma belirtililer grubunda, C4 içinse pozitif belirtililer grubunda anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bütün bu sonuçların kullanılan ilaçların immün nitelikli etkilerine bağlı olabileceği ve daha homojen gruplarda araştırılması gerektiği söylenebilir.

Tanılara göre tedavi öncesi ve sonrası Ig düzeyleri incelendiğinde, sadece rezidüel tiplerin Ig düzeylerinde anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür (Tablo 17). Literatürde antipsikotik ilaçların Ig düzeyleri üzerine olan etkileri konusunda farklı görüşler vardır. Bir kısım araştırmacılar, antipsikotiklerin Ig düzeylerini azalttığını ileri sürerken (125, 128), bir kısmı da değiştirmedığını ileri sürmüştür (62, 66).

C3 düzeyleri paranoid ve rezidüel tiplerde anlamlı olarak artmış, ŞDP' larda ise anlamlı olarak anlamlı olarak azalmış bulunmuştur (Tablo 17). Ancak genel olarak artış yönünde eğilim gözükmemektedir. Literatürde uzun süreli antipsikotik ilaç kullanımının C3 düzeylerini azalttığı bildirilmiştir (73). Bu çelişkinin, tedavi süremizin üç ay gibi kısa oluşundan kaynaklandığını düşünüyoruz. Yaptığımız değerlendirme sonucu, C4 için tedavi öncesi ve sonrası tanı grupları arasında fark bulunamamıştır.

Lökosit sayıları için genellikle azalma gözlenirken, bu azalma sadece dezorganize tipler için anlamlı bulunmuştur. Katatonik ve rezidüel tiplerde ise anlamlı olmayan artışlara rastlanmıştır. Klasik antipsikotiklerin lökosit sayılarını değiştirmedığını ileri süren çalışmalar vardır (129).

Ig, kompleman ve lökosit düzeylerine ilaçların etkisi incelendiğinde sadece C3 için klasik antipsikotik ilaç tedavisi gören grupta anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Tablo 18). Klasik antipsikotiklerin Ig G hariç diğer Ig' ler ve kompleman sistemi üzerine olan etkisi artış yönündedir. Ancak daha önce de tartışıldığı gibi antipsikotiklerin bu kadar kısa sürede etkisinin ne olduğu hakkında karar vermek yanıltıcı olabilir.

Şizofreni ve benzeri psikozlar ile sIL-2R' nin ilişkisi

Çalışmanın başka bir kısmını da sIL-2R' leri oluşturmaktadır (Tablo 19). sIL-2R' leri, birçok immün-enflamatuvar hastalıkta çalışılmış ve immün sistem aktivasyonunu iyi gösterebilen bir markördür (60). sIL-2R' leri, aralarında depresyon ve şizofreninin de bulunduğu bazı psikiyatrik hastalıklarda, bu hastalıkların patogenezinde önemli olduğu düşünülen T-hücre aktivasyonunu yansıttığı düşünülmekte ve incelenmiştir (5, 57, 59, 130-132).

Tedavi öncesi yaptığımız değerlendirme sonucu sIL-2R düzeyi açısından kontrol ve hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 19). Bu sonuç sIL-2R' nin kontrollere oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalarla uyusmamaktadır (57, 130-132). Ancak Baker' in şizofrenlerde sIL-2R' nin de dahil olduğu tüm sitokin düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırıp farklılık bulamadığı çalışmasıyla ve Müller' in benzer sonucu veren çalışmasıyla uyumludur (133, 134).

Literatür incelendiğinde sIL-2R' lerin kontrollerden yüksek bulunduğu çalışmaların birçoğunda antipsikotik tedavinin devam ettiği esnada düzeylere bakıldığı, bir kısmında da kısa drop-out süresinden sonra örneklerin alındığı görülür (57, 59, 131). Antipsikotiklerin uzun süreli tatbikinin sIL-2R düzeylerini artırdığı düşünülmektedir (57, 129, 134). Dolayısıyla araştırmalarda bu durumun göz önüne alınarak ya hiç antipsikotik almamış, ya da çok uzun drop-out dönemi olan olgularda düzeylerin bakılması yararlı olacaktır. Çalışmamızda uygulanan 4 haftalık drop-out süresi ve olguların yaklaşık % 40' ının yeni olgular olması (hiç antipsikotik almamış) bu şartları kısmen de olsa karşılamaktadır.

sIL-2R düzeyleri yaşla birlikte artmaktadır (60). Bu nedenle Maes' in (5) önerdiği şekilde hastalarımızı 35 yaş altı ve 35 yaş üstü gruplara ayırarak incelemeyi uygun bulduk. Tablo 19 dikkatlice incelendiğinde 35 yaş altındaki grupta hastaların genellikle kontrollerden yüksek, 35 yaş üstündeki grupta ise kontrollerin hastalardan yüksek sIL-2R' ü düzeylerine sahip oldukları görülür. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Literatürde genç kontrol ve hastalar arasında belirgin fark olduğundan söz edilirken, yaşlı kontrol ve hastalar arasında fark olmadığı belirtilmiştir (5). Tanı gruplarına göre 35 yaş altı ve 35 yaş üstü olguların sIL-2R' ü düzeylerini karşılaştırdığımızda, sadece 35 yaş üstü grubundaki kontrol ve ŞDP olgularında anlamlı artış tespit edilmiştir. Yaşlı kontrollerin genç kontrollerden yüksek sIL-2R düzeylerine sahip olmaları literatürle uyusmaktadır.

Epizod tipine göre yaptığımız değerlendirme sonucu ilk ya da tekrarlayan epizoda sahip olgular arasında sIL-2R düzeyleri açısından istatistiksel fark bulunamamıştır (Tablo 20). Tekrarlayan epizodlu hastalarda sIL-2R düzeylerinin biraz daha düşük olması, bu gruptaki hastaların daha yaşlı hastalar olmasından veya çalışma öncesinde uzun süreli klasik nöroleptiklere maruz kalmaları ile açıklanabilir (5, 129).

Belirti tipine göre tedavi öncesi yapılan değerlendirmede de gruplar arasında sIL-2R düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 20). Tablo incelendiğinde negatif ve karma belirtili olgularda sIL-2R düzeylerinin daha yüksek olduğu görülebilir. Bu durum Müller' in bildirdiği "kötü prognozlu şizofrenlerde sIL-2R düzeyleri yüksektir" şeklindeki bilgiyle uyusmaktadır (134). Öte yandan yüksek sIL-2R düzeyleri ile kötü prognozun göstergelerinden biri sayılan silik nörolojik bulgular arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir (131). sIL-2R düzeyleri birçok patolojik durumda T-hücre aktivasyonu ve IL-2 sekresyonu ile koreledir (61). IL-2' nin merkezi sinir sisteminde dopamin salınımını artırdığı göz önüne alındığında, sIL-2R düzeyleri yüksek bulunan olguların daha belirgin psikopatolojilerinin olabileceği ileri sürülebilir (135).

sIL-2R' leri ile antipsikotik ilaç tedavisi arasındaki ilişki

Olguların sIL-2R düzeylerinin, tedaviyle belirti gruplarına göre değişimi incelendiğinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeyler arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür (Tablo 21). Her üç belirti grubunda da tedavinin sIL-2R düzeylerinde azalmaya yol açtığı, ancak bu azalmanın pozitif belirtili olgularda daha az olduğu izlenmektedir. Bu sonuçlar, antipsikotik ilaçların farklı belirti tiplerinde sIL-2R düzeyleri üzerine benzer etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Tedaviyle sIL-2R düzeylerinin değişimine bakıldığında tanı grupları arasında sadece rezidüel grup için sınırda bir anlamlılık tespit edilmiştir (Tablo 22). Katatonik tip için görülen kısmi artış dışında, tüm diğer gruplar için tedavinin anlamlı olmayan bir azaltıcı etkisinin olduğu söylenebilir. Literatürde antipsikotik ilaçların sitokinler üzerine olan etkileri için farklı görüşler ileri sürülmüştür. Bazı araştırmacılar antipsikotik ilaçların immünosupresyon yapıcı etkilerinden dolayı sIL-2R'ü düzeylerini azalttığını bildirirken (3, 136), bazıları artırdığını (134), bazıları da değiştirmedığını (5, 122, 129) ileri sürmektedir.

Antipsikotik ilaçların sitokin sekresyonları üzerine olan etkileri önemlidir. Çünkü, antipsikotik ilaçlar, şizofrenlerde immün sistem değişiklikleriyle ilgili yapılan çalışma

sonuçlarını etkileyebilirler ve sitokinler de antipsikotik ilaçların merkezi sinir sistemi üzerine olan etkilerine aracılık edebilirler (129). Maes' in (122) Schleuning 'e dayanarak verdiği bilgiye göre, sIL-2R' leri için özel mRNA' lar vardır ve bu özel mRNA' ların etkilenmesi ile sIL-2R düzeyleri değişebilmektedir. Hastaların clozapin' le tedavi edildiği bir çalışmada, mRNA' nın etkilenecek sIL-2R' ü düzeylerini artırdığı, fakat klasik antipsikotik alan grupta mRNA' nın etkilenmediği ve sonuçta sIL-2R düzeylerinin değişmediği bildirilmiştir (136).

Tablo 23 incelendiğinde tedavide kullanılan iki farklı grup ilaçla sIL-2R düzeylerinin azaldığı, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Konu ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde, genellikle hem kısa hem de uzun süreli klasik antipsikotik ilaç tedavisiyle sIL-2R düzeylerinin değişmediği anlaşılmıştır (5, 122, 129). Bu bilgi çalışmamızda elde edilen sonuçlarla uyumludur. Ancak Müller' in sonuçlarıyla (134) uyuşmamaktadır.

Atipik antipsikotikler için tedaviyle değişimin gözlenememesi artış olduğunu ileri süren çalışmalarla zıt (5, 137), değişme olmadığını ileri süren çalışmalarla benzerdir (138). Atipik antipsikotik ilaç grubunda clozapin kullanılan hasta sayısının yetersiz olması artış olmamasını açıklayabilir. Clozapin, aktive T-hücreleriyle etkileşmesi, proenflamatuvar ve immünosupressif etkileri nedeniyle psikozların immün yönünü anlamada yardımcı olarak görülmektedir (121).

Çalışmamızda antipsikotik ilaç tedavisine ek olarak bazı olgularda (n=18) verilen biperiden' in immün parametreler üzerine olan etkileri göz önüne alınmamıştır. İlaç eklenmesi her ne kadar arzu edilmeyen bir durum olsa da, biperiden' in bilinen immünomodülatör etkisinin olmaması (129) ve daha ziyade klasik antipsikotiklere bağlı ekstrapiramidal belirtileri engelleyerek hasta uyumunu kolaylaştırması nedeniyle bazı olgularda gerekli görülmüştür.

Şizofreni ve benzeri psikozlarda MRG bulgularının immün parametrelerle olan ilişkisi

Çalışma kapsamına alınan 82 olgunun 53 tanesine MRG uygulanmış ve sonuçlar görsel olarak (visual examination) değerlendirilmiştir. Araştırmada, son yıllarda gelişen çeşitli ölçüm imkanlarına rağmen değerlendirmede hala çok önemli bir yere sahip olduğu ileri sürülen görsel inceleme tercih edilmiştir (89). Çalışmada en fazla hafif tipde ve genellikle temporal ve temporoparyetal bölgelerde atrofiye rastlanmıştır. Bu sonuç literatürle

uyumludur (91, 139, 140). Tablo 24' e dikkat edildiğinde en fazla rezidüel tipde atrofi olduğu görülmektedir. Bu bulgu da literatürle uyumludur (82-84). MRG' sinde atrofi tespit edilen olguların hastalık süreleri uzun bulunmuş ve bunlarda daha çok negatif belirtilerin hakim olduğu belirlenmiştir. Konu ile ilgili literatürler bu durumu desteklemektedir (86, 141). MRG' de atrofi tespit edilenlerle edilmeyenlerin immün parametreleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu durum, şizofreni ve benzer psikoziarda immün değişikliklerin yapısal (strüktürel) değişikliklerle birlikte olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Ventriküler dilatasyon şizofrenide üzerinde en fazla durulmuş MRG çalışmalarındandır. Üstelik veriler birbirleriyle oldukça uyumludurlar. Çalışmamızda en çok rezidüel tiplerde ventriküler genişleme tespit edilmiştir. Bu durum literatürde daha çok kronikleşmiş olgularda genişlemenin görüldüğü bilgisiyle uyumludur (85). MRG' de ventriküler dilatasyon olan ve olmayan olgular arasında immün parametreler açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Hiperintensiteler. MRG çalışmalarında sıkça bahsi geçen ve daha çok myelin kaybını tarif eden tanımlardır. Çalışmamızda 53 olgunun sadece 3 tanesinde hiperintensiteye rastlandı. Sayının azlığı dolayısıyla bu konuda yorum yapmak yanlış olabilir. Literatürde hiperintensiteler daha çok serebrovasküler olaylar, demans, multipl skleroz ve hidrosefali ile ilişkilendirilmiştir. Hiperintensitelerin şizofreni ve benzeri psikozlarda fazla bir klinik anlam ifade etmeden görülebileceği bildirilmiştir (142).

İmmün parametreler ve MRG bulguları ile klinik özelliklerin ilişkisi

Çalışmada incelenen bütün immün (biyokimyasal) parametreler ve MRG bulgularının, bazı demografik ve klinik özelliklerle olan korelasyonu incelenmiş ve bunlardan önemli olanlar Tablo 25' de gösterilmiştir.

Bunlar arasında pozitif AFP' lerinin kendi aralarında ve C3, C4, lökosit sayısı ve sIL-2R düzeyleriyle olan pozitif korelasyonları önemlidir. Bu durum daha önce de bahsedilen ve bu grup hastalıklarda hücrel bağışıklık artışı olduğunu ileri süren görüşleri desteklemektedir (3, 5). Negatif AFP' lerinin kendi aralarında ve bazı Ig tipleri ile aralarında pozitif korelasyona rastlanmıştır. Her iki AFP tipi arasında genellikle negatif korelasyon eğiliminin olduğu görülebilir. Başka bir deyişle bu proteinlerden birinde artma olduğunda diğesinde azalma görülmektedir. Klasik bilgilere ve çalışmadan elde edilen sonuçlara göre bu tip hastalıklarda pozitif AFP' leri artmaktadır. Biz her ne kadar negatif AFP' lerinde belirgin

azalma tespit edemediysek de bu iki AFP tipi arasında pozitif korelasyon olmaması literatür bilgisiyle uyumlu kabul edilebilir (105, 106, 110, 111).

Ig düzeyleri genellikle kendi aralarında ve AMG ile korele bulunmuştur. Oysa hem C3' ün, hem de C4' ün birçok pozitif AFP ile arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Pozitif korelasyonun varlığı hem C3 ve C4' ü AFP olarak kabul eden görüşü (125) desteklemekte, hem de bunların diğer AFP' leri gibi şizofreni ve benzeri psikozların etyopatogenezinde rol oynayabileceklerini düşündürmektedir.

Lökosit sayılarıyla pozitif AFP' leri arasında olan korelasyon ise hücrel immünite artışının başka bir göstergesi olabilir. Ayrıca AAT ve HPT düzeyleri ile sIL-2R düzeyleri arasında da pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu bulgular makrofaj- T- lenfosit hipotezi ile uyumu açısından önemlidir.

Yapılan korelasyon sonucu atrofi ve ventriküler dilatasyon ile hastalık süresi, hastaneye yatış, AAG, C3 ve C4 arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir. Özellikle pozitif AFP' leri olan AAG, C3 ve C4 ile olan korelasyon önemlidir. Bu şekilde şizofreninin aslında kompleks biyolojik bir etyopatogenezi olduğu düşünülebilir.

Buraya kadar tartışması yapılan bulgular gözden geçirildiğinde, şizofreni ve benzer psikozlarda başlıca AFP' lerinin artışıyla kendini gösteren bir hücrel immünite artışının olduğu söylenebilir. Hastalığın bazı özellikleriyle yakından ilgili olan bu immün değişiklikler, tedavide kullanılan ilaçlardan etkilenebilmektedirler. İncelenen birçok parametrenin az ya da çok birbiriyle ilişkili olması herbirinin belli oranda bu grup hastalıkların patogenezinde rol oynadığını göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, şizofreni ve benzeri psikozlardaki olası immün-enflamatuvar süreçlerin önemli parametreleri sayılan başta AFP' leri olmak üzere Ig' ler, C3, C4 ve sIL-2R düzeyleri ve bu düzeylerin tedaviyle olan değişimi incelenmiştir. Elde edilen başlıca sonuçlar şunlardır:

- 1- İncelenen pozitif AFP' lerinin tamamında tüm hastalık tipleri için kontrollere göre yükseklik tespit edilmiş ve bu yükseklik AAT, CRP ve AAG için istatistiksel olarak anlamlı. HPT içinse sınırdan anlamlı bulunmuştur.
- 2- Negatif AFP düzeylerinin bazı hastalık gruplarında kontrollerden düşük , bazılarında yüksek olduğu bulunmuştur. Bu yükseklik sadece TRF için anlamlı bulunmuştur.
- 3- Belirti gruplarına göre tedavi öncesi AFP düzeyleri incelendiğinde sadece AAT ve AMG düzeylerinin negatif belirtili olgularda anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür.
- 4- AFP düzeylerinin epizod tipine göre farklı olmadıkları saptanmıştır.
- 5- Antipsikotik ilaç tedavisinin her üç belirti grubunda da genellikle AFP düzeylerini azalttığı görülmüştür.
- 6- Hastalık tiplerine göre, antipsikotik ilaç tedavisinin genellikle AFP düzeylerini azalttığı görülmüştür.
- 7- İlaç tiplerine göre AFP düzeylerinin değişimi incelendiğinde genellikle her iki ilaç tipinin de düzeylerde azalma yaptığı, bu azalmanın klasik antipsikotik ilaç grubunda AAT, atipik antipsikotik ilaç grubunda HPT için anlamlı olduğu bulunmuştur.
- 8- Ig, C3, C4 ve lökosit düzeyleri için tedavi öncesi kontrollerden farklılık bulunamamıştır. Belirti gruplarında C4, epizod tiplerinde C3 için anlamlı farklılık tespit edilmiştir.
- 9- Tedavi ile Ig tiplerinde ve C3 düzeylerinde genellikle artış, C4 ve lökosit düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. C3 düzeylerindeki artış birçok hastalık tipinde anlamlı düzeyde bulunmuştur.
- 10- Tedavide kullanılan ilaç tiplerine göre Ig, C3, C4 ve lökosit düzeylerinin değişimi incelendiğinde klasik antipsikotiklerin C3 düzeylerinde yaptığı artış haricinde anlamlı fark bulunamamıştır.

- 11- sIL-2R düzeyleri tüm hastalık tiplerinde kontrollerden, epizod ve belirti gruplarında kendi aralarında farklı bulunamamıştır.
- 12- Tedaviyle sIL-2R düzeylerinde genellikle azalma izlenmiştir. Bu azalma rezidüel tiplerde anlamlı bulunmuştur.
- 13- İlaç tipine göre sIL-2R düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi incelendiğinde anlamlı fark bulunamamıştır.
- 14- MRG bulgularında patoloji olanlarla olmayanlar arasında immün parametreler açısından fark bulunamamıştır.
- 15- AFP' lerinin kendi aralarında belirgin korelasyon saptanmıştır.

Bu bulgular, şizofreni ve benzeri psikozların immün sistemlerinde özellikle AFP düzeyleriyle ilgili değişikliklerin olduğunu göstermektedir. AFP düzeyleriyle ilgili olarak tespit ettiğimiz sonuçlar, şizofreni ve benzeri psikozların etyopatogenezlerinde immün-enflamatuvar süreçlerin de rol oynayabileceği şeklindeki düşünceleri desteklemektedir. Literatürde olduğu gibi, bu sürecin olguların bir kısmında belirgin olarak görülmesi şizofreni ve benzeri psikozların heterojen hastalıklar olduğunu desteklemektedir. İleride yapılacak çalışmalarda bu durumun göz önüne alınması gerekir.

Çalışmamızda AFP' leri ile ilgili olan IL-1, IL-6 ve IL-2 gibi sitokin düzeylerini inceleyemedik. Bu sitokinlerle birlikte AFP düzeylerini araştırmanın daha kapsamlı sonuçlar vereceğini düşünüyoruz.

Antipsikotik ilaç tedavisiyle ortaya çıkan değişiklikler bu hastalıklarda immün sistemi hedefleyen yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Örneğin, daha etkili şekilde immünosupresyon yapabilecek ya da IL-1, IL-6 ve IL-2 gibi sitokinleri inhibe ya da antagonize edebilecek psikotrop ilaçlar geliştirilebilir. Uzun süreli tedavi takibinin yapılamamış olması çalışmanın en önemli eksikliğidir. Çünkü antipsikotik ilaç tedavisi geç dönemde gen ekspresyonu şeklinde bazı uyum mekanizmalarının gelişmesine yol açmaktadır.

Şizofreni ve benzeri psikozlarda immün sistemin rolünü daha iyi aydınlatabilmek için geniş olgu serilerinde ve uzun süreli takiplerin yapılabileceği araştırmalara gerek vardır. Bu araştırmalarda stres, malnutrisyon, uzun süreli hastane yatışları gibi etkenlerin ortadan kaldırılması daha kesin sonuçlara ulaşmada yardımcı olabilir.

ÖZET

Bu çalışmada, şizofreni ve benzer psikozların etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen hücrese; immüniteyi göstermek amacıyla akut faz proteinleri (AFP), immünooglobulinler, komplemanın 3. ve 4. Faktörleri ve solubl interlökin-2 reseptörleri gibi bazı immün parametrelerin düzeyi sağlıklı deneklerle karşılaştırılarak araştırıldı. Bu parametrelerin tedavi öncesi dönemde birbirleriyle, bazı klinik özelliklerle ve tedaviyle olan ilişkileri incelendi.

Çalışmaya, KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri kliniğine başvuran ve DSM VI tanı ölçütlerine göre şizofreni veya diğer psikotik bozukluk tanısı alan 82 hasta ve 33 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalar DSM-IV tanı ölçütlerine ve Andreasen'in tanımladığı ölçütlere göre alt gruplara ayrılarak incelenmiştir. Olgulardan tedavinin başlangıcında ve üçüncü ayında alınan kan örneklerinde α -1-antitripsin (AAT), α -1-asid glikoprotein (AAG), α -2-makroglobulin (AMG), haptoglobin (HPT), transferrin (TRF), Albümin, C-reaktif protein (CRP), İmmünooglobulin G (Ig G), İmmünooglobulin A (Ig A), İmmünooglobulin M (Ig M), kompleman 3 (C 3), kompleman 4 (C 4), solubl interlökin-2 reseptörleri (sIL-2R) düzeyleri ve lökosit sayıları ölçülmüştür. Olgulara ayrıca beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulanmıştır. Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS paket programı kullanılmıştır.

Sonuçta pozitif AFP' lerinden AAT, CRP ve AAG için, negatif AFP' lerinden TRF için grupların çoğunda anlamlı yükseklikler tespit edildi. AAT ve AMG düzeyleri tedavi öncesinde negatif belirtili olgularda düşük bulundu. Tedavi öncesi epizod tipine göre farklılık tespit edilememiştir. Tedavinin tüm AFP' lerinde anlamlı olmayan bir düşüklük yaptığı bulunmuştur. Ig tipleri için herhangi bir farklılık elde edilememiştir. Belirti grupları arasında C4, epizod tipleri arasında C3 ve tedavi sonrası C3 için anlamlı farklılık elde edilmiştir. MRG bulgularında patoloji olan ve olmayanlar arasında immün parametreler açısından farklılık bulunamamıştır. AFP' lerinin kendi aralarında belirgin korelasyon saptanmıştır.

Bu bulgular şizofreni ve benzeri psikozların bağışıklık sistemlerinde özellikle AFP düzeyleriyle ilgili değişikliklerin olduğunu göstermektedir. Bu sonuç ayrıca şizofreni ve benzeri psikozlarda monosit-T-lenfosit hipotezini desteklemektedir.

ACUTE PHASE REACTANTS IN SCHIZOPHRENIA AND OTHER PSYCHOSES

SUMMARY

In this study, in order to show the cellular immunity which is regarded to have role on the etiopathogenesis of schizophrenia and other psychoses, same immune parameters such as acute phase proteins (APP), immunoglobulins, compleman component third, compleman component fourth and solubl interleukin-2 receptors (sIL-2R) piasma levels have been examined in these disorders versus healthy controls. The above immun parameters the correlations among each other baseline levels and the relationships between these levels and treatment, and some ciinical features have been investigated.

82 psychotic patients who admitted to KTÜ Medical Faculty Farabi Hospitals, and who has categorized according to DSM IV and Andreasen' s criteria, and 33 healthy control have been participated in this study. Through the cases in the blood samples which were taken at baseline and the third months of the treatment, the levels of α -1-antitrypsin (AAT), α -1-acid glycoprotein (AAG), α -2-macroglobulin (AMG), haptoglobin (HPT), transferrin (TRF), Albümin, C-reactif protein (CRP), Immunoglobulin G (Ig G), Immunoglobulin A (Ig A), Immunoglobulin M (Ig M), compleman 3 (C 3), compleman 4 (C 4), solubl interleukin-2 receptors (sIL-2R) and leucocytes counts have been measured. The cases have also been examined to MRI. The findings statistically have been evaluated in the SPSS packet programme.

At the end, for AAT, CRP and AAG from positive APP' s and for TRF from negative APP' s a significant elevation in most of the groups has appeared. In the negative symptomatic cases the AAT and AMG levels has been found low before treatment. Any difference according to epizode type before treatment has not been found. In all the APP' s of treatment it has been found that it causes an insignificant lowness. For Immunoglobulin types any difference could not been got. Among the symptom groups for C4, and among the epizode types for C3, and after treatment for C3 a significant difference has been found. In MRI findings among the pathological and nonpathological any difference in terms of immune parameters has not been found. There is a significant correlation among all APP' s has been reached.

These findings show that there are some alterations in the immune system of schizophrenic and other psychotic patients related especially to the levels of APP' s. The result is also suggest the macrophage-T-lymphocyte hypothesis of schizophrenia and other psychoses.

9. KAYNAKLAR

- 1- Işık E: Şizofreni. Birinci baskı. Ankara. 1994, s. 5-15.
- 2- Lieberman JA, Brown AS and Gorman JM: Schizophrenia. In Review of Psychiatry, Volume III, JM Gorman and LA Papp (Eds), American Psychiatric Press, Washington, 1994, pp 133-170.
- 3- Müller N: Psychoneuroimmunology: implications for the drug treatment of psychiatric disorders. CNS Drugs. 4(2): 125-140, 1995.
- 4- Maes M, Bosmans E, Ranjan R, Vandoolaeghe E et al: Lower plasma CC16, a natural anti-inflammatory protein, and increased plasma interleukin-1 receptor antagonist in schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. Schizophrenia Research. 21: 39-50, 1996
- 5- Maes M, Meltzer HY and Bosmans E: Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. Acta Psychiatr. Scand. 89: 346-351, 1994
- 6- Öztürk O: Şizofreni. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları'nda. Dördüncü basım, Hekimler Yayın Birliği. Ankara. 1992, s. 165-197.
- 7- Carpenter WT and Buchanan RW: Schizophrenia: Introduction and Overview. In Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sixth Edition, HI Kaplan and BJ Sadock (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, pp 889-902.
- 8- Koroğlu E: Şizofreni. Psikiyatri serisinde, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1996, s.239-272.
- 9- Ceylan ME: Şizofreni: Genel Bilgiler Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri' de, 1. Cilt, İstanbul, 1993, s.1-52.
- 10- Tollefson GD: New Advances in Biochemistry of Schizophrenia. 3. International Bakırköy Days, 6-8 November, 1996, İstanbul.
- 11- Andreasen NC: Diagnosis, assesment, and neural substrates of schizophrenia, Triangle, Sandoz Journal of Medical Science, Volume 31, 4: 127-132, 1992.
- 12- Gelder M, Gath D, Mayou R and Cowen P: Schizophrenia and Schizophrenia-like disorders. In Oxford Textbook of Psychiatry, Third Edition, Oxford University Press, 1996, pp 246-293.

- 13- Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. Dördüncü baskı (DSM VI), APA, Washington 1994' den (Çev. E. Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1994, s. 127-138.
- 14- Andreasen NS, Olsen S: Negative vs positive schizophrenia: definition and validation. Arch. Gen. Psychiatry. 39: 789-794, 1982.
- 15- Crow TJ: Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. Br. J. of Psychiatry, 137: 383-386, 1980.
- 16- Özmen E, Kantarcı E, Arkonaç O: Şizofrenide pozitif/ negatif ayrımı üzerine. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi, Cilt 5, sayı:1-2-3: 41-45, 1992.
- 17- Crow TJ: Two syndromes of schizophrenia as one of the continuum of psychosis: A concept of the nature of the pathogen and its genomic locus. In Handbook of Schizophrenia, Volume II, FA Henn, LE De Lisi (Eds), Elsevier Science Publishers, 1987, pp 17-49.
- 18- Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, University of Iowa, 1983.
- 19- Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Iowa City, University of Iowa, 1984.
- 20- Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW et al. : Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia: the patho-physiologic significance of structural abnormalities. Arch. Gen. Psychiatry. 47: 35-44, 1990.
- 21- Karno M and Norquist GS: Schizophrenia: Epidemiology. In Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sixth Edition, HI Kaplan and BJ Sadock (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, pp 902-910.
- 22- Hafner H: The Epidemiology of Schizophrenia. Triangle, Sandoz Journal of Medical Science, Volume 31, Number 4, 1992, pp 133-154.
- 23- Köroğlu E: Şizofreni dışı psikozlar. Psikiyatri serisinde, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1996, s.275-298.
- 24- Berman KF, Daniel DG and Weinberger DR: Schizophrenia: Brain structure and function. In Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sixth Edition, HI Kaplan and BJ Sadock (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, pp 911-926.
- 25- Mc Glashan TH and Hoffman RE: Schizophrenia: Psychodynamic to neurodynamic theories. In Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sixth Edition, HI Kaplan and BJ Sadock (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, pp 957-968.

- 26- Kendler KS, Mc Guire M, Gruenberg AM et al. : The roscommon family study: I. Method, diagnosis of probands and risk of schizophrenia in relatives. *Arch. Gen. Psychiatry.* 50: 527, 1993.
- 27- Kety SS: Mental illness in the biological and adoptive relations of schizophrenic adoptees. *American J. of Psychiatry.* 140:720-727, 1983.
- 28- Trimble MR: Schizophrenia. In *Biological Psychiatry.* John Wiley and Sons Publications, Chichester, 1988, pp 199-240.
- 29- Hyman SE and Nestler EJ: *The Molecular Foundations of Psychiatry.* First Edition, American Psychiatric Press, Washington, 1993, pp. 23-54.
- 30- Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al: Dopamin in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American J. of Psychiatry.* 148: 1474-1486, 1991.
- 31- De Lisi LE, Neckers LM, Weinberger DR et al: Increased whole blood serotonin concentrations in chronic schizophrenic patients, *Arch. Gen. Psychiatry.* 38: 647-650, 1981.
- 32- Kırılı S ve Yargıcı N: Şizofrenide serotonin hipotezi ve serotonerjik ajanlar. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, Cilt 5. sayı:1-2-3: 46-51, 1992.
- 33- Iqbal N, Asnis GM, Wetzler S et al: The role of serotonin in schizophrenia: New findings. *Schizophrenia Research.* 5: 181-182, 1991.
- 34- Kleinman JE, Reid A, Lake CR et al: Studies of norepinephrine in schizophrenia. In the *Catecholamines in Psychiatric and Neurologic Disorders*, CR Lake and MG Ziegler (Eds). Butterworths, London, 1985, pp 285-312.
- 35- Van Kammen DP, Sternberg DE, Hare TA et al: CSF levels of GABA in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 39: 91-97, 1982.
- 36- Ferrier IN, Crow TJ, Robers GW et al: Alterations in neuropeptides in the limbic lobe in schizophrenia. In *Psychopharmacology of the Limbic System*, MR Triemle and E Zarifian (Eds), Oxford University Press, Oxford, 1984, pp 244-254.
- 37- Siever LJ and Coursey RD: Biological markers for schizophrenia and the biological high-risk approach. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 173: 4-16, 1985.
- 38- Wyatt RJ, Kirch DG and Egan MF: Scizophrenia: Neurochemical, viral and immunological studies. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Sixth Edition, HI Kaplan and BJ Sadock (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, pp 927-942.
- 39- Szymanski S, Kane JM and Lieberman JA: A selective review of biological markers in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 17:99-111, 1991.

- 40- Mc Carley RW, Faux SF, Shenton ME et al: Event related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophrenia Research*. 4: 209-231, 1991.
- 41- Pandurangi AK, Dewan MJ, Boucher M et al: A comprehensive study of chronic schizophrenic patients, *Acta Psychiatrica Scand*. 73:161-171, 1986.
- 42- Van Cauter E, Linkowski P, Kerkhofs M et al: Circadian and sleep-related endocrin rhythms in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 48: 343-356, 1991.
- 43- Baumgartner A, Graf KJ, Kurten I et al: The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in psychiatric patients and healthy subjects: parts 1-4. *Psychiatric Research*. 24: 271-332, 1988.
- 44- Miller AH and Spencer RL: Immune system and central nervous system interactions. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sixth Edition*, HI Kaplan and BJ Sadock (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, pp 112-127.
- 45- Kovelman JA and Scheibel AB: Biological substrates of schizophrenia. *Acta Neurol. Scand.* 73: 1-32, 1986.
- 46- Watson CG, Kucala T, Tilleskjoer C et al: Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. *Arch. Gen. Psychiatry*. 41(1): 85-90, 1984.
- 47- Rapoport MH and Mc Allister CG: Neuroimmunologic factors in schizophrenia. In *Psychoimmunology Update*, JM Gorman and RM Kertzner (Eds), American Psychiatric Press, Washington, 1991, pp 31-54.
- 48- Ganguli R, Brar JS, Chengappa KNR et al: Autoimmunity in schizophrenia: A review of recent findings. *Annals of Medicine*. 25:489-496, 1993.
- 49- Fudenberg HH, Whitten HD, Merler E, Farmati O: Is schizophrenia an immunologic receptor disorder?. *Med. Hypotheses*. 12 (1): 85-93, 1983.
- 50- Knight J, Knight A, Ungvari G: Can autoimmun mechanisms account for the genetic predisposition to schizophrenia?. *Br. J. Psychiatry*. 160: 533-546, 1992.
- 51- De Lisi LE: Neuroimmunology: Clinical studies of schizophrenia and other psychiatric disorders. In *Handbook of Schizophrenia, Vol 1: The Neurology of Schizophrenia*. HA Nasrallah and DR Weinberger (Eds), Elsevier, Amsterdam, 1986, pp 377-396.
- 52- Müller N, Ackenheil M, Hofschuster E et al: Cellular immunity, HLA-Class I antigens, and family history of psychiatric disorder in endogenous psychoses. *Psychiatric Research*. 48: 201-217, 1993.

- 53- Ganguli R, Rabin BS and Belle SH: Decreased IL-2 production in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*. 26: 427-430, 1989.
- 54- Villemain F, Chatenoud L, Galinowski A et al: Aberrant T-cell mediated immunity in untreated schizophrenic patients. *American J. of Psychiatry*. 146: 609-616, 1989.
- 55- Sirota P, Fishman P, Elizur A et al: Lymphokine production in schizophrenic patients *Biol. Psychiatry*. 27: 118-124. 1990.
- 56- Ganguli R, Mc Allister CG, Rabin BS et al: Alteration in interleukins and in T-lymphocyte subsets in a subgroup of schizophrenic. *Biol. Psychiatry*. 29:109-114, 1991
- 57- Rapoport MH, Mc Allister CG, Pickar D et al: Elevated levels of soluble interleukin 2 receptors in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 46: 291-292,1989.
- 58- Smith RS: Is schizophrenia caused by excessive production of interleukin-2 and interleukin- 2 receptors by gastrointestinal lymphocytes?. *Med. Hypotheses*. 34: 225-229,1991.
- 59- Rapoport MH, Mc Allister CG, Kim YS et al: Increased serum soluble interleukin-2 receptors in Caucasian and Korean schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*. 35:767-771, 1994
- 60- Rubin AL and Nelson DL: The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Annals of Internal Medicine*. 113: 619-627, 1990.
- 61- Maes M, Bosmans E, Scharpe S, D'Hondt P, Desnyder R: Plasma soluble interleukin-2 receptor in depression: relationships to plasma neopterin and serum IL-2 concentrations and HPA-axis activity. *Eur. Psychiatry*. 10: 397-403, 1995.
- 62- Dilbaz N, Önder ME ve Şenol S: Şizofreni ve duygulanım bozukluklarında immünoglobulin ve kompleman düzeyleri. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 5 (3): 217-220, 1995.
- 63- Amkraut A, Solomon GF, Allansimith M et al: Immunoglobulins and improvement in acute schizophrenic reactions. *Arch. Gen. Psychiatry*. 28: 673-677, 1973.
- 64- Domino EF, Krause RR, Thiessen MM et al: Blood protein fraction comparisons of normal and schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*. 32: 717-721, 1975.
- 65- Pulkkinen E: Immunoglobulins, psychopathology and prognosis in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 56: 173-182, 1977.
- 66- De Lisi LE, Weinberger DR, Potkin S et al: Quantitative determination of immunoglobulins in CSF and plasma of chronic schizophrenic patients. *Br. J. of Psychiatry*. 139: 513-518, 1981.

- 67- De Lisi LE, King AC and Targum S: Serum Immünoglobulin concentrations in patients admitted to an acute psychiatric in-patient service. *Br. J. of Psychiatry*. 145:661-666, 1984
- 68- Pulkkinen E and Soininvaara O: Immunoglobulins in schizophrenics and prediction of need for hospital care. *Acta Psychiatr. Scand.*, 72: 133-138, 1985
- 69- Kirch DG, Kaufmann CA, Papadopoulos NM et al. Abnormal cerebrospinal fluid protein indices in schizophrenics. *Biol. Psychiatry*. 20: 1039-1046, 1985.
- 70- Müller N and Ackenheil M: Immunoglobulin and Albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: relationship to negative symptomatology. *Schizophrenia Research*. 14: 223-228, 1995.
- 71- Calabrese JR, Kling MA and Gold PW: Alteration in immunocompetance during stress, bereavement and depression: focus on neuroendocrine regulation. *American J. of Psychiatry*. 144: 1123-1134, 1987.
- 72- Spivak B, Radwan M and Elimelech D: A study of the complement system in psychiatric patients. *Biol. Psychiatry*. 26: 640-642, 1989.
- 73- Spivak B, Radwan M, Brandon J et al: Reduced total complement haemolytic activity in schizophrenic patients. *Psychological Medicine*. 23: 315-318, 1993.
- 74- Sipe BP: Interleukin 1 and regulation of acute phase protein synthesis. *Lymphokins*. 12: 87-106, 1985.
- 75- Aliyazicioğlu Y: Prealbumin, seruloplazmin, transferrin ve haptoglobulin referans sınırlarının incelenmesi. *Uzmanlık Tezi*. KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, 1997.
- 76- Kazancıgil A, Gedikoğlu O ve Bayraktar K: Klinik teşhiste kullanılan laboratuvar testleri. *Klinik Bilimlerde*. 3. Basım, İstanbul, 1996, s.1939-1997.
- 77- Kremer JMH, Wilting J, and Janssen LHM: Drug binding to human alpha-1- acid glukoprotein in health and disease. *Pharm. Rev.* 40: 1-47, 1988.
- 78- Maes M, Wauters A, Neels H, Scharpe S et al: Total serum protein and serum protein fractions in depression: relationships to depressive symptoms and glucocorticoid activity. *J. of Affective Disorders*. 34: 61-69, 1995.
- 79- Rudduck C, Fronzen G, Frohlander N et al: Haptoglobin and transferrin types in schizophrenia. *Hum. Hered.* 35(2): 65-68, 1985.
- 80- Saso L, Silvestrini B, Guglielmotti A et al: Abnormal glycosylation of alpha -2- makroglobulin, a non-acute-phase protein in patients with autoimmune disease. *Inflammation*. 17 (4): 465-79, 1993.

- 81- Ohaeri JU, Hedo CC and Lagundoye OO: The profile of C-reactive proteins in functional psychotic states in a cohort in Nigeria. *Acta Psychiatr. Scand.*, 88: 252-255, 1993.
- 82- Bogerts B, Falkai P, Degreef G et al: Neuropathological and brain imaging studies in positive and negative schizophrenia. In *Negative Versus Positive Schizophrenia*, A Meneros, NC Andreasen and MT Tsuang (Eds). Springer, Berlin, 1991, pp 292-316.
- 83- Weinberger DR, Bigelow LB, Kleinman JE et al: Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia: association with poor response to treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*, 37: 11-14, 1980.
- 84- Andreasen NC, Smith MR, Jacobs CG et al: Ventricular enlargement in schizophrenia: definition and prevalence. *American J. of Psychiatry*, 139: 292-296, 1982.
- 85- Nasrallah HA, Jacoby GG, Mc Calley-Whitters M et al: Cerebral ventricular enlargement in subtypes of chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44 (11): 407-409, 1982.
- 86- Andreasen NC: *Brain imaging: applications in psychiatry*. American Psychiatric Press, Washington, 1989, pp103-117.
- 87- Raz S and Raz N: Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychological Bulletin*, 108: 93-108, 1990.
- 88- Pearlson GD and Marsh L: *Magnetic Resonance Imaging in Psychiatry*, Volume 12, Section III, JM Oldham, BR Michelle and A Tasman (Eds). American Psychiatric Press, Washington, 1993, pp 347-381.
- 89- Besson JAO, Corrigan FM, Cherryman GR et al: Nuclear Magnetic Resonance Brain Imaging in chronic schizophrenia. *Br. J. of Psychiatry*, 150: 161-163, 1987.
- 90- Bogerts B, Ashtari M, Degreef G et al: Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance imaging in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 35: 1-13, 1990.
- 91- Zipursky RB, Lim KO, Sullivan EV et al: Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49: 195-205, 1992.
- 92- Berman KF, Weinberger DR: Functional localization in the brain in schizophrenia. In *Review of Psychiatry*, Volume 10, A Tasman and SM Goldfinger (Eds). American Psychiatric Press, Washington, 1991, pp 24-59.

- 93- Paulman RC, Devous MD, Gregory RR et al: Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dynamic single-photon tomography and neuropsychological assesment of schizophrenic brain function. *Biol. Psychiatry*. 27(4): 377-399. 1990.
- 94- Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve Özmen E: Pozitif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliği. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 4 (2): 16-19. 1991.
- 95- Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C ve Özmen E: Negatif belirtileri değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliği. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 4 (2): 20-24. 1991.
- 96- Overall JE and Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.* 10: 799-812, 1962.
- 97- SPSS for Windows. Release 6.0. SPSS Inc. 1993.
- 98- Müller N, Ackenheil M, Hofschuster E et al : Celluler immunity in in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Research*. 37: 147-160. 1991.
- 99- Müller N, Hofschuster E, Ackenheil M and Eckstein R: T-cells and psychopathology in schizophrenia: relationship to the outcome of neuroleptic therapy. *Acta Psychiatr. Scand.* 87: 66-71. 1993.
- 100- Van Kammen DP, Mc Allister CG, Yao JK et al: A clinical and biochemical model of relapse prediction in schizophrenia: a role for CSF interleukin-2 ? In *The Biology of Schizophrenia*. T. Moroji and K. Yamamoto (Eds). Chapter 17. Elsevier, Amsterdam, 1994, pp. 219-229.
- 101- Kültür S ve Mete L: Şizofreni. *Psikiyatri Temel Kitabında*. C. Güleç ve E. Köroğlu (der.). Hekimler Yayın Birliği. Cilt 1, Bölüm 16. Ankara, 1997, s. 321-353.
- 102- Soykan A ve Şarman C: Şizofrenide heterojenite sorunu üzerine. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 4 (1): 47-53, 1993.
- 103- Koj A: Biological function of acute phase proteins. *The Acute Phase Response to Injury and Infection*. Elsevier, Amsterdam, 1985, pp. 145-160.
- 104- Schultz DR and Arnold PI: Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha-1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Semin. Arthritis Rheum*. 20 (3): 129-47, 1990.
- 105- Maes M, Scharpe S, Van Grootel L et al: Higher α -1-antitripsin, haptoglobin, ceruloplasmin and lower retinol binding protein plasma levels during depression: Further evidence for the existence of an inflammatory response during that illness. *J. of Affective Disorders*. 24: 183-192, 1992.

- 106- Maes M, Scharpe S, Bosmans E et al: Disturbances in acute phase plasma proteins during melancholia: Additional evidence for the presence of an inflammatory process during that illness. *Prog. Neuro-Psychopharmacol and Biol. Psychiatr.* 16: 501-515, 1992.
- 107- Bekaroğlu M, Değer O, Bilici M ve ark: Depresyonda akut faz proteinleri. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 8 (3): 177-182, 1997.
- 108- Maes M, Scharpe S, Meltzer H, and Cosyns P: Relationships between increased haptoglobin plasma levels and activation of cell mediated immunity in depression. *Biol. Psychiatry.* 34. 690-701, 1993.
- 109- Maes M, Delanghe J, Scharpe S, et al: Haptoglobin phenotypes and gene frequencies in unipolar major depression. *Am. J. of Psychiatry.* 151: 112-116, 1994.
- 110- Maes M: Evidence for an immune response in major depression: A review and hypothesis. *Prog. Neuro-Psychopharmacol and Biol. Psychiatr.* 19: 11-38, 1995.
- 111- Engler R: Proteins of the inflammatory reaction. Regulatory functions. *Ann. Biol. Clin.* 46: 336-342, 1988.
- 112- Kleesiek K, and Greiling H: Pathobiochemical mechanisms during the acute phase response. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 3: 131-145.
- 113- Dunn AJ: Systemic interleukin-1 administration stimulates hypothalamic norepinephrine metabolism paralleling the increased plasma corticosterone. *Life sciences.* 43: 429-435, 1988
- 114- Dunn AJ and Wang JP, and Ando T: Effects of cytokines on brain catecholamines and indolamines.
- 115- Noy S, Achiron A, and Laor N: Schizophrenia and autoimmunity: a possible etiological mechanism? *Neuropsychobiology.* 30 (4): 157-9, 1994
- 116- Katila H, Hurme M, Wahlbeck K, Appelberg B, and Rimon R: Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 β and interleukin-6 in hospitalized schizophrenic patients. *Neuropsychobiology.* 30: 20-23, 1994.
- 117- Xu HM, Wei J, and Hemmings GP: Changes of plasma concentrations of interleukin-1 α and interleukin-6 with neuroleptic treatment for schizophrenia. *Br. J. of Psychiatry.* 164:251-253, 1994.
- 118- Ganguli R, Yang Z, Shurin KN, et al: Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: Elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Research.* 51: 1-10, 1994.

- 119- Katila H, Appelberg B, Hurme M. and Rimon R: Plasma levels of interleukin-1 β and interleukin-6 in schizophrenia, other psychoses, and affective disorders. *Schizophrenia Research* 12: 29-34, 1994.
- 120- Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P et al: Interleukin-6 plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 247: 228-233, 1997.
- 121- Maes M, Bosmans E, Kenis G et al: In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 26: 221-225, 1997.
- 122- Maes M, Bosmans E, Calabrese J et al: Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J. Psychiat. Res.* 29 (2): 141-152, 1995.
- 123- Özer H, Sevimli F, Altuntaş N ve Kırpınar İ: Psikiyatrik bozukluklarda serum immünoglobulin düzeyleri. 33. Ulusal Psikiyatri Kongresi. Poster Bildiri. Antalya. Ekim 1997. s. 323-326.
- 124- Legros S, Mendlewicz J, and Wybran J: Immunoglobulins, autoantibodies and other serum protein fractions in psychiatric disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol Sci.* 235: 9-11, 1985.
- 125- Ahokas A: Immunoglobulin and C3 abnormalities in acute psychiatric disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 74: 542-547, 1986.
- 126- Oral T: Şizofrenide bağışıklık sistemi ve hastalık ilişkisinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi. İstanbul, 1990.
- 127- Spivak B, Radwan M, Bartur P et al: Haloperidol and lithium carbonate treatment did not influence serum immunoglobulin levels in schizophrenic and affective patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 84: 225-228, 1991.
- 128- Özcankaya R, Kırpınar İ, Dane Ş ve ark.: Şizofreni ve major depresyonda tedavi öncesi ve sonrası immünoglobulin düzeyleri. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi.* 6 (3): 4-6, 1993.
- 129- Pollmacher T, Hinze-Selch D, Fenzel T et al: Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors during treatment with haloperidol. *Am. J of Psychiatry.* 154 (12): 1763-1765, 1997.
- 130- Ganguli R, and Rabin BS: Increased serum interleukin-2 receptor concentration in schizophrenic and brain damaged subjects. *Arch. Gen. Psychiatry.* 46: 292, 1989.
- 131- Rapaport MH, Torrey EF, Mc Allister CG, et al: Increased serum soluble interleukin-2 receptors in schizophrenic monozygotic twins. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 243: 7-10, 1993.

- 132- Rapaport MH, and Lohr JB: Serum soluble interleukin-2 receptors in neuroleptic-naive schizophrenic subjects and in medicated schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr. Scand.* 90: 311-315, 1994.
- 133- Baker I, Masserano J, and Wyatt RJ: Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 20: 199-203, 1996.
- 134- Müller N, Empl M, Riedel M, et al: Neuroleptic treatment increases soluble interleukin-2 receptors and decreases soluble interleukin-6 receptors in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 247: 308-313, 1997.
- 135- Licinio J, Seibyl JP, Altemus M, et al: Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Am. J of Psychiatry.* 150: 1408-1410, 1993.
- 136- Müller N, Empl M, Putz A et al: Immunological effects of treatment in schizophrenia. In *Adv. Biol. Psychiatry.* AE Henneberg, WP Kaschka (Eds). Karger, Basel, Vol. 18, 1997, pp. 78-84.
- 137- Pollmacher T, Hinze-Selch D, Mullington J: Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J. Clin Psychopharmacol.* 16: 403-409, 1996.
- 138- Ganguli R, Brar JS., and Rabin BS: Reply on: Pollmacher T et al. Clozapine-induced increase in plasma levels of soluble interleukin-2 receptors. *Arch. Gen. Psychiatry.* 52: 668-672, 1995.
- 139- Cohen B, Buonanno F, Keck PE et al: Comparison of MRI and CT scans in a group of Psychiatric patients. 145: 1084-1088, 1988.
- 140- Veznedaroğlu B, Özaşkınlı S ve Kayahan B: Şizofrenide beyin görüntüleme. Şizofreni: Yeni gelişmeler. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları.* Cilt 1, Sayı 4, s. 579-606, 1996.
- 141- Weinberger DR and Berman KF: Speculation of the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 14: 157-168, 1988.
- 142- Garber HJ, Weilburg JB, and Buonanno FS: Use of Magnetic Resonance Imaging in Psychiatry. *Am. J. Psychiatry.* 145: 164-171, 1988.

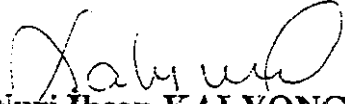
EK: 1

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

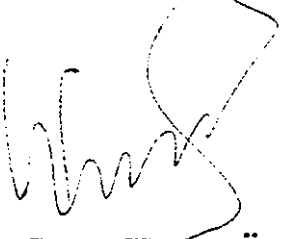
TOPLANTI NUMARASI : 6
TOPLANTI TARİHİ : 12.05.97
TEZİN SAHİBİNİN ÜNVANI : Dr.
ADI VE SOYADI : Cengiz Soylu ' nun.
TEZİN ADI : Şizofreni ve benzer psikozlarda akut faz reaktanları
ANABİLİM DALI : Psikiatri

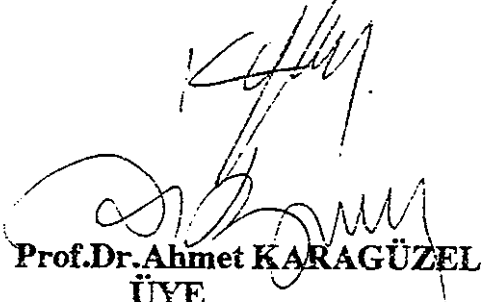
Yukarıda anabilim dalı, ünvanı, adı ve soyadı yazılı
araştırmacıya ait tez kurulumuzca incelenmiş
olup " tıbbi etik " açıdan uygun bulunmuştur.

ETİK KURUL ÜYELERİ


Yrd.Doç.Dr.Nuri İhsan KALYONCU
ÜYE

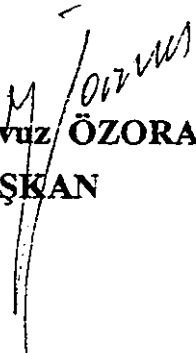

Prof.Dr.Kadriye YILDIZ
ÜYE


Prof.Dr.Güner Kemal ÖZGÜR
ÜYE


Prof.Dr.Ahmet KARAGÜZEL
ÜYE


Prof.Dr.Ali BAKI
ÜYE


Prof.Dr.Ekin ÖNDER
ÜYE


Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN
BAŞKAN

EK: 2

HASTA NO:

PROTOKOL NO:

1. Cinsiyet:

Kadın ()

Erkek ()

* El tercihi

0 ssp 0 sol 0 heriki

2. Yaş:

3. Medeni Durum:

Bekar ()

Evli ()

Dul ()

Ayrı ()

4. Çocuk Sayısı:

5. Eğitim Düzeyi:

Okuryazar Değil ()

Ortaöğretim ()

Okuryazar ()

Yükseköğretim ()

İlköğretim ()

6. Mesleği veya İş:

Öğrenci () Memur () İşçi () Çiftçi ()

İşsiz () Emekli () Evlanıma () Esnaf-Serbest ()

7. Aile Yapısı:

Çekirdek aile () Geniş aile () Diğer ()

8. Yaşadığı Yer:

Köy ()

Kasaba ()

Kent ()

9. Bölgedeki Durumu:

Yerli (3yıl) ()

Yurtiçi göç ()

Yurtdışı göç ()

10. Gelir Düzeyi:

Alt ()

Orta ()

Üst ()

11. Sağlık Güvencesi:

Var ()

Yok ()

12. Hastaneye Getiriliş Şekli:

Kendi ()

Yakınları ()

Polis ()

13. Şimdiki hastalığının süresi:

Gün ()

Ay ()

Yıl ()

DSM-IV'E GÖRE ŞİZOFRENİ SEMPTOMLARI

Hastanın
Adı Soyadı:

Tarih: / /

- | | Var | Yok |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1) Persekütif Delirler | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2) Referans Delirleri | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3) Somatik Delirler | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4) Mistik Delirler | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5) Bizar Delirler | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6) Düşünce Çekilmesi Delirleri..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7) Düşünce Okunması Delirleri..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8) Düşünce Sokulması Delirleri..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9) Düşüncelerin Yayımlanması Delirleri | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10) Edilgen Duygular (Made Feelings) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11) Edilgen Dürtüler (Made Impulses)..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12) Edilgen Eylemler (Made Acts) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13) Kontrol Edilme Delirleri..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14) Sanrısız Algı | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15) Somatik Edilgenlik..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16) Oditif Halusinasyon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17) Olfaktif Halusinasyon..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18) Vizüel Halusinasyon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19) Taktil Halusinasyon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20) Gustatuar Halusinasyon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21) Çağrışımlarda Dağınıklık..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22) Tanjansiyalite | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23) Enkoherans | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24) İleri Derecede Dezorganize Davranış..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25) Katatonik Stupor..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26) Katatonik Rijidite | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27) Katatonik Negativizm | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28) Katatonik Postür Alma..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29) Katatonik Eksitasyon..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30) Affektif Küntlük | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31) Aloji..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32) Avolasyon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33) Anhedoni | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34) Apati | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- 35) Sosyal İzolasyon.....
- 36) Konuşma Fakirliği.....
- 37) Kişiler Arası İlişki Çalışma Hayatı Ve
Kendine Bakımda Bozulma
- 38) Uygunsuz Duygulanım
- 39) Disforik Mood
- 40) Anksiete.....
- 41) Öfke.....
- 42) Gündüz Uyuma, Gece Dolaşma.....
- 43) Anormal Psikomotor Aktivite(Koridor Arşınlama,
Sallanma,Kayıtsızca Bekleme Gibi).....
- 44) Konsantrasyon Zorluğu
- 45) Kognitif Disfonksiyon
- 46) Hafıza Bozukluğu
- 47) İnsight Kaybı.....
- 48) Depersonalizasyon
- 49) Dereelizasyon.....
- 50) Somatik Uğraşlar.....
- 51) Motor Anomaliler (Postur Alma, Acayip Hareketler,
Ritualistik Davranış, Stereotipik Davranış, Grimas).....
- 52) Suisidal Düşünce.....
- 53) Suisid Girişimi
- 54) Madde Kullanımı(Sigara v.b.).....

Düşünceler:

15. Presipitan Etken:

Somatik () Ruhsal () Yok ()

16. Varsa bu hastalık döneminde kullandığı ilaç:

Tipi Adı Süresi

17. Başka bir hastalık öyküsü:

belirti

Somatik () Ruhsal () Yok ()

18. Süresi:.....

19. Hastaneye yatış öyküsü:

Yok () 1-2 kez () 3-5 kez () 5 üzeri ()

20. EKT öyküsü:

Yok () 1 kez () Birden fazla ()

21. İntihar Girişimi Olmuş mu?

Evet () Hayır ()

22. Ailede Psikoz Öyküsü:

Var () Yok ()

23. Şu anda içinde bulunulan bozukluk (DSM-IV)

Şizofreni: - Paranoid Tip ()
- Dezorganize Tip ()
- Katatonik Tip ()
- Farklılaşmamış Tip ()
- Rezidüel Tip ()

Şizofreniform Bozukluk ()

Şizoaffektif Bozukluk: - Depresif ()
- Manik ()

Sanrısız Bozukluk: Tipi.....

Kısa Psikotik Bozukluk ()

Paylaşılmış Psikotik Bozukluk ()

BTA Psikotik Bozukluk ()

24. Negatif semptomları değerlendirme ölçeği skoru:

25. Pozitif semptomları değerlendirme ölçeği skoru:

NEGATİF SEMPTOMLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0= Yok, 1= Şüpheli, 2= Hafif, 3= Orta, 4= Belirgin, 5= Şiddetli

Hastanın Baş harfleri:

--	--	--	--	--	--

Hasta Numarası:

--	--	--	--	--	--

Değerlendirme Tarihi:

--	--	--	--	--	--	--	--

Ölçüm Numarası:

--	--	--	--

AFEKTİF DÜZLEŞME veya KÖRLEŞME

- | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 1. Değişmeyen Yüz İfadesi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Azalmış Kendiliğinden Hareketler | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Anıamlı Jestlerin Yokluğu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Affektif Yanıtsızlık | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Sesteki esnekliğin Yokluğu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Global olarak Affektif Düzleşme | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Altölçek Toplam () | | | | | | |

ALOGİA

- | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 7. Konuşma Yoksulluğu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Konuşma içeriğinin Yoksulluğu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Blokaj | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Yanıt Verme Süresinin Uzaması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Global olarak Alogia | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Altölçek Toplam () | | | | | | |

İSTEKSİZLİK - APATİ

- | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 12. Üst Baş Özeni ve Temizlik | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. İş ve Okulda Sebatsızlık | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. Fizik Enerjinin Azalması | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. Global olarak Apati | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Altölçek Toplam () | | | | | | |

ANHEDONİ - ASOSYALLİK

- | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|
| 16. Yaratıcı İlgi ve Etkinlikler | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17. Cinsel Etkinlik | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. Yakınlık ve Dostluk Kurma Yeteneği | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. Arkadaş ve Akranlar ile İlişkiler | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. Global olarak Anhedoni | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Altölçek Toplam () | | | | | | |

DİKKAT

- | | | | | | | |
|--------------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 21. Sosyal Dikkatsizlik | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22. Testler Esnasındaki Dikkatsizlik | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 23. Global olarak Dikkat | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Altölçek Toplam () | | | | | | |

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

POZİTİF SEMPTOMLARI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

0= Yok, 1= Şüpheli, 2= Hafif, 3= Orta, 4= Belirgin, 5= Şiddetli

VARSANILAR

- | | |
|------------------------------------|-------------|
| 1. İşitme Varsanıları | 0 1 2 3 4 5 |
| 2. Yorumlayıcı Sesler | 0 1 2 3 4 5 |
| 3. Aralarında Konuşan Sesler | 0 1 2 3 4 5 |
| 4. Somatik veya Taktıl Varsanıları | 0 1 2 3 4 5 |
| 5. Koku Varsanıları | 0 1 2 3 4 5 |
| 6. Görme Varsanıları | 0 1 2 3 4 5 |
| 7. Global Olarak Varsanılar | 0 1 2 3 4 5 |

Altölçek Toplam ()

HEZEYANLAR

- | | |
|--|-------------|
| 8. Kötülük görme Hezeyanıları | 0 1 2 3 4 5 |
| 9. Kıskançlık Hezeyanıları | 0 1 2 3 4 5 |
| 10. Suçluluk ve Günahkarlık Hezeyanıları | 0 1 2 3 4 5 |
| 11. Büyüklük Hezeyanıları | 0 1 2 3 4 5 |
| 12. Dinsel Hezeyanılar | 0 1 2 3 4 5 |
| 13. Somatik Hezeyanılar | 0 1 2 3 4 5 |
| 14. Alınma Hezeyanıları | 0 1 2 3 4 5 |
| 15. Kontrol Edilme Hezeyanıları | 0 1 2 3 4 5 |
| 16. Düşünce Okuma Hezeyanıları | 0 1 2 3 4 5 |
| 17. Düşünce Yayınlanması | 0 1 2 3 4 5 |
| 18. Düşünce Sokulması | 0 1 2 3 4 5 |
| 19. Düşünce Çekilmesi | 0 1 2 3 4 5 |
| 20. Global Olarak Hezeyanılar | 0 1 2 3 4 5 |

Altölçek Toplam ()

GARİP DAVRANIŞ

- | | |
|--|-------------|
| 21. Giyim ve Görünüş | 0 1 2 3 4 5 |
| 22. Sosyal ve Cinsel Davranış | 0 1 2 3 4 5 |
| 23. Saldırganlık ve Taşkın Davranış | 0 1 2 3 4 5 |
| 24. Tekrarlayıcı veya Stereotipik Davranış | 0 1 2 3 4 5 |
| 25. Global Olarak Garip Davranış | 0 1 2 3 4 5 |

Altölçek Toplam ()

POZİTİF FORMAL DÜŞÜNCE

- | | |
|--|-------------|
| 26. Düşüncenin Raydan Çıkması | 0 1 2 3 4 5 |
| 27. Teğetleme | 0 1 2 3 4 5 |
| 28. Dikişsizlik | 0 1 2 3 4 5 |
| 29. Mantıkdışılık | 0 1 2 3 4 5 |
| 30. Çevresel konuşma | 0 1 2 3 4 5 |
| 31. Basınçlı konuşma | 0 1 2 3 4 5 |
| 32. Çelinebilir konuşma | 0 1 2 3 4 5 |
| 33. Ses Çağırışım | 0 1 2 3 4 5 |
| 34. Global Olarak Formal Düşünce Bozukluğu | 0 1 2 3 4 5 |

Altölçek Toplam ()

ÖLÇEĞİN TOPLAM SKORU ()

BPRS
(KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME SKALASI)

Hastanın Baş harfleri: _____

Hasta Numarası: _____

Değerlendirme Tarihi: _____

Ölçüm Numarası: _____

HER ŞİK İÇİN UYGUN KUTUYU İŞARETLEYİNİZ

1. Somatik ilgi

Hipokondriazis'i kapsar; 1 ve 2 non-delüzyonel hipokondriazis, 3 ve 4 delüzyonel hipokondriazis.

- 0 vücut sağlığı ile normal ilgilenme
- 1 Fiziksel sağlığı ile hafif ya da şüpheli derecede aşırı ilgi
- 2 Hasta organik hastalığının düşüncelerini dışa vurur (kanser veya kalp hastalığı gibi), fakat delüzyonel açıklamalar yoktur.
- 3 şikayetler gariptir (içim çürüdü gibi), fakat hasta kısa bir süre için bunun olmadığına inandırılabilir.
4. Mesela organların çürüdüğü veya olmadığı ya da beynini kurtların yediğine emin olma. Kısa bir süre için bile bunun olmadığına inandırılmaz.

2. Anksiyete (psişik)

Gerginlik, iritabilite, merak, güvensizlik, korku ve çok kuvvetli dehşete kadar varabilen kuruntu gibi durumları kapsar. Hastanın anksiyetik hali ("psişik" veya "santral" anksiyete fenomeni) ile el tremoru ve terleme gibi gözle görülebilen fizyolojik anksiyete ("periferik") arasında ayırım yapmak sıklıkla zordur. En önemlisi kuşku, güvensizlik, belirsizlik, dehşete kapılma üzerine, yani psişik (santral) anksiyete üzerine hastanın bildirimidir.

0. Hasta genelde olduğundan ne çok ne az güvensiz ya da iritabildir.
1. Hastanın genelde olduğundan daha fazla güvensiz veya iritabl olup olmadığı şüphelidir.
2. Hasta kontrol edemeyebileceği anksiyete, vesvese ya da iritabl bir durumda olduğunu daha açık bir şekilde ifade eder. Bu nedenle hastanın günlük yaşantısını etkilemez, zira kuşkulanma hala minor sorunlar hakkındadır.
3. Anksiyete veya güvensizliğin kontrolü daha zordur, zira meraklanma gelecekte ortaya çıkabilecek başlıca zararlar hakkındadır. Anksiyete dehşete kapılmak gibi panik şeklinde yaşanabilir. Bazen hastanın günlük yaşamı ile ilişkilidir.
4. Dehşet hissi hastanın günlük yaşantısını etkileyecek kadar siktir.

3. Emosyonel geri çekilme.

Görüşme esnasında hasta ile emosyonel iletişim kurma deneyimlerini kapsar. 16. Şikkın aksine diğer kişilerle emosyonel kontakt derecesini içeren önceki 3 gün sırasında retrospektif olarak değerlendirilir.

0. Normal emosyonel ilişki
1. Biraz (veya şüpheli) emosyonel mesafe
2. Emosyonel reaksiyonlar azalmış; şüpheli bakışma gibi.
3. Daha fazla sınırlanmış emosyonel reaksiyonlar, arasıra yetersiz bakışma.
4. Emosyonel kortaktı oldukça azalmış veya hemen hemen yok; göz-göze gelmekten kaçınma.

4. Kavram karmaşası (tutarsızlık)

Sözlü açıklamalarda bazı belirsizliklerden tamamıyla disorganize sözlü üretilere kadar düşünce süreci karışıklıklarının sunulması.

0. Kavramsal karmaşa yok
1. Düşünce bazı belirsizliklerle karakterize, fakat konuşma gramer olarak olağan dışı değildir.
2. Orta derecede düşünme bozukluğu. Kelimeler alışılmadık şekilde birbirleriyle gramer olarak bağlantılı ve özel tavır ya da iletişim bilgisi "boş" görülür.
3. Kavram karmaşası belirgindir. Hastanın anlaşılması zordur ve yeni kelimeler uydurabilir.
4. Kavram karmaşası son derece ağırdır. Konuşmanın sadece izole parçaları anlaşılabilir haldedir.

Hasta No: []

Ölçüm No: []

11. Şüphencilik

Diğerlerine karşı belirgin bir güven eksikliğinden perseküsyon delüzyonlarına kadar değişen şüphencilik, kuşkuçuluk veya yanlış yorumlamayı kapsar.

0. Yok
1. Belirsiz referans fikirler. Başkalarının kendisi hakkında konuştuklarından veya kendisine göldüklerinden şüphelenme eğilimi. "Birşeyler oluyor" hissi vardır. Güven tazelenmesine yanıt verir, bundan dolayı referans veya delüzyon fikirlerinin olup olmadığından şüphelenir.
2. Belirsiz, sistematik olmayan perseküsyon delüzyonları ile birlikte referans fikirler. Çılgıncı görüşmeleri olabilir, televizyon ve gazetelerde anlatılmaktadır. Hala bir "gibi-ise" durumudur.
3. Bazı sistematizasyonlu delüzyonlar. Güven tazelenmesi güçtür
4. Sistematik paranoid perseküsyon delüzyonları alevlenir. Düzeltme imkansızdır.

12. Halüsinasyonlar

Dış uyarı ilişkisi olmaksızın duysal algıları kapsar. Halüsinasyonlar son 3 gün içinde ortaya çıkmış olmalıdır ve uyku halüsinasyonları dışında bilinç bulanıklığı (deliryum) durumlarında meydana gelmiş olmamalıdır.

0. yok
1. Hafif veya şüpheli derece uyku halüsinasyonları veya izole elementer halüsinasyon durumları (ses duyma, ışık görme).
2. Davranışı etkilemeyen, bazen oluşan fakat tam gelişmiş halüsinasyonlar (konuşma duyma, şekil görme).
3. Davranışı etkileyen bazen oluşan halüsinasyonlar
4. Az ya da çok sabit olarak halüsinasyon durumlarına girmiştir.

13. Psikomotor retardasyon

Çağırışım hızı ve sözlü düşünme kapasitesi gibi psikomotor aktivite düzeylerinde azalma gösterir. Motor retardasyon semptomları postürü, el hareketlerini ve yüz ifadesini kapsar.

0. Normal sözel aktivite, uygun yüz ifadesi ile normal motor aktivite
1. Konuşma hızı ve yüz ifadesi hafif veya şüpheli bir şekilde azalmıştır
2. Konuşma hızı açık bir şekilde kesilmelerle azalmıştır, azalmış el hareketleri ve yavaş yürüyüş vardır.
3. Kısa cevaplar ve uzun bekllemeler nedeniyle görüşme açık bir şekilde uzamıştır. Tüm hareketler çok yavaştır.
4. Görüşme tamamlanamaz; stupora varan (ve içeren) retardasyon

14. İletişim kurulamaması

Görüşmeciye ve görüşme ortamına hastanın tavır ve cevaplarını gösterir. Önceki 3 gün esnasında diğer insanlarla iletişimsizliği kapsayan 10. şıkkın (düşmanlık) tersidir.

0. Doğal iletişim tavrı
1. Görüşme durumunda çekingen ve aşırı resmi. Birdereceye kadar lüsa bir şekilde cevaplar.
2. Orta derecede direnç. Baştan savma cevaplar ya da bazı sorulara maksatlı cevaplar. Görüşmeciye belirgin düşmanca tavrı.
3. Belirgin direnç. Cevaplamayı reddeder veya konu ile ilgisiz cevaplar verir. Bariz düşmanca tavrı. Tam bir görüşme mümkün değildir.
4. Görüşme imkansızdır. Hasta görüşme ortamında kalmayı reddeder.

15. Alışılmadık düşünce içeriği

Bu şık hastanın sözlü ifadesinin içeriği ile ilgilidir ve 4. şıkta değerlendirilen konuşma dili ve organizasyonu ile ilgili değildir. Aşırı kıymetli fikirlerden çeşitli düzeylerde delüzyonel fikirlere kadar alışılmadık düşünce içeriğinin niteliğini göetsrir. "Büyükük delüzyonları" 8. şıkta, "şuçluluk delüzyonları" 5. şıkta, "algılama delüzyonları" 11. şıkta değerlendirilmektedir. Burada ele alınacak delüzyonlar kontrol delüzyonları, depersonalizasyonun etkisi, ileri derecede kıskançlık, seksüel delüzyonlar, çöşkulu veya dini delüzyonlardır. Açığa vurulan düşünce içeriğindeki alışılmamışlığın sadece derecesini ve hastanın aklındakilerin anlamını veya davranış üzerine etkisini değerlendirir.

0. Yok
1. Hafif veya şüpheli derecede (aşırı kıymetli fikirler)
2. Orta derecede (bazı delüzyonel nitelikler, fakat hala "gibi-ise" durumudur).
3. Delüzyonlar düşünce içeriğinin büyük bölümünü belirler ve nadiren davranışı etkiler.
4. Karşı konulmaz delüzyonlar düşünce içeriğini ve davranışları belirler.

