



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

**DEPRESİF BELİRTİLERİ OLAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SERUM
BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR, İNTERLÖKİN-2 VE
EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ DÜZEYLERİ**

Dr. Ebru ÖZTEPE YAVAŞCI

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



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

**DEPRESİF BELİRTİLERİ OLAN ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SERUM
BEYİN KAYNAKLI NÖROTROFİK FAKTÖR, İNTERLÖKİN-2 VE
EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ DÜZEYLERİ**

Dr. Ebru ÖZTEPE YAVAŞCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selçuk Kırılı

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	v
Giriş	1
Şizofrenik Bozukluğun Oluş Nedenleri.....	4
Depresyonun Oluş Nedenleri.....	9
Şizofrenide Depresyonun Oluş Nedenleri.....	13
Nöroplastisite.....	14
Bağışıklık Sistemi ve Sitokinler.....	21
Epidermal Growth Faktör.....	25
Gereç ve Yöntem.....	27
Bulgular.....	33
Tartışma ve Sonuç.....	50
Kaynaklar.....	62
Ekler.....	76
Ek 1.....	76
Ek 2.....	77
Ek 3.....	78
Ek 4,5.....	79
Ek 6.....	80
Ek 7,8,9.....	81
Ek 10.....	82
Ek 11.....	88
Ek 12.....	91

Ek 13.....	93
Ek 14.....	96
Teşekkür.....	99
Özgeçmiş.....	100

ÖZET

Bu çalışmanın amacı şizofrenideki depresif belirtilerin nörobiyolojik açıdan doğasını anlamak için şizofreni, depresyonu olan şizofreni, majör depresyon, psikotik özellikli depresyon hastaları ve sağlıklı kontrollerden oluşan beş grup oluşturarak, gruplar arasında BDNF, EGF, IL-2 serum düzeylerini belirlemek ve birbirleriyle karşılaştırmaktır. Bu amaçla Şizofreni tanısı alan 11 hasta, Depresyonu Olan Şizofreni tanısı alan 16 hasta, Majör Depresif Bozukluk tanısı alan 20 hasta, Majör Depresif Bozukluk-Psikotik Özellikler Gösteren tanısı alan 8 hasta ile 20 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların demografik bilgileri alınmış, fizik muayeneleri yapılmış, rutin olarak istenen tetkiklerin yanı sıra BDNF, EGF ve IL-2 serum düzeyleri belirlenmiştir. Hasta grubunun psikiyatrik hastalık öyküsü alınarak depresyon hastalarına Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D), şizofreni hastalarına Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PANNS), Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) ve Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) uygulanmıştır.

Çalışmaya alınan şizofreni, depresyonu olan şizofreni, majör depresyon, psikotik özellikli depresyon hastalarında BDNF düzeyleri kontrol grubundan düşük saptanmış olup hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. BDNF düzeylerinin HAM-D ile değerlendirilen depresyon şiddeti arttıkça düştüğü belirlenmiştir. Psikotik özellikli depresyon grubu dışındaki şizofreni, depresyonu olan şizofreni ve majör depresyon grupları ile kontrol grubu arasında IL-2 düzeyleri açısından farklılık olduğu tespit edilmiştir. Şizofreni, depresyonu olan şizofreni ve majör depresyon grubunda serum IL-2 düzeyleri psikotik özellikli depresyon hastalarından ve kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Kadın hastaların serum IL-2 düzeyleri kadın kontrollerden yüksek olduğu saptanmıştır. Depresyonu olan şizofreni grubunda EGF düzeyleri şizofreni grubu dışındaki diğer hasta ve kontrol gruplarından yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak şizofrenideki depresif belirtilerin altında yatan nörobiyolojik mekanizmayı anlamak için bakılan

parametrelerde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır. Şizofreni ve majör depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların etyopatogenezinde nöroplastisitenin ve immün değişikliklerin rol oynadığı düşünölmüştür.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, Depresyon, BDNF, IL-2, EGF.

SUMMARY

Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Interleukin-2 and Epidermal Growth Factor Levels in Schizophrenic patients with depressive symptoms

The aim of this study is to identify BDNF, EGF, IL-2 serum levels among the groups and compare them with each other by forming five groups that consist schizophrenia, schizophrenic patients with depression, major depression, depression patients with psychotic features and healthy controls to understand the nature of depressive symptoms in schizophrenia. For this purpose 11 patients with schizophrenia, 16 schizophrenic patients with depressive symptomatology, 20 patients with major depressive disorder, 8 patients with major depressive disorder- psychotic features and 20 healthy volunteers were included in the study. Demographic information and physical examinations were documented for all attendants. Blood samples were taken for serum BDNF, EGF and IL-2 levels in addition to routine laboratory tests. History of illness was recorded. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) was applied to depression patients. Positive and Negative Symptoms Rating Scale (PNRS), Calgary Depression Rating Scale and Extrapyrimal Symptoms Rating Scale were applied to schizophrenic patients and schizophrenic patients with depression.

There was no statistically significant difference of BDNF levels between four patient groups. However, if compared each of four patient groups with the control group, serum BDNF levels were significantly lower in the patients. It was noted that BDNF levels decreased with severity of depression measured by HDRS. It has been detected that serum IL-2 levels were significantly here in schizophrenia, schizophrenia with depression, major depression groups when compared with control group and depression group with psychotic features. Serum IL-2 levels of female patients were higher than female control. Serum EGF levels were significantly higher in the

schizophrenia with depression when compared with other groups. As a conclusion, no fundamental changes were detected for understanding the neurobiological mechanism underlying the depression symptoms in schizophrenia. It has been thought that neuroplasty and immune changes plays a role in etiopathogenesis of psychiatric diseases such as schizophrenia and major depression.

Keywords: Schizophrenia, Depression, BDNF, IL-2, EGF

GİRİŞ

Şizofreni (SCH) ve Majör Depresif Bozukluk (MDB) bilinen en eski psikiyatrik hastalıklardandır. Bu iki hastalık arasındaki ilişki yüzyıldan fazla zamandır hekimlerin ilgisini çekmektedir.

Çok eski zamanlardan beri şizofreni ile ilgili bilgilere rastlanmaktadır. M.Ö. 1400 yıllarından kalmış Hint Veda yazılı metinlerinde, bugün özellikle ağır bir gidiş gösteren şizofreni tanılı hastalarda karşılaştığımız kimi belirtilerin ayrıntılı olarak anlatıldığı görülmektedir (1). Şizofreni 18. yüzyılda araştırmaya ve tedavi etmeye değer bir tıbbi durum olarak ortaya çıkmıştır. İlk olarak 1860 yılında Morel tarafından, bu hastalık için “Demantia Preacox” terimi kullanılmıştır. 1863’de Karl Ludwig, Kahlbaum “Paraphrenia Hebetica” terimini kullanmış; 1871’de Ewald Hecker “Hebephrenie” terimini ileri sürmüştür (2). Kahlbaum 1874’te “katatoni”yi, 1896’da Kraepelin alt tiplerini tanımlamıştır. Eugen Bleuler, 1911’de bu hastalık için schisis=yarılma, phrenia=akıl, şizofreni, yani “akılın ayrılması” terimini ilk ortaya atan kişidir. O bu terimi seçerken hastalarda gözlenen düşünce, duygu ve davranış arasındaki bölünmeyi (schisms) vurgulamak istemiştir.

Depresyonun tanımlanması ve sınıflandırılması ile ilgili çabalarda eski çağlara kadar uzanmaktadır. Tıp bilim yazınında depresyonu ilk tanımlayan Antik Yunan hekimi Hippokrates olmuştur. Hipprokrates, bu hastalığın belirtilerini tanımlamıştır. Hipokrat’ın “eğer üzüntü uzun sürerse artık melankolidir” sözü; o zamanlarda depresyonun bir rahatsızlık olarak ele alındığına dair iyi bir fikir vermektedir. Aristo’nun “problemata” kitabında ve Galen’in yazılarında da melankoli tanımı kullanılmaya devam etmiştir (3,4). Orta çağda depresyonu en iyi tanımlayanlardan biri İbn-i Sina olmuş ve ilginç olgu örnekleri vermiştir. 19. yüzyılda Fransız ve Alman ruh hekimleri mani ve melankolinin değişik türlerini, klinik belirtilerini yazmışlardır (5). 19. yüzyılda Pinel Esquirol, Falret, Mendel ve

Kraepelin'in katkılarıyla depresyon bugün bilinen kavramlarına çok yakınlaşmıştır.

Şizofreninin yaşam boyu prevalansı %0,5 ile %1,5 (ortalama % 1) arasında değişmektedir (6,7). Erkeklerde ve kadınlarda eşit yaygınlıkta görülmekle birlikte, iki cinsiyette hastalığın başlama yaşı ve gidişi farklılık gösterebilir. En sık ortaya çıktığı yaş dönemi erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35 yaşları arasındadır (6).

Majör depresif bozukluğun yaşam boyu gelişme olasılığı kadınlar için %10-25 arasında, erkekler içinse %5-12 arasında değişmektedir. Majör depresif bozukluk insidansı birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran hastalarda yaklaşık %10, yatarak tedavi gören fiziksel hastalığı olan hastalarda %15'tir (6).

Depresyon ve şizofreni etiyolojik, klinik ve fizyopatolojik olarak farklı bozukluklardır. Birbirlerinden tamamen ayrı iki klinik tablonun birlikte bulunuyor olması şu soruları gündeme getirmiştir; depresif belirtiler şizofrenik tablo içerisinde hastalığa bir tepki olarak ortaya çıkan bir reaksiyon mudur, yoksa şizofrenik sürecin bir parçası mıdır? Günümüzde şizofreni tek bir hastalık olarak görülmemektedir. Şizofreni birden fazla etmenin rol oynadığı heterojen bir hastalıktır. Bununla beraber depresyonun etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmış değildir. Depresyon zaman zaman primer affektif bozukluklarda olduğu gibi tek başına bir klinik durum olarak karşımıza çıkabilir. Bazen de diğer tıbbi durumların seyri sırasında ortaya çıkmakta ve bu tıbbi duruma eşlik edebilmektedir. Bu nedenle depresif belirtiler şizofreni ya da psikotik spektrum içindeki diğer klinik tablolara eşlik edebilir. Bu açıdan bakıldığında şizofrenik sürecin seyri sırasında depresif belirtilerin ortaya çıkması beklenilebilir bir durumdur (8).

Kraepelin, Bleuler ve Majer-Gross'tan bu yana, şizofreni hastalarında depresif belirtiler bilinmektedir. Majer-Gross 1920'de psikotik yaşantıya tepki olarak üzüntü ve kederi tanımlamıştır (9). Bleuler, anhedoni ve duygulanım bozukluklarının şizofreninin önemli belirtileri olduğunu belirtmiştir (10). Önceleri depresif belirtilerin şizofrenide

yalnızca psikotik bulguların yatıştığı dönemde görüldüğü düşünülmüştür. Postpsikotik regresyon, nevrasteni, sessizlik dönemi gibi tanımlamalardan sonra ilk kez McGlashan 1976'da "postpsikotik depresyon" tanımını kullanmıştır. Daha sonra Shanfield ve ark. (11) depresif belirtilerin yalnızca postpsikotik döneme özgü olmadığı, akut dönemde de olabileceği, ancak fark edilmesiyle ilgili sorunlar bulunduğunu ileri sürmüştür. Knight, aktif evrede psikotik belirtilerin renkliliğinden dolayı depresyonun ayırt edilemediğini, psikotik belirtilerin iyileşmesiyle birlikte depresif belirtilerin fark edildiğini bildirmiştir. Bu durumu, "revealed" (açığa çıkan) depresyon olarak tanımlamıştır (8). Şizofrenide görülen depresif belirtilerin kullanılan farmakolojik tedavilerle ilişkili olduğunu belirten görüşler de vardır. Şizofreni hastalarında görülen depresif belirtilerden, en azından bir kısmından nöroleptiklerin yan etkilerinin sorumlu olduğu düşünülerek "farmakojenik depresyon" terimi önerilmiştir (12). Buna karşın şizofrenideki depresif belirtilerin nöroleptiklerin etkisiyle ortaya çıkmadığı da düşünülmektedir (13).

Şizofrenide depresyonun önemi Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı'da (DSM-IV) daha fazla vurgulanmıştır. DSM-III-R' de şizofreni hastalarında psikotik epizod sonrası görülen depresif belirtiler "Başka Türü Sınıflandırılmayan Depresif Bozukluk" olarak kodlanmaktaydı. ICD- 10 "postpsikotik depresyon" adıyla ayrı bir kategori oluşturduktan sonra DSM-IV'de de "şizofreninin postpsikotik depresyonu" şeklinde ayrı bir tanı kategorisi önerilmiştir (14,15).

Şizofreni hastalarında aktif evre öncesinde, sırasında ve sonrasında depresif belirtilerin prevalansının %20-80 oranında olduğu tahmin edilmektedir (16,17). Şizofreni sürecinde izlenen depresif tabloların cinsiyet ayrımı göstermediğini bildiren yayınlar bulunduğu gibi, kadınlarda daha fazla izlendiği de ileri sürülmektedir (7). Şizofreni hastalarında ortaya çıkan depresyon özkıyım olasılığını da arttırabilir. Özkıyım davranışı şizofreni hastalarında yüksek oranda gözlenir. Şizofreni hastaları arasında yıllık özkıyım sıklığı %0,4, ömür boyu sıklık %9-13 olarak saptanmıştır. Depresif belirtilerin varlığı, özkıyım için en

önemli risk etkenlerinden birisidir. Özkıyım girişiminde bulunan hastaların üçte ikisinde depresif belirtiler bulunmaktadır. Öte yandan depresyonu olan şizofreni hastalarında özkıyım eğilimi %40 iken, depresif olmayan bireylerde %18,5 olarak saptanmıştır. Şizofreni hastalarında depresif belirtilerin ortaya çıkması, hastalığın kötü seyretme olasılığını, fazla ilaç kullanımını, yineleme riskini ve hastaneye yatış sıklığını arttıran bir durumdur (18).

1. Şizofrenik Bozukluğun Oluş Nedenleri (Etiyoloji)

Şizofreninin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Birden fazla teori üzerinde durulmakta ve bunların bir veya birkaç tanesinin aynı anda etkili olabileceği düşünülmektedir. Şizofreninin etiyojisinde genetik ve psikososyal etkenlerden daha fazla biyolojik nedenlere vurgu yapılmaktadır.

1.1. Perinatal Komplikasyonlar

Prenatal ve perinatal komplikasyonlar şizofreni tanılı hastaların öykülerinde sağlıklı kontrollere, psikiyatrik rahatsızlığı olan diğer hastalara ve sağlıklı kardeşlerine göre daha fazla bildirilmiştir ve bu nedenle bir risk etkeni olarak değerlendirilmiştir (19).

Şizofreni ile ilişkisi bildirilmiş obstetrik komplikasyonların ortak özelliği bebekte hipoksi riskini arttırmalarıdır (18). Doğum sırasında asfiksi öyküsü şizofreni riskini arttırmaktadır (20,21). Obstetrik komplikasyon öyküsü olan hastalarda hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğu, komplikasyon miktarı arttıkça bu yaşın daha da erkene kaydığı bulunmuştur (22). Ayrıca bu hastalarda daha kronik bir seyir görülmekte ve negatif belirtilerde daha belirgindir (21).

1.2. Beyin Görüntüleme Bulguları

Şizofreni hastalarının beyinlerinin, yaşa, cinsiyete göre eşleştirildikleri normal kişilere göre daha atrofik olduğu bilinmektedir. Ventriküler boyutlar, normal toplulukta dikkate değer ölçüde değişmesine rağmen, şizofreni hastaları, sağlıklı kardeşlerinden daha geniş

ventriküllere sahiptir (23,24). 193 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmalarının gözden geçirildiği bir araştırmada, lateral ventriküllerde genişleme (çalışmaların % 80'inde), üçüncü ventrikülde genişleme (çalışmaların %73'ünde), amigdala, hipokampus, parahipokampal girus dahil medyal temporal lob hacminde azalma (çalışmaların % 74'ünde), üst temporal girus gri madde hacminde azalma (çalışmaların % 100'ünde), frontal, paryetal ve subkortikal (korpus kallozum, bazal ganglia, talamus) bölgelerde hacim değişiklikleri olduğu bildirilmiştir (25). Ayrıca şizofreni hastalarında hipokampusta bölgesel şekil değişiklikleri olduğu da gösterilmiştir (26). Üst temporal girus hacmindeki azalmanın varsanılar ve elektrofizyolojik değişikliklerle, orta frontal korteks hacim azalmasının ise negatif belirtilerle ilişkili olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (27,28).

Ksenon kullanılarak yapılan ilk beyin kan akımı çalışmasında, normalde beyin ön bölgelerinin arka bölgelerine göre daha fazla kanlanması beklenirken, şizofren hastalarda beynin ön bölgelerine olan kan akımında azalma olduğu gözlenmiş ve bu bulgu "hipofrontalite" olarak tanımlanmıştır (29). Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmalarında, hem kronik hem de hiç ilaç kullanmamış ilk atak hastalarda hipofrontalite saptanmıştır ve negatif belirtilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (30). Şizofreni hastalarında, frontal bölgenin yanı sıra temporal lobda da kan akımı değişiklikleri bildirilmiştir. Pozitif psikotik belirtiler ile temporal lobda kanlanma artışı arasında ilişki olması en sık bildirilen bulgular arasındadır. İşitme varsanısı olan hastalarda medyal temporal bölgelerde kanlanma artışı olduğu gösterilmiştir (31).

1.3. Nörokimyasal Etmenler

Şizofrenide subkortikal yapılarda aşırı dopamin etkinliği, prefrontal kortikal yapılarda ise azalmış dopamin etkinliği olduğu, mezolimbik dopamin yollarındaki aşırı etkinliğin pozitif belirtilere, mezokortikal dopamin yollarının etkinliğindeki azalmanın ise negatif belirtilere ve bilişsel kayıplara yol açtığı iddia edilmiştir (32). Şizofreni hastalarında,

kortekste serotonin reseptörlerinden 5-HT2A sayısında azalma, 5-HT1A sayısında artma olduğu bildirilmiştir (33).

Postmortem çalışmalarda, şizofreni hastalarında presinaptik ve postsinaptik glutamaterjik değişkenlerde anormallikler saptanmıştır. Frontal kortikal alanlarda glutamat reseptörlerinde artış, prefrontal ve hipokampal bölgelerde glutamat etkinliğinde azalma, kortikal glutamat salıverilmesinde azalma, geri alımında ise artış bildirilmiştir (34).

Gama amino bütirik asit (GABA) sentezinden sorumlu olan glutamik asit dekarboksilaz enziminin mRNA'sında da azalma tespit edilmiştir (35). GABA'erjik nöronlarda GABA ile birlikte bulunan nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) diaforezin dağılımının değerlendirildiği çalışmalarda, şizofreni hastalarında korteksin derin katmanlarında dış katmanlara göre daha fazla yoğunluk olduğu görülmüş, bu da şizofrenide nöronların göç etmesinde bozukluk olduğu görüşüyle uyumlu bulunmuştur (36).

1.4. Nöroimmünoloji

Şizofreni tanılı kişilerde, bağışıklık sistemiyle ilgili bazı değişiklikler görülmektedir. Bunların başlıcaları T hücresi interleokin- 2 (IL-2) üretiminde azalma, lenfositlerin sayısında ve etkinliğinde azalma, nöronlara karşı anormal hücrel ve hümorale reaktivite ve beyin dokusuna karşı antikorların varlığıdır. Bu bulguların nörotoksik bir virüs enfeksiyonuna ya da endojen bir otoimmün hastalığa bağlı olabileceği düşünülmüştür.

1.5. Nörogelişimsel Varsayım

Nörogelişimsel varsayım göre; şizofreninin beyin gelişimi sırasında oluşmaya başlayan bir bozukluk olduğu ileri sürülmektedir. Bu konuda özellikle frontal, parietal, temporal ve limbik korteks arasında anormal bağlantılara yol açan "anormal beyin gelişimi" üzerinde durulmaktadır. Başlangıçta oluşan bir lezyonun ilerleyen süreçlerde beyin maturasyonunu etkileyip değiştirerek, daha ileri yaşlarda hastalığın çıkmasına olanak sağladığı ileri sürülmektedir.

Hamileliğin, özellikle 2. trimesteri gibi erken dönemlerinde ortaya çıkan bazı patolojik süreçlerin bu konuda önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Zira nöronların diğer nöronlarla bağlantıyı sağlamak üzere göç etmeleri gibi pek çok etken, bu dönemde beyin gelişimini etkileyebilmekte ve işlevsel nöronal ağ oluşumunu engelleyebilmektedir (7,8). Gebelikte nörogenezis sırasında genç nöron adacıkları, korteksi oluşturmak üzere içten dışa, kortekse doğru göç ederler. Her nöron tabakası kendinden öncekini geçerek yeni katmanlar oluşturur. Katmanlardaki nöronlar birbirleriyle sinaptik bağlantılar kurarak “nöronal devreler” oluştururlar. Şizofrenide, özellikle prefrontal korteksin oluşumu sırasında bu göçte bir yetersizlik olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle kortikal bölgeye ulaşması gereken ama ulaşmayan nöronların, daha derin katmanlarda takılarak yoğunlaştığı ya da esas yerlerinin çok yakınlarına kadar gidip, buradaki diğer nöronlarla yetersiz bağlantılar kurdukları öne sürülmektedir. Bunlarla ilişkili olarak, nöronların olmamaları gereken yerlere gitmeleri sonucunda izlenen ektopik gri cevher olgusuna, şizofreni hastalarında daha sık rastlandığı bildirilmektedir (7,37).

Gerek doğum öncesi gerekse doğum sonrası beyin nörogelişimsel sürecindeki anormallikler, belli bir sessiz dönem geçtikten sonra, ergenlik ya da genç erişkinlik yaşlarında dopamine aşırı duyarlılık gelişmesi ya da prefrontal kortekste bozulmuş dopamin işlevinin subkortikal dopamin aktivasyonunu artırması gibi patolojik nöronal olayları harekete geçirerek şizofrenik bir sendromun ortaya çıkmasına yol açabileceği düşünülmektedir. Öncül dönemin başlangıcından şizofreninin ilk belirtilerinin ortaya çıktığı zamana kadar geçen sürede, patolojik bir sürecin hipokampus hacminde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca şizofreni için riskli bireylerde genetik kontrol altında tutulan mezotemporal ve frontal bölgelerin hacmini etkileyen bir sürecin hastalığın ortaya çıkışından sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Özellikle de limbik ve prefrontal korteks ile bunların bağlantılarını içeren

kortikal gelişim anomalilerinin nörolojik gelişme bozukluklarına ya da anormal beyin gelişimine neden olabilecekleri düşünülmektedir.

Şizofreni hastalarının kortekslerinde izlenen korteks hacmindeki azalmaların, nöron kaybını yansıtmadığı, olasılıkla küçülmüş nöropil ya da nöron boyutlarına eşlik ettiği ileri sürülmektedir. Bu da; şizofreni hastalarında nöron sayısında azalma olmaksızın, sinaptik bağlantıların sayısındaki azalmadan yani sinaptik budanmadan söz eden çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Dejeneratif varsayımın aksine nörogelişimsel varsayıma göre; nöronal gelişimin erken dönemlerinde, genetik ve erken gelişimsel etkenlerin bir araya gelmesiyle beyin hasarı oluşmakta, beynin normal olgunlaşma süreci bozulmakta ve nöron gelişimi olumsuz etkilenmektedir. Bu etki, hücre çoğalması, farklılaşması, hücre göçü, sinaptik budanma ve programlı hücre oluşumu aşamalarında olabilir. Sinir sisteminin gelişimiyle birlikte tüm bu etkiler sonucunda ortaya çıkabilecek sinyal iletimi ve nöron devrelerindeki bozulmaların, şizofreni belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açtığı düşünülmektedir (38). Şizofreni hastalarının çocukluk öykülerinde anormal nörolojik ve davranışsal bulgular olması, doğumda obstetrik komplikasyonların varlığı ve postpartem çalışmalarda gliosis gibi nörodejenerasyona ilişkin bulguların yokluğu nörogelişimsel modeli desteklemektedir (7).

Nörolojik gelişimle ilişkili olarak yürütülen postmortem çalışmalar, nörogelişimsel hipotezin test edildiği yeni yaklaşımlardır. Bu alanda birçok molekülle ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Son zamanlarda nörogelişimsel varsayımla ilişkili olarak beyin kökenli nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) ve bununla ilişkili nöronların plastisitesi araştırılmaktadır. BDNF, nöronların yaşaması, farklılaşması ve sinaptik bağlantı geliştirmesi için gerekli bir moleküldür. Bununla beraber stres ile yakın ilişki içindedir. Nöronal hasarın belirgin olduğu şizofrenide BDNF'in hipokampal bölgede ve serumda düzeyi düşük tespit edilmiştir. Bu nedenle şizofreni etiolojisinde etkisi araştırılan aday moleküldür (8).

1.6. Nörodejeneratif Varsayım

Şizofrenide nörodejeneratif hastalıkların bazı özelliklerinin bulunduğu iddia edilmiştir. Yaşamın erken evresinde tamamlanan, hastalık başlayana kadar belirti göstermeyen, hastanın giderek kötüleşmesine neden olan, bir klinik tablonun, yalnız nörogelişimsel bir süreçle açıklanması zor görülmektedir. Bu nedenle şizofreninin nörogelişimsel bir bozukluğun üzerine eklenen nörodejeneratif bir bozukluk olabileceği belirtilmektedir.

Şizofreninin başlangıcı ile 4 sene sonraki bulguların karşılaştırıldığı bir çalışmada, frontotemporal kortikal gri cevher azalması ya da lateral ventriküllerde genişleme gibi anormalliklerin gitgide arttığı bildirilmiştir. Bu bulgular şizofreninin progresif olarak ilerleyen bir süreç olduğu şeklinde yorumlanmıştır (7,39). Bazı çalışmalarda, kronik şizofreni hastalarında izlenen beyin yapılarında hacim azalması gibi anatomik değişikliklerin, ilk epizod şizofrenilerde izlenmediği vurgulanmaktadır (7,40). Bazı araştırmacılar ise, şizofrenik hastaların korteks gri cevherlerinde ilerleyen azalma bulduklarından bahsetmişlerdir. Negatif belirtilerle gliosis ve apoptozis arasındaki ilişkiye de vurgu yapmışlardır. Nörodejeneratif bir sürecin aleyhine olan en önemli bulgu ise dejenerasyonun ifadesi olan gliosisin şizofreni hastalarının beyinlerinde görülmemesidir (18).

2. Depresyonun Oluş Nedenleri (Etiyoloji)

Depresyonun oluşumunda genetik, psikososyal ve biyolojik etkenler rol oynamaktadır. Özellikle biyolojik psikiyatri alanında 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren önemli gelişmeler olmuştur. Monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) ve trisiklik antidepresan (TSA)'ların bulunmasından sonra dikkatler beyin nörokimyasına çevrilmiştir. Nörotransmitterler ve reseptörlerle ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olup halen bu alandaki çalışmalar sürdürülmektedir (41).

2. 1. Biyojenik Aminler

Majör depresif bozukluk ve diğer depresif bozuklukların etiyolojisinde yer alan biyolojik etkenlerin varlığına ilişkin kuramlar uzun yıllardır mevcuttur. 1950'lerde MAOI'nin ve TSA'nın psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlaması ile birlikte, "Monoamin Hipotezi" ortaya atılmış ve duygudurum bozuklukları, depresyonun biyolojik etyopatogenezi, nörotransmitterler ve nöroendokrin özellikler konusunda sayısız araştırmalar yapılmıştır. Monoamin hipotezi, üç biyojenik aminden (serotonin, noradrenalin, dopamin) birisinin eksikliğinin ve işlevlerinde ortaya çıkan azalmanın veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıktaki artışın depresyonun altında yatan biyolojik düzenekler olduğunu ileri sürer. Bu varsayım ilk oluştuğunda özellikle fonksiyonel olarak önemli reseptör bölgelerinde noradrenalinin tam veya kısmi yetersizliğinin depresyonun nedeni olduğu düşünülmüştür. Ancak yaklaşık 40 yıl önce, depresif bozuklukların beyinde serotonin düzeyindeki azalma sonucu geliştiği düşüncesini öne süren "Serotonin/İndolamin Hipotezi" ortaya atılmıştır (42,43). Depresyon etiyolojisinde noradrenalin ve serotonin etkinliğinde azalma olduğu en çok kabul gören bulgulardan biridir.

Beyin nörokimyası üzerinde yapılan araştırmaların ilerlemesiyle serotonin ve noradrenalin sistemlerinin tek başına çalışmadığı ve hatta bu sistemlerin çalışma düzeninin dopamin sisteminden bağımsız olmadığı anlaşılmıştır. Bu yüzden bugünkü düşünce, depresyonun fizyopatolojisi açısından serotonin ve noradrenalin sistemlerinin eşdeğer derecede önemli oldukları ve dopamin sisteminin de diğer iki sisteme kıyasla daha ikincil olmakla birlikte önemsenmesi gerektiği şeklindedir (44).

2.2. Nöroendokrinoloji

Nöroendokrin sistemler beyin nörotransmitterleri tarafından kontrol edildiği için, bu sistemlerdeki anormallikler psikiyatrik hastalıkların altında yatan nörotransmitter değişikliklerini anlamada yardımcı olabilir. Psikiyatride hormonal değişiklikler üç açıdan önemlidir; i) bazı peptid

hormonlar klasik nörotransmitterler gibi işlev görürler, ii) endokrin eksenlerin hormonları kan yoluyla beyne taşınarak geribildirim oluşturur ve nöronal fonksiyonu etkileyebilir, iii) bazı psikiyatrik hastalıklar klasik nöroendokrin eksenlerin hipoaktivitesi veya hiperaktivitesi ile seyretmektedir (45). Hipotalamus, nöroendokrin eksenlerin düzenlenmesinde esas rolü oynayan beyin yapısıdır. Hipotalamik anormallikler muhtemelen iştahta, libidoda ve otonom işlevlerdeki arızalara yol açmaktadır.

Depresyonda en çok etkilenen sistemler şöyledir:

1. Hipotalamo-pitiüiter adrenal eksen (HPA)
2. Hipotalamo- pitiüiter tiroit eksen (HPT)
3. Hipotalamo- pitiüiter gonadal eksen (HPG)
4. Hipotalamo- pitiüiter growth eksen (HPGH)
5. Hipotalamo- pitiüiter prolaktin eksen (HPPRL)
6. Hipotalamo- pitiüiter paratiroid eksen değişiklikleri (HPPTH)

Bu sistemler dışında endojen opiatlar, kolesistokinin (CCK), somatostatin, melatonin depresyonun patogeneğinde önemli, etiyolojisinde de araştırılan hormonlardır. Bugün depresyonun biyolojik göstergesi olarak dekzametazon supresyon testi (DST), tiotropin salgılatıcı hormona (TRH) tiotropin (TSH) cevabı, ACTH testi ilk dikkat çeken belirteçlerdir.

2.3. Nöropeptidler

Kolesistokininin bir anksiyete bozukluğu tipi olan panik atağın olası bir nöromedyatörü olduğu ileri sürülmüştür (46). Kolesistokininin majör depresyon ile ilişkisine dayanan araştırmalarda daha çok CCK-B reseptörleri üzerinden opioidlerin antidepresan benzeri aktivitelerinin düzenlenmesi üzerinedir. CCK-B reseptörlerinin bloke edilmesinin opioidlerin antidepresan aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir (47).

Bir başka nöropeptid olan Nöropeptid Y'nin de depresyonda rolü vardır. Depresif hastalarda serebrospinal sıvıda Nöropeptid Y konsantrasyonunda düşüşler olduğu gösterilmiştir (48). Ayrıca son

zamanlardaki çalışmalarda BDNF ile Nöropeptid Y arasındaki ilişkiye odaklanılmıştır (8).

2.4. Nöroimmünoloji

Depresyonda görülen bazı belirtiler sitokinlerin arttığı hastalıklarda da görülebilir. Bağışıklık sisteminin baskılandığı sistemik lupus eritematozus ve nörosifiliz gibi hastalıklarda psikiyatrik belirtilerin sık görülmesi depresyonun patofizyolojisinde bağışıklık sisteminin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Depresyona eşlik eden immun-inflamatuvar yanıtta, etkinleşmiş monosit/makrofaj oranının ve T lenfositlerinden salınan aşırı sitokin yapımının neden olduğu düşünülmektedir. Artan kanıtlar ortada tıbbi bir hastalık olmasa bile majör depresyonun inflamatuvar aktivasyonla ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Bu durum son zamanlardaki çalışmalarda gösterilmiş olan psikolojik stresörlerin inflamatuvar yolları aktive edebilme kapasitesi olması verisiyle de uyumludur. Mekanizması bilinmemesine rağmen, majör depresyonda artan kortikotropin releasing hormon (CRH) ve katekolaminlerin proinflamatuvar sitokin üretimini teşvik ettikleri gösterilmiştir. Tıbbi olarak sağlıklı majör depresif hastalarda, plazma ve beyin omurilik sıvısı (BOS) proinflamatuvar sitokin (özellikle IL-1a BOS'da ve IL-6 plazmada) konsantrasyonlarında artış, periferik kan mononükleer hücrelerinden alınan proinflamatuvar sitokin üretiminde in vitro artış, plazma akut faz proteinlerinde azalma, prostoglandin üretiminde artış, triptofanda ve çinkoda azalma gibi inflamatuvar değişiklikler bildirilmiştir. Ayrıca depresyon, aktive olmuş T hücreleri ve otoantikordlarda artışlarda ilişkili bulunmuştur. Bunların dışında majör depresyondaki immun aktivasyonla uyumlu olarak, proinflamatuvar sitokinlerin depresif hastalarda sık karşılaşılan insülin direnci, kaşeksi, kemik kaybı, artmış vücut ısısı ve BOS'da hücre kaybı gibi patofizyolojik değişiklikleri arttırma kapasitesi olduğu gözlenmiştir (49).

2.5. Nöroplastisite, Nörogenesis

Depresyonu tekrarlayan ve dirençli hastalarda, tek uçlu depresyonda ve depresyon süresi uzun olan hastalarda yapılmış bazı

çalışmalarda hipokampus hacminde azalma gözlenmiştir. Buna karşın genç, daha az depresyon atağı geçirmiş ve hastalık süresi daha kısa olanlarda hipokampus hacminde bir değişiklik olmaması, depresyonun doğrudan monoaminler gibi nörokimyasalların sinaptik etkinliklerindeki değişmeler kadar, hipokampus gibi önemli santral bölgelerde yapısal değişiklikler ve dejenerasyonlarla da ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (50). Bu gözlemlere dayanarak “Depresyonda Nöroplastisite Hipotezi” ileri sürülmüştür. Bu hipotez depresyonu sinaptik aralığa salıverilen nörotransmitterlerin miktarı, metabolizması ve postsinaptik bölgeyi reseptörler aracılığıyla veya başka yollarla etkilemelerinden daha çok beyindeki bazı yapısal değişikliklerle ve bu yapısal değişiklikler sonucu hipokampus gibi bazı kritik bölgelerde yeniden şekillenmenin oluşması ile açıklar. Bu yeniden şekillenme beyin nöroplastisitesinde değişmenin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Antidepresan (AD) tedavi, depresyon sırasında bozulan monoaminerjik dengeyi sağlamasının yanı sıra öncelikli olarak yeniden şekillenmeyi eski konumuna getirir (51).

3. şizofrenide Depresyonun Oluş Nedenleri (Etiyoloji)

şizofrenide depresyon tanımlanmasına rağmen, etiyolojisi hakkında yeterli bilgi yoktur. şizofreni depresyonun etiyolojik varsayımları karışıklık göstermekle birlikte; antipsikotiklere, psikososyal nedenlere ve diğer ikincil nedenlere bağlı olabileceği iddia edilmektedir.

şizofrenide görülen depresif belirtilerin nörobiyolojik açıdan affektif hastalıklardan farklı olabileceğine ilişkin gözlemler araştırmalarla doğrudanmaya çalışılmıştır. Bu konudaki araştırmalar DST, TRH ve trombosit monoamin oksidaz (MAO) aktivitesi üzerinde odaklanmıştır.

Depresyondaki hastalarda DST’de nonsupresyon oranının yüksek olduğu bilinmektedir. şizofrenik hastalarda DST nonsupresyonunun depresif belirtilerle ilişkili olduğunu bildiren yayınlar olmasına karşın bu bulgu diğer araştırmacılar tarafından doğrudanmamıştır. Ayrıca, depresyondaki hastaların yüksek trombosit MAO aktivitesi gösterme

eğiliminde oldukları, genel olarak şizofreni hastalarında ise trombosit MAO aktivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Depresif belirtiler bulunan şizofreni hastalarında yüksek düzeylerde trombosit MAO aktivitesinin bulunmuş olmasının ayırıcı tanı açısından önemli bir bulgu olabileceğinden söz edilmiş ancak konu netleşmemiştir. Depresyonu olan şizofreni hastalarında TRH'da küntleşme saptanmıştır (8).

Genetik çalışmalarda, bu hastalarda izlenen depresif belirtilerde kromozom 4p ve 8p'nin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Çoğu aile çalışmasında ise şizofreni ve depresyon birlikteliği konusunda anlamlı bir genetik ilişki bulunamamışsa da, özellikle psikotik özellikli affektif bozukluklar ile genetik arasında ilişki olduğuna vurgu yapılmaktadır (7). Affektif hastalıklarda aile öyküsünün bulunuyor olması şizofrenideki sekonder depresyonda da böyle bir ilişkinin bulunabileceğini düşündürmüştür. Bir çalışmada, depresyonun eşlik ettiği şizofreni hastalarının yakınlarında affektif hastalık öyküsünün daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak diğer çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir (52).

Şizofreni hastalarında aşırı düzeyde izlenen duyarlılık, hastaların olumsuz yaşam olaylarından daha kolay etkilenmelerine yol açmaktadır. Özellikle aile içinde yaşanan örseleyici reddedilme yaşantıları ya da bu şekildeki algılamalar, hastaları olumsuz düzeyde etkileyebilmektedir. Şizofreni hastalarının, depresyona yatkınlık yaratabilecek daha fazla sayıda olumsuz yaşam olayları yaşadıkları ve yine bu hastalarda erken ebeveyn kaybının fazla olduğu ileri sürülmektedir (7).

4. Nöroplastisite

Beynin yapısal özellikleri ve fonksiyona yansımaları konusunda son yıllarda ciddi gelişmeler kaydedilmiştir. Nöronlar inanılmaz bir adaptasyon yeteneğine sahiptir ve bunu yapamadığı zamanlarda hastalıklar ortaya çıkabilir. Nöronlar temel olarak prenatal dönemin ikinci trimesterinde oluşur, 6 yaşa kadar sinaps oluşumu artar ve 14 yaştan

itibaren de azalır (53). Bu azalma yavaşlayarak yaşam boyu devam eder. Sinaps sayılarında azalma yaşanırken nöronların kendilerini yenileme veya onarma yeteneği ile yeni nöronların oluşması devam eder. Eskiden sinaps sayılarında azalmanın yanı sıra nöronların kendilerini yenileme yeteneklerinin de kaybolduğuna ve yeni nöronların oluşmadığına inanılırken bugün bu düşüncenin tam aksi kanıtlanmıştır. Santral sinir sistemi içten ve dıştan gelen uyarılara adapte olabilme özelliğine sahiptir. Bu adaptasyon ile birçok önemli santral fonksiyonların yürütülebilmesi veya yetersiz adaptasyon sonucu bazı hastalıkların ortaya çıkması söz konusudur.

Nöroplastisite, kısaca çeşitli iç ve dış uyarılara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bunların oluşturduğu sinapsların yapısal özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Oluşan değişiklikler tek bir nöron ile sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşmışsa oluşan adaptif yanıt “sinaptik plastisite” olarak da adlandırılabilir. Sinir sisteminin adaptasyonunda sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar. Nöroplastisite beyin öğrenme, hatırlama ve unutma yeteneklerine işaret eder (54). Çevresel değişikliklere uyum ancak “öğrenme” yolu ile sağlanabilir. Öğrenme de sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşir. Öğrenme iç ve dış uyarılara karşı santral sinir sisteminin verdiği en güçlü ve önemli adaptif yanıttır. Öğrenmenin oluşabilmesi için nöronlarda sinaptik iletimde meydana gelen uzun süreli artış anlamına gelen “uzun dönem potansiyalizasyonu” (long-term potentiation=LTP) oluşması gerekmektedir. Kronik ve şiddetli stres oluşturan nedenler olumsuz nöroadaptif değişikliklere neden olurken, kısa süreli ve belli bir düzeyde stres öğrenme için temel oluşturan LTP için gereklidir.

Plastisite açısından nöronun en dinamik bölümü dendritlerdir ve sinaptik plastisiteye bağlı olarak pek çok değişiklik meydana gelebilir (dendritlerde kırılma, dallanmaların da azalma ve boylarında uzama olur). Duruma göre yeni sinapslar ve nöronlar oluşabilir veya ölebilir (apoptoz). Gelen uyarının şiddeti ve süresi ile santral sinir sisteminde primer olarak yanıt verecek bölgenin özelliklerine bağlı olarak bu değişikliklerin biri,

birkaçı veya hepsi ortaya çıkabilir. Sonuçta oluşan nöroplastisitenin niteliği ve ortaya çıkaracağı yeniden şekillenme de bu etkenlere bağlıdır (55).

Yeni nöron oluşumu olarak bilinen nörogenezis, hipokampusta ve koku merkezinde daha çok gözlenmektedir. Hipokampus nöroplastisitesi en yüksek beyin bölgelerinden biridir. Her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampal hacimde ve yeni nöron oluşumu anlamına gelen nörogenezde artma görülürken, sürekli stres durumları hipokampal hacimde ve hipokampal nörogenezde azalmaya neden olur (56,57).

4.1. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler; nöronların hayatta kalmasını, gelişmesini, farklılaşmasını ve korunmasını sağlayan nöropeptidlerdir. Nörotrofik faktörler aksonlarca oluşturulacak sinapsların karakterinden, sinaptik bağlantıların şekillenmesinden ve dendrit miktarından sorumlu tutulmaktadır. Sayıları gün geçtikçe artan çok sayıda nörotrofik faktör vardır (58).

Nörotrofik faktörler, Sinir büyüme faktörü (Nerve growth factor= NGF), Beyin kökenli nörotrofik faktör (Brain-derived neurotrophic factor=BDNF), Nörotrofin-3 (NT-3), Nörotrofin-4/5 (NT-4/5), Nörotrofin-6 (NT-6), Değişirici büyüme faktörü-b3 (Transforming growth factor-b3= TGF-b3), Fibroblast büyüme faktörü 2 (Fibroblast growth factor=FGF-2), Glia kökenli nörotrofik faktör (Glial derived neurotrophic factor= GDNF), Siliar nörotrofik faktör (CNTF), Kolinerjik gelişme faktörü (Cholinergic development factor= CDF), Platelet kökenli nörotrofik faktör (Platelet-derived neurotrophic factor= PDNF), İnsuline bağımlı büyüme faktörü (Insulin-dependent growth factor= IDGF), İnsulin benzeri büyüme faktörü 1 (Insulin-like growth factor 1= IGF1), Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor= EGF), Vasküler endotel büyüme faktörü (vascular endotelial growth factor= VEGF)'dir. İşlevlerini hücre zarı reseptörlerine bağlanıp hücre içi sinyal ileti döngülerini düzenleyerek gerçekleştirmektedirler (58).

İlk nörotrofik faktör olan nöron büyüme faktörü (NGF) hedef organ (nöron) tarafından salgılanmakta ve akson terminallerindeki reseptörlerine bağlandıktan sonra geriye doğru taşınmaktadır. Bu sistem, diğer endokrinolojik sistemlerden hedef organın aynı zamanda salgılayıcı organ olması nedeniyle farklılık gösterirken daha çok vücut savunma sisteminde görev alan hücreler ile benzerlik göstermektedir (58).

Nörotrofik faktörler iki tip reseptör aracılığı ile etkilerini gösterir; tirozin kinaz reseptörleri (Trk) ve pan-nörotrofik reseptör (p75). Trk reseptörleri TrkA, TrkB ve TrkC olmak üzere 3 tiptir. NGF, TrkA reseptörüne bağlanırken; BDNF ve NT-4 TrkB reseptörüne; NT-3 ise TrkC reseptörüne daha yüksek afiniteyle bağlanırlar. Reseptörler etkilerini mitojen aktive protein kinaz (MAPK), inositol-3-fosfat kinaz (PI3K) veya fosfolipaz C aracılığıyla 3 farklı yoldan gösterirler. Bu reseptörlere 2 nörotrofin molekülünün bağlanmasıyla reseptörün parçası olan tirozin kinaz aktive olur ve reseptörü fosforlar. Bunun ardından küçük ve bir tür G proteini olan Ras etkinleşir ve MAPK'lar adı verilen bir dizi proteinkinazı fosforlayarak etkinleştirir. Son basamakta transkripsiyon faktörlerinin fosforlanmasıyla mesaj nöron DNA'sına ulaştırılır. Bu reseptörler aracılığıyla trofik faktörler sinir hücresinde özellikle uzun süreli işlevlerde ve nöronların yeniden modellenmesinde rol alır. Bu da pek çok substrat proteinlerini fosforile etmek suretiyle, cAMP 'ye bağımlı protein kinaz (CREB) gibi, çok sayıda fizyolojik etkiler gösterir. Nörotrofik faktörler reseptörlerine bağlandıktan sonra reseptörleri ile beraber hücre içine alınmaktadır (58,59).

4.1.1. Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör (BDNF)

BDNF nöronların büyümesinden sorumlu küçük dimerik bir proteindir. Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir. En fazla bulunduğu bölge hipokampus ve serebral kortekstir (60). Beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarının sürdürülmesinde rol oynar. Noradrenerjik ve serotoninerjik nöronların gelişimini destekleyip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dentritlerin büyümesi üzerine

olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler (61). Yapılan hayvan çalışmaları BDNF' nin nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğunu ve nöroplastisite ile ilişkisini göstermektedir (62,63).

BDNF sinaptik protein sentezinin düzenlenmesinde görev yer alır ve sekretuar mekanizmaların up-regülasyonu yoluyla nörotransmitter salınımını düzenler (64). LTP' nin oluşması için belirli bir eşik üzerinde BDNF gerektiği ve fazla miktarda BDNF' nin uzun süreli depresyonu (LTD) engellediği bulunmuştur (65). Bir nöronun yaşamını devam ettirmesi için gerekli olan en önemli gereksinim, o nöronun uyarana alması ve sinaptik işlevlerine devam etmesidir. Uyarana almayan ve işlevleri durmuş nöronlarda apoptoz izlenmektedir. Aktif nöronlarda ise işlevlere paralel olarak BDNF yapımında ve salınımında artış izlenmektedir (66). Alınan uyarana BDNF sinaptik oluşumlara yol açmakta ve nöronların yaşamını uzatmaktadır (67). Serum BDNF miktarının büyük bir kısmı trombositlerde depolanmıştır. Trombositler BDNF'yi üretemezler, dış kaynaklardan elde ederler ve belli bir uyarana salırlar (68). Bu sebeple trombositler insan vücudunda tek BDNF taşıma sistemi olarak gözükmektedir (69). Santral sinir sistemindeki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında sıkı bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır (70). Bu durumu açıklayan iki hipotez mevcuttur. Trombositlerde ki BDNF, kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminden gelir (68). Diğer hipotez ise, trombositlerden salınabilen BDNF miktarı serumda ki BDNF miktarını yansıtır (71).

Yapılan çalışmalarda, özellikle depresyonun oluşumunda BDNF'nin etkili olduğu bulunmuştur. BDNF üretimi ve sekresyonu depresyonun dışında çeşitli hastalıklarda da değiştiği gözlenmiştir. Örneğin, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyindeki BDNF seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir (72,73). Bunun tersine multiple skleroz gibi inflamatuvar hastalıklarda inflamasyon dokusunda artmış BDNF sentezi saptanmıştır (74). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, depresyonda karakteristik olarak azalmış BDNF seviyesine, çocukluk çağı depresyonu ve şizofreni gibi psikiyatrik

bozukluklar kadar akut koroner sendrom ve metabolik sendromda da rastlanmıştır (75).

4.1.1.1. Depresyon ve BDNF

Depresyon ile ilişkili araştırmaların sonucunda BDNF'nin diğer nörotrofik faktörlere göre daha fazla öne çıktığı görölmektedir. Stres altında kalınması veya glukokortikoid verilmesi sonucunda hipokampal dentat girusta, CA1, CA3 bölgelerinde BDNF'yi kodlayan mRNA miktarında düşme gözlenirken, TrkB reseptörünü kodlayan mRNA oranında artma izlenmiştir (76).

Depresyonda BDNF'nin hangi etki düzeneği ile azaldığı tam olarak kesin değildir. Schaaf ve ark. (77) kortikosteroidlerin BDNF geninin promotor bölgesini baskıladığı fikrini ileri sürmüştür. Hipokampusta CREB ve BDNF etkileri aynı grup nöronlarda gözlenmektedir. CREB'in işlevlerinde azalma olmasının BDNF eksikliğine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (78). Depresyonda nöroplastisitenin bozulduğu hipotezi; stres ve depresyonun hipokampal hacim azalmasına ve limbik sistemde hücre kaybına yol açtığını gösteren prelinik ve klinik çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Depresyonda olduğu ileri sürülen hücre ölüm mekanizmaları; nörotrofik mekanizmaların hasarı, glukokortikoid ve eksituar nörotransmitter seviyelerinin artışı, glial hücre değişiklikleri ve nöroenezin sekonder olarak baskılanmasını içermektedir. Depresyonun nörotrofin hipotezine göre, BDNF; plastisiteyi modüle etmesi, hücre ölüm döngülerini inhibe etmesi ve hücre hayatta kalımını sağlayan proteinleri artırması nedenlerinden dolayı majör öneme sahiptir (79). Hayvan modellerinde oluşturulan depresif durumların beyinde azalmış BDNF seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve santral BDNF uygulanmasının depresif durumu düzelttiğini gösteren çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir (80).

Depresyon ve BDNF arasındaki ilişkiye değinen klinik çalışmalar giderek artmaktadır. Pek çok çalışmada tedavi almayan majör depresyon hastalarının serum BDNF seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (81,82). Literatürde BDNF düzeyleri ile

özkiyim davranışı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda özkiyim girişiminde bulunan depresif hastaların bulunmayanlara ve kontrollere kıyasla düşük BDNF düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır (83,84). Çalışmalar düşük BDNF seviyelerinin antidepresan tedavi ya da elektrokonvulsif tedavi sonrası yükseldiğini saptamaktadır (85,86). Pek çok araştırma, BDNF'nin farklı antidepresan yaklaşımlar için "son ortak yol" olduğunu ileri sürmekte ve kronik antidepresan tedavinin erişkin hipokampusunda nörogenezi hızlandırdığını; plastisite ve hücre sel hayatta kalımda rolü olan cAMP ve nörotrofin iletili yolakları düzenlediğini göstermektedir (79).

4.1.1.2. Şizofreni ve BDNF

Nörotrofik faktörlerin, nöronal göç, farklılaşma, nörotransmitter sentezi ve ayrıca sinaptik ileti, nöronal plastisite ile ilişkili oldukları düşünülürse nörogelişimsel düzenlemede etkili moleküllerdir. Travma, enfeksiyon, genetik gibi çeşitli etkenlere bağlı olarak nörotrofik faktörlerin ekspresyonunda değişiklik olabilir (87-90). Bu moleküllerde ki değişikliklerin şizofreni hastalarında tespit edilen yapısal anormalliklerden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Buradan yola çıkarak şizofrenide nörotrofik faktör hipotezi ortaya atılmış ve bu hipoteze yönelik birçok çalışma yürütülmeye başlanmıştır.

İlk atak şizofreni hastalarında yapılan birçok çalışmada BDNF düzeyinde değişiklikler bulunmuştur. Hastalığın ilk başlangıcından itibaren BDNF düzeyinde değişiklik olması, şizofreninin oluşumunda BDNF'nin rol aldığını göstermektedir. Pek çok çalışmada, ilk atak şizofreni hastalarında küçük hipokampal hacimle düşük BDNF düzeyi arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Hipokampus nörotrofik faktörlerin en yoğun olduğu bölgedir. Muhtemelen azalmış BDNF, hipokampal nörogenezis ve nöronal plastisiteyi azaltmakta ve hipokampal hacim küçülmektedir (91). Postmortem yapılan çalışmalarda, şizofrenik hastalarda serebral kortekste BDNF artışı, hipokampusta BDNF azalması tespit edilmiştir (92). Bazı çalışmalarda ise BDNF, TrkB hipokampusta artmış prefrontal kortekste ise BDNF ve TrkB-mRNA

düzeyi azalmış olarak bulunmuştur (93,94). Pek çok çalışmada, BDNF polimorfizmi ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki araştırılmıştır (95).

BDNF ve antipsikotik ilaçların etkilerinin geç ortaya çıkması arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Antipsikotik etkinin ortaya çıkması için gerekli latent sürenin sinaptik plastisite ve nörogenezisin sağlanması için gerekli olabileceği düşünülmüştür (96,97). Bu konuyla ilgili olarak yapılan pek çok çalışma mevcuttur. Fakat antipsikotiklerin BDNF düzeyine olan etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Böyle çelişkili sonuçlar elde edilmiş olsa da, bu çalışmalar şizofreni hastalarında BDNF sinyalizasyonunun bozulmuş olduğunu gösterir (98).

5. Bağışıklık Sistemi ve Sitokinler

Bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim vardır (99). Sitokinler bağışıklık sisteminin hormonlarıdır. Sitokinler immün hücreler arasındaki kimyasal ileticiler olarak bilinmekte, inflamatuvar ve immün yanıtlarda önemli rol oynamaktadırlar. Sitokinler ayrıca beyin ile de sinyalleşmekte, immün ve sinir hücreleri arasında arabulucu (mediator) olarak iş görmektedirler (100). Sitokinler immün yanıtların başlaması, düzenlenmesi ve sürdürülmesinde rol oynar. Sitokinler çeşitli beyin işlevleri ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar immünolojik, nörokimyasal, nöroendokrin ve davranışsal etkinliklerdir. Merkezi sitokinlerin çoğu astrositlerden ve mikroglialardan salınmasına rağmen, nöronlarca da salınabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur. Enfeksiyon ve yaralanma gibi özgül etkilerin yanında beyin kan akımı değişikliklerine bağlı olarak da sitokin salınımı değişebilmektedir. Beyinde değişik sitokin yolları mevcuttur. İnterlökin-2 yapımı, paraventriculer ve arkuat çekirdek gibi özgül hipotalamik yapılarda ve hipokampusu da içeren birçok beyin bölümünde olur (99).

MSS, hipofiz ve adrenal bez seviyelerinde etkili olan sitokinler uyku, vücut ısısı, beslenme davranışları ve diğer homeostatik

mekanizmaların düzenlenmesinde görev alırlar ve bu görev enfeksiyon olduğu durumlarda sınırlı olmayıp, bu vital fonksiyonların sirkadiyen değişikliklerine verilen cevaplarda da geçerlidir. Sitokinler bunların dışında, kimyasal iletinin düzenlenmesinde ve birçok hormon ve peptidin salgılanmasında da rol alırlar. Örneğin, IL-1'in hipotalamik CRH salgılanmasını güçlü şekilde uyardığı ve bu nedenle glikokortikoid salgılanmasında artma ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile sonuçlanan nöroendokrin değişiklikler zincirini etkileme yeteneği olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, IL-1b ve mRNA'sı, Tümör Nekroz Faktör- alfa (TNF-alfa), IL-6 ve IL-2 gibi sitokinler insan ve kemirgen beyninin hipotalamus, hipokampus ve diğer bölümlerindeki sinir hücre gövdeleri ve liflerinde bulunmuştur. Buna göre IL-1 ve diğer sitokinlerin nöronal taşınmada rol oynadığı düşünülebilir (100).

Travma ve enfeksiyonun yanısıra ruhsal stresin sitokin salınımını etkilediği bilinmektedir. Weiss ve ark. (101), stres modeli oluşturdukları farelerde lenfositlerden in vitro IL-2 ve interferon (IFN) yapımının stres altında olmayan farelerden oldukça fazla olduğunu bulmuşlardır. LeMay ve ark. (102), ruhsal strese maruz bırakılan farelerde, strese maruz kaldıktan 30 dakika içinde plazma IL-6 düzeyinin arttığını bulmuşlardır. Ruhsal stresin sitokin salınımını etilediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, denekler doğal ya da düzenlenmiş ortamlarda ruhsal strese maruz bırakılmışlar ve sitokin düzeyleri ölçülmüştür. Çoğunlukla bir ya da daha fazla sitokin, sitokin reseptörleri ve mRNA ölçümlerinde değişiklik olduğu bulunmuştur (103-105). Merkezi nörotransmitterler ile ilişkisi ve regülasyonunun stresten etkilenmesi, sitokinlerin majör psikiyatrik hastalıklardaki rolünün araştırılmasına neden olmuştur.

5.1. Depresyonda Bağışıklık Sistemi ve Sitokinler

Sitokinlerin stresten etkilendiği bulunduktan sonra psikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Depresyon bu açıdan en çok araştırılan psikiyatrik hastalıktır. Depresyon üzerinde

yapılan araştırmalar, hücresel baskılanmanın depresyona eşlik ettiğini göstermektedir.

Majör depresyonu olan hastalarda lenfosit sayısında azalma, antijen artışı ve lenfosit mitojen yanıtında azalma bildirilmiştir (106). Hücresel bağışıklıktaki baskılanmaya karşın, depresif hastalarda immün-inflamatuvar yanıt görülür. Otoimmün yanıt görülen endojen depresyonlu hastalarda yüksek oranda antinükleer faktörler gösterilmiştir. Bu hücrelerin ürettiği immünglobinler majör depresyonlu hastalarda artmış olabilir. Yapılan alışmalar depresif bozuklukta bağışıklık sisteminin etkinleştiğini düşündürmektedir (107). Depresif bozuklukta bağışıklık sistemi baskılanmasının, glukokortikoid ve prostaglandin sekresyonu ile artan proinflamatuvar sitokinler nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bu kanıtlar depresyona eşlik eden immün-inflamatuvar yanıtta, etkinleşmiş monosit/makrofaj oranının ve T lenfositlerinden salınan aşırı sitokin yapımının neden olduğuna işaret etmektedir (99).

Sitokinlerin değişik mekanizmalar aracılığıyla depresyona yol açtıkları düşünülmektedir. İlk olarak, sitokinler HPA'ya doğrudan etki ederek ya da eksenin geri bildirimini bozarak CRH üzerine etkilerini gösterirler (108). HPA eksen ve CRH hiperaktivitesi erken dönem davranışsal değişikliklerden sorumludur. İkincisi proinflamatuvar sitokinler beynin çeşitli bölümlerindeki nöronlardan nörotransmitter salınımını artırır. Örneğin, IL-6 ve akut faz reaktanlarındaki artış, MSS'inde serotonin azalmasına neden olan L- triptofan yapımına katkı sağlar. Sitokinler, serotonin öncüsü olan triptofanın katabolizmasında etkili bir enzimin etkinliğini arttırarak serotonin düzeyini azaltır. Bundan başka sitokinlerin doğrudan serotonin metabolizmasına engel olduğuda gösterilmiştir. Fakat bu etkinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır (109).

Depresyonda sitokinlerle ilgili olarak sıklıkla bahsedilen immün anormallikler; IL-1, IL-6'nın in vivo yapımında ve plazma konsantrasyonlarında artış, çözünür IL-2, çözünür IL-6 reseptör (sIL-6R) ve çözünür IL-2 reseptöründe (sIL-2R), IL-1 beta üretiminde azalma

şeklindedir (99). Literatürde interlökin-2 ile tedavi edilen ve daha önce depresyonu olmayan bir intihar olgusu bildirilmiştir (110). Buradan yola çıkarak IL-2' nin dolaylı yoldan depresyon ve intihara neden olabileceği düşünülp çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, IL-2 ile intihar arasında net bir ilişki olduğu gösterilememiştir. Ancak depresyonla IL-2 arasında bağlantı olduğu saptanmıştır. IL-2 ile depresyon arasındaki ilişki, pineal bezden salgılanan melatonin tarafından yürütüldüğü ileri sürülmüştür. Melatoninin esas hedefi, T hücre aktivasyonu ve IL-2 ve diğer sitokinlerin üretimi ve aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiş olan timustur. IL-2 ile tedavi edilen hastalarda melatonin salınımında bir azalma olduğu bulunmuştur (111). Dışarıdan verilen IL-2 melatonin ve serotonin üretimini baskılamakta ve serotonin azlığına bağlı tabloların ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yani IL-2 melatonin salınımını baskılar, azalmış olan melatonin de depresyona ve intihar eğilimine neden olabilir (111,112).

5.2. Şizofrenide Bağışıklık Sistemi ve Sitokinler

Şizofreni oluşumunda bağışıklık sistemi değişikliklerinin rolü 20. yüzyılın başlarından beri ilgi çekmiştir. Bu konudaki ilk çalışmalar, o dönemdeki tekniklerle sınırlı kalarak daha çok hücre sel bağışıklık üzerine odaklanmıştır. Şizofrenide ilk nöral anormalliklerin nörogelişim sırasında ortaya çıktığı şeklindeki varsayıma göre, “ perinatal bir viral enfeksiyonun gelişmeyi gizlice bozup, daha sonra klinik teşhis öncesinde bağışıklık sistemi tarafından temizlenmiş olması mümkündür” şeklinde düşünülebilir. Böyle bir senaryoda sitokinler, büyüme faktörleri veya adezyon molekülleri ile etkileşerek, gelişimsel anormalliklerin ortaya çıkmasına sebep olmuş olabilir.

Bazı çalışmalarda, şizofreni hastalarında mitojenle (nonspesifik uyarıcı) stimüle edilmiş IL-2 düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (113,114). Sınırlı sayıda çalışmada, şizofreni hastalarının BOS'larında IL-2 düzeyinin arttığı ve bu artışın rekürrens habercisi olduğu bildirilmiştir (115).

Çelişkili de olsa şizofrenide sıklıkla bahsedilen immün anormallikler, dolaşımdaki sIL-2R'deki artış, IL-2, INF-gama' da in vitro azalma ve serum IL-6 konsantrasyonunda artma şeklindedir (116,117). IL-1 ve TNF-alfa'nın üretimleri ve düzeyleri ile ilgili veriler tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu sonuçlar arasındaki uyumsuzluğun çoğu, hastalığın süresi, tedavi durumu ve hastalığın klinik alt tipi gibi klinik faktörlerle ilişkili olabilir.

Bazı hastalarda Th1-Th2 sitokin profillerinde sapma olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar şizofreni hastalarındaki bağışıklık sistemi ile ilişkili bu bulgular bir enfeksiyona ikincil immün sistem aktivasyonunun kanıtları olabilirse de, bu durumun şizofrenide bir otoimmün sürece işaret ediyor olabileceği de unutulmamalıdır.

6. Epidermal Growth Faktör (EGF)

Epidermal growth faktör homologları, transforming growth faktör-alfa (TGF-alfa), heparin binding EGF- like growth faktör (HB-EGF), amphiregulin, beta cellulin, epigen ve epiregulin dahil olmak üzere beyinde yaygın olarak bulunan sitokinlerdir. Epidermal growth faktör, mezodermal ve ektodermal hücrelerin gelişiminde etkilidir. EGF ailesi periferik organlarda hücre sel göç ve farklılaşmada rol oynarken, beyinde nörotrofik peptid ailesinin bir üyesi olarak fonksiyon gösterir. Nöronal farklılaşma ve sinaptik plastisiteyi etkiler.

İn vivo ve in vitro olarak yapılan nörobiyolojik çalışmalarda, EGF ailesindeki peptidlerin, nörotrofik etkileri sayesinde dopaminerjik nöronların gelişimini etkilediği bulunmuştur (118-120). Dopaminerjik nöronları uyardığı, dopamin salınımını arttırdığı ve uzun süreli sağ kalıma yardımcı olduğu ileri sürülmüştür (121,122). Ayrıca EGF'nin ön beyinde glutamat salınımını azalttığı bulunmuştur. Glutamat, şizofreni etiolojisinde rol oynayan bir nörotransmitterdir. Glutamaterjik fonksiyon bozukluğu şizofrenideki dopamin hipoteziyle de uyumludur. Çünkü ön beyindeki dopaminerjik nöronlarla glutamaterjik nöronlar arasında

karşılıklı sinaptik ilişki mevcuttur (123). EGF değişikliklerinin, dopaminerjik ve glutamaterjik sistemlerde fonksiyon bozukluğuna neden olarak şizofreni etiolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Futamara ve ark. (124) yaptıkları bir çalışmada, dopaminerjik nöron projeksiyonlarının ana hedef alanları olan putamen ve prefrontal kortekste EGF düzeyinde azalma olduğunu saptamışlardır. EGF gen polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, özellikle erken başlangıçlı şizofreni ile EGF gen A16G polimorfizmi arasında ilişki olduğu bulunmuştur (125).

20. yüzyılın ikinci yarısında araştıma tekniklerinin gelişmesiyle nöroplastisite, nörotrofik faktörler, apoptotik olaylar ve sitokinlerin katılımıyla psikiyatrik hastalıkların gelişimine katkısı olan yeni modeller tanımlanmıştır. Bu modellerden yola çıkarak bazı biyolojik moleküllerin psikiyatrik hastalıklara etkileri ile ilgili araştırmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu çalışmada, şizofrenide birden fazla patofizyolojik süreç ve buna bağlı olarak birden fazla semptom kompleksi bulunduğu önermesinden hareketle; depresyonu olan şizofreni hastalarında bu moleküllerden BDNF, IL-2 ve EGF' nin düzeylerini araştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlar şizofrenide depresif belirtilerin doğasını anlamamızı sağlayabilecek; fizyopatolojisi ve tedavisine ışık tutacak yeni açılımlara neden olabilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler, 20.07.2010 – 20.10.2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, “Şizofreni” (Ek 1) , “Majör Depresif Bozukluk” (Ek 2,3,4), “Majör Depresif Bozukluk – Psikotik Özellikleri Olan Ağır (MDB-P)” “Şizofreni + Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk (BTA DB)” tanısı alan ve çalışma ölçütlerini karşılayan kişiler arasından seçildi. Çalışmaya 11 şizofreni, 20 depresyon, 8 psikotik özellikli depresyon, 16 depresyonu olan şizofreni hastası alındı. Aynı yaş grubundan 20 sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma ile ilgili olarak etik kurulu onayı alındı (2010-5/7, 20 Temmuz 2010).

Çalışmaya Alma Ölçütleri (Ek-5)

Çalışmaya; 18-65 yaşları arasında, görüşmeyi sürdürebilecek düzeyde bilişsel işlevselliğe sahip olan, “Şizofreni”, “Majör Depresif Bozukluk”, “Majör Depresif Bozukluk – Psikotik Özellikleri Olan Ağır”, “Şizofreni + Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk” tanısı alan, başka bir psikiyatrik ve sistemik hastalığı olmayan kişiler alındı. Çalışmaya alınmadan önce hasta ve kontrol grubundan araştırmacı tarafından yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmadan Dışlama Ölçütleri (Ek-6)

Alkol ve madde kullanımı olanlar, genel tıbbi duruma bağlı depresyon, genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk, madde kullanımına bağlı psikotik bozukluk, paylaşılmış psikotik bozukluk, şizoafektif bozukluk tanısı alanlar ve ilaç bağımlılığı olanlar, ek eksen-1 ve eksen-2 tanısı olanlar, ek organik hastalığı olanlar, vücut kitle indeksi

18.5'den küçük, 40'dan büyük olanlar, laboratuvar tetkiklerinde anormallik saptananlar çalışma dışı bırakıldı.

Uygulanan Form ve Ölçekler

Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrollerin sosyodemografik bilgileri alınmış, genel fizik muayeneleri yapılarak vital bulguları değerlendirilmiştir. Hastalara tanıyı koyabilmek için DSM-IV-TR için Yapılandırılmış Klinik Görüşme'nin Türkçe Versiyonu kullanılmıştır. Şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerini değerlendirmek için Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (PANNS), depresyon belirtileri için Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ), distoni, diskinezi, parkinsonizm ve akatizi gibi ilaç yan etkilerini değerlendirmek için Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ), depresyonun şiddetini değerlendirmek amacıyla Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulanmıştır. Hasta ve kontrollere uzman psikolog tarafından kognitif performans ölçümü için nörodavranışsal kognitif durum değerlendirmesi (Cognistat) testi uygulanmıştır.

A- Demografik Bilgiler (Ek-7)

Bu formla çalışmaya alınan "Majör Depresif Bozukluk", "Majör Depresif Bozukluk – Psikotik Özellikleri Olan Ağır" tanılı hastaların ve kontrollerin; doğum tarihi, cinsiyet, öğrenim durumu, çalışma durumu, medeni durumu, sigara ve alkol alışkanlığı ile ilgili bilgiler alınmıştır.

B- Majör Depresif Bozukluğun Öyküsü (Ek-8)

Bu formla çalışmaya alınan "Majör Depresif Bozukluk", "Majör Depresif Bozukluk – Psikotik Özellikleri Olan Ağır" tanılı hastaların; çalışmaya alındığı dönemdeki depresif atağın başlama tarihi, ilk depresif

atağın başlangıç yaşı, depresif atak sayısı, özkıyım girişimi öyküsü ve ailesinin psikiyatrik hastalık öyküsü ile ilgili bilgiler alınmıştır.

C- Fizik Muayene (Ek-9)

Bu formla çalışmaya alınan “Majör Depresif Bozukluk”, “Majör Depresif Bozukluk – Psikotik Özellikleri Olan Ağır” tanılı hastaların; boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), kan basıncı, nabız, bel ve kalça ölçümlerinin bilgileri alınmıştır.

D- UÜ-SK Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni Polikliniği Hasta Değerlendirme Formu (Ek-10)

Bu formla çalışmaya alınan “Şizofreni”, “Şizofreni + Başka Türlü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk” tanılı hastaların bilgileri alınmıştır. Hastaların sosyodemografik özelliklerini, hastalıklarının geçmiş ve güncel durumunu, aldıkları tanı ve tedaviyi, ek tanılı durumları, aile öykülerini, yasal sorunları değerlendirmek için kullanılan, UÜ-SK Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni Polikliniği tarafından takip edilen her hastaya ilk görüşmede verilen bir form olup, görüşmeci tarafından uygulanmıştır.

E- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) (Ek-11)

Hamilton ve ark. (126) tarafından geliştirilen HAM-D en yaygın kullanılan klinisyenin uyguladığı depresyon değerlendirme ölçeğidir. Son bir hafta içerisinde yaşantılan depresyon belirtilerini sorgulayan 17 maddeden oluşur. Dokuz madde 0 – 4, sekiz madde ise 0 – 2 aralığında değerlendirilir. Her bir maddenin puanı toplanarak toplam puana ulaşılır. En yüksek 53 puan alınır. 10/11 puanlık bir kesme noktasının depresyon tanısı için uygun olduğu kabul edilir. Akdemir ve ark. (127) tarafından

ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada ölçeğin 17 maddelik versiyonu kullanılmıştır.

F- Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) (Ek-12)

PANSS, Kay ve ark. (128) tarafından geliştirilmiştir. 30 maddelik ve yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. PANSS tarafından değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine (PANSS-P), yedisi negatif sendrom alt ölçeğine (PANSS-N) ve geri kalan on altısı genel psikopatoloji alt ölçeğine (PANSS-G) aittir. Bu alt ölçekler toplanarak toplam PANSS puanı (PANSS-T) elde edilir. Kostakoğlu ve ark. (129) tarafından ölçeğin Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması yapılmıştır.

G- Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) (Ek-13)

Addington ve ark. (130,131) tarafından geliştirilen bir ölçektir. Aydemir ve ark. (132) tarafından bu ölçeğin Türkçede güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır. Ölçek görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir ve dördümlü Likert tipinde değerlendirilen 9 maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler depresif duygudurum, umutsuzluk, değersizlik duygusu, suçlulukla ilgili alınma düşünceleri, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, özkıyım ve gözlenen depresyon belirtilerini içermektedir. CŞDÖ geliştirilirken ölçeğin şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerinden ya da ekstrapiramidal yan etkilerden etkilenmemesi hedeflenmiştir ve bunu sağladığına dair çalışmalar bulunmaktadır. CŞDÖ' nün Türkçe versiyonunun depresif bozukluğun eşlik ettiği şizofreni için kesme puanı 11/12 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda kesme puanı 12 olarak uygulanmıştır.

H- Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) (Ek-14)

Chouinard ve ark. (133) tarafından 1984 yılında geliştirilmiş bir ölçeğdir. Nöroleptik kullanan hastada ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilmesi ve ölçülmesi amacıyla kullanılan ölçek, toplam 4 bölümde 22 sorudan oluşmaktadır. Ölçek, uygulama sırasında hem sorgulamaya, hem gözleme, hem de fizik muayeneye dayanarak doldurulur. Ekstrapiramidal belirtileri alt gruplara ayırarak değerlendirir: Akut distoni, akatizi, parkinsonizm ve geç diskinezi.

Laboratuvar Parametreleri

Hasta ve kontrol grubundan 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00 – 10:00 arasında antekübital venden kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, dar rutin, tiroid hormonları, vitamin B12, folik asit, insülin değerleri çalışıldı. BDNF, EGF VE IL-2 parametreleri için alınan kan örneklerinden elde edilen serumlar çalışma zamanına kadar – 80 °C' de saklandı. BDNF, EGF ve IL-2 Enzyme-Linked İmmunoSorbentAssay (ELISA) kiti (Boster Biological Technologies, China) kullanılarak çalışıldı. BDNF değerleri ng/ml; EGF ve IL-2 değerleri pg/ml olarak elde edildi.

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS 13.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Çalışmadaki tüm verilerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogrow-Smirnov testi ile incelenmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ve/veya Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri saptamak için Pearson Korelasyon testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson Ki-

kare ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

20.07.2010 – 20.10.2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, çalışma ölçütlerini karşılayan “Şizofreni” tanısı alan 11 hasta (Kadın=4, Erkek=7), “Majör Depresif Bozukluk” tanısı alan 20 hasta (Kadın=14, Erkek=6), “Majör Depresif Bozukluk – Psikotik Özellikleri Olan Ağır” tanısı alan 8 hasta (Kadın=2, Erkek=6), “Şizofreni + Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk” tanısı alan 16 hasta (Kadın=5, Erkek=11), çalışmaya alındı. Ayrıca çalışma ölçütlerini karşılayan 20 sağlıklı gönüllü (Kadın=9, Erkek=11) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri Tablo 1, 2, 3, 4, 5’te belirtilmiştir.

Tablo-1: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Kadın	25 (%45,5)	9 (%45)
Erkek	30 (%54,5)	11 (%55)
Toplam	55 (%100)	20 (%100)

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo-2: Hasta grubunun cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	SCH	SCH+BTA DB	MDB	MDB-P
Kadın	4(%36,4)	5(%31,3)	14(%70)	2(%25)
Erkek	7(%63,6)	11(%68,8)	6(%30)	6(%75)
Toplam	11(%100)	16(%100)	20(%100)	8(%100)

SCH: Şizofreni, **SCH+BTA DB:** Şizofreni+Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk, **MDB:** Majör Depresif Bozukluk, **MDB-P:** Majör Depresif Bozukluk- Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Hasta alt grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Depresyonu olan şizofreni grubu cinsiyet açısından şizofreni ve psikotik özellikli depresyon tanısı alan hasta grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak majör depresyon tanısı alan hasta grubuyla karşılaştırıldığında her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.021).

Majör depresyon tanısı alan hasta grubu ile psikotik özellikli depresyon tanısı alan hasta grubu cinsiyet açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.044).

Tablo-3: Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları

	Ortalama±SD	Min- Max
SCH	39,9±11,4	21-54
SCH+BTA DB	34,6±9,14	21-49
MDB	39,9±9,78	21-54
MDB-P	31,3±11,2	20-48
Kontrol	35,2±6,19	23-50

SCH: Şizofreni, **SCH+BTA DB:** Şizofreni+Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk, **MDB:** Majör Depresif Bozukluk, **MDP-P:** Majör Depresif Bozukluk- Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Her dört hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından fark saptanmamıştır.

Tablo-4: Grupların eğitim durumu

	İlkokul	Ortaokul	Lise	Yüksekokul
SCH	3 (%27,3)	3 (%27,3)	2 (%18,2)	3 (%27,3)
SCH+ BTA DB	2 (%12,5)	3 (%18,8)	9 (%56,3)	2 (%12,5)
MDB	9 (%45,0)	2 (%10,0)	5 (%25,0)	4 (%20,0)
MDB-P	1 (%12,5)	1 (%12,5)	4 (%50,0)	2 (%10,0)
Kontrol	4 (%20,0)	4 (%20,0)	10 (%50,0)	2 (%10,0)

SCH: Şizofreni, **SCH+BTA DB:** Şizofreni+Başka Türlü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk, **MDB:** Majör Depresif Bozukluk, **MDP-P:** Majör Depresif Bozukluk- Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Hasta ve kontrol grubu arasında eğitim durumu açısından farklılık bulunmamaktadır. Hasta grupları eğitim düzeyi açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo-5: Grupların medeni durumu

	Evli	Bekar
SCH	3 (%27,3)	8 (%72,7)
SCH+ BTA DB	4 (%25)	12 (%75)
MDB	16 (%80)	4 (%20)
MDB-P	4 (%50)	4 (%50)
Kontrol	16 (%80)	4 (%20)

SCH: Şizofreni, **SCH+BTA DB:** Şizofreni+Başka Türlü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk, **MDB:** Majör Depresif Bozukluk, **MDP-P:** Majör Depresif Bozukluk- Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Hasta ve kontrol grubu arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Hasta grubunun 28'i

(%50,9) bekar, 27'si (%49,1) evli ve kontrol grubunun 4'ü (%20) bekar, 16'sı (%80) evlidir.

Şizofreni tanısı alan hasta grubu medeni durum açısından depresyonu olan şizofreni ve psikotik özellikli depresyon grubuyla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ancak majör depresyon tanısı alan hasta grubu ile karşılaştırıldığında medeni durum açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p= 0.007$).

Depresyonu olan şizofreni grubu ile majör depresyon tanısı alan hasta grubu arasında medeni durum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p= 0.001$). Psikotik özellikli depresyon grubuyla medeni durum açısından aralarında bir farklılık bulunamamıştır.

Majör depresyon tanısı alan hasta grubu ile psikotik özellikli depresyon tanısı alan hasta grubu arasında da medeni durum açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Şizofreni, depresyonu olan şizofreni ve psikotik özellikli depresyon grubunda kontrol ve majör depresyon grubuna göre medeni durum açısından bekar oranı daha fazladır.

Şizofreni grubunda vücut kitle indeksi $25,2\pm 2,6$, depresyonu olan şizofreni grubunda vücut kitle indeksi $25,1\pm 4,7$, majör depresyon grubunda vücut kitle indeksi $28,0\pm 5,6$, psikotik özellikli depresyon grubunda $25,9\pm 4,3$, kontrol grubunda ise vücut kitle indeksi $26,3\pm 4,4$ olarak saptanmış ve aralarında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Şizofreni grubu hastaların 8 (%72,7)'inin, depresyonu olan şizofreni grubu hastaların 8 (%50,0)'inin, majör depresyon grubu hastaların 7 (%35,0)'sinin, psikotik özellikli depresyon grubu hastaların 3 (%37,5)'nün, kontrollerden ise 7 (%35,0)'sinin sigara kullandığı saptanmıştır. Sigara kullanma açısından gruplar karşılaştırıldığında şizofreni grubunda daha yüksek kullanım oranı olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 6'da şizofreni hastalarının, tablo 7'de depresyonu olan şizofreni hastalarının, tablo 8'de majör depresyon hastalarının, tablo 9'da

psikotik özellikli depresyon hastalarının hastalıkla ilgili özellikleri yer almaktadır.

Tablo-6: Şizofreni Grubu

	Ortalama±SD	Min- Max
İlk atak yaşı	26,8±9,4	15-46
Toplam atak sayısı	2,9±1,1	2-6
Hastalık süresi (ay)	144,0±114,3	24-408
PANSS-P	22,2±8,5	12-34
PANSS-N	27,7±13,0	10-48
PANSS-G	43,0±7,5	29-56
PANSS-T	93,0±15,2	70-117
CŞDÖ	0,8±1,8	0-5

PANSS-P: Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği-Pozitif Alt Ölçeği, **PANSS-N:** Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği-Negatif Alt Ölçeği, **PANSS-G:** Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği-Genel Psikopatoloji Alt Ölçeği, **PANSS-T:** Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği-Toplam Puan, **CŞDÖ:** Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

Tablo-7: Depresyonu Olan Şizofreni Grubu

	Ortalama±SD	Min- Max
İlk atak yaşı	34,6±9,1	21-49
Toplam atak sayısı	2,5±7,2	1--5
Hastalık süresi (ay)	127,5±87,1	24-312
PANSS (P)	15,9±7,9	7-28
PANSS (N)	24,4±7,9	7-34
PANSS (G)	50,0±5,9	39-59
PANSS (T)	93,0±15,2	55-111
CŞDÖ	15,5±2,7	13-21

PANSS-P: Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği-Pozitif Alt Ölçeği, **PANSS-N:** Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği-Negatif Alt Ölçeği, **PANSS-G:** Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği-Genel Psikopatoloji Alt Ölçeği, **PANSS-T:** Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği-Toplam Puan, **CŞDÖ:** Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

Tablo-8: Majör Depresyon Grubu

	Ortalama±SD	Min- Max
İlk atak yaşı	31,1±9,5	15-48
Toplam atak sayısı	1,9±1,2	1--4
Hastalık süresi (ay)	10,0±9,1	1-36
HAM-D	25,2±4,6	17-33

HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Tablo-9: Psikotik Özellikli Depresyon Grubu

	Ortalama±SD	Min- Max
İlk atak yaşı	26,2±7,5	17-40
Toplam atak sayısı	2,8±2,6	1--8
Hastalık süresi (ay)	2,6±2,7	1-9
HAM-D	31,1±3,4	27-37

HAM-D: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

Tablo 10'da hasta gruplarında ailede ruhsal hastalık öyküsü, tablo 11'de hasta gruplarında özkıyım girişiminin dağılımı yer almaktadır.

Tablo-10: Hasta grubunda ailede ruhsal hastalık öyküsü

	Var (N: 14)	Yok (N: 41)
SCH	3 (%27,3)	8 (%72,7)
SCH+ BTA DB	2 (%12,5)	14 (%87,5)
MDB	4 (%20)	16 (%80)
MDB-P	5 (%62,5)	3 (%37,5)

SCH: Şizofreni, **SCH+BTA DB:** Şizofreni+Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk, **MDB:** Majör Depresif Bozukluk, **MDP-P:** Majör Depresif Bozukluk- Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Tablo-11: Hasta grubunda özkıyım girişimi dağılımı

	Var (N:11)	Yok (N:44)
SCH	0 (%0,0)	11 (%100)
SCH+ BTA DB	6 (%37,5)	10 (62,5)
MDB	4 (%20)	16 (%80)
MDB-P	1 (%12,5)	7 (%87,5)

SCH: Şizofreni, **SCH+BTA DB:** Şizofreni+Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk, **MDB:** Majör Depresif Bozukluk, **MDP-P:** Majör Depresif Bozukluk- Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Hastalık başlangıç yaşı açısından hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. Şizofreni, depresyonu olan şizofreni, psikotik özellikli depresyon tanısı alan hastaların atak sayısı majör depresyon tanısı alan hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.000$). Hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında, şizofreni grubu ile depresyonu olan şizofreni grubu arasında fark bulunmamış fakat bu iki hasta grubunun hastalık süresi majör depresyon ve psikotik özellikli depresyon grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.000$).

Aile ruhsal hastalık öyküsü ve özkıyım girişimi açısından hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Hasta grupları ve kontrol grubunun serum BDNF düzeyleri Tablo 12, 13'de belirtilerek Şekil 1'de her beş grubun BDNF değerleri karşılaştırılmıştır.

Tablo-12: Hasta ve kontrol grubunun serum BDNF düzeylerinin karşılaştırılması

BDNF (ng/ml)	Hasta Grubu (N: 55)		Kontrol Grubu (N: 20)	
	Erkek (N:30)	Kadın (N:25)	Erkek (N:11)	Kadın (N:9)
	14,0±4,2	12,6±4,1	29,7±16,0	20,8±14,0

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında BDNF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.000).

Tablo-13: Gruplar arasında BDNF düzeyinin dağılımı

	BDNF(ng/ml) Ortalama± SD	BDNF Min - Max
SCH	15,4±3,2	11,0-22,4
SCH+ BTA DB	14,0±4,3	0,4-19,7
MDB	12,5±4,5	2,4-18,9
MDB-P	11,6±3,7	7,2-18,0
Kontrol	25,7±14,0	7,2-55,0

SCH: Şizofreni, **SCH+BTA DB:** Şizofreni+Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk, **MDB:** Majör Depresif Bozukluk, **MDP-P:** Majör Depresif Bozukluk- Psikotik Özellikleri Olan Ağır

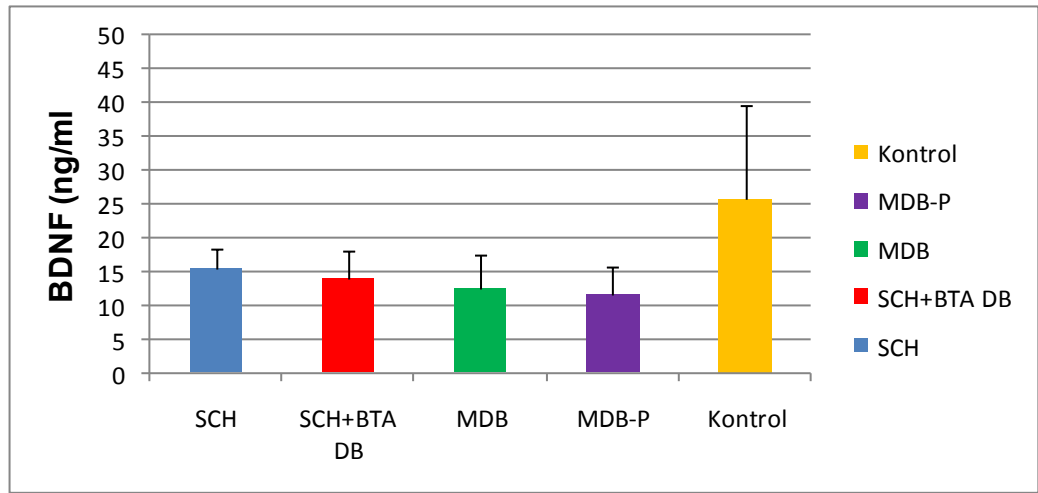
Şizofreni grubu ve kontrol grubu arasında BDNF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.049).

Depresyonu olan şizofreni grubu ve kontrol grubu arasında BDNF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.010).

Majör depresyon grubu ve kontrol grubu arasında BDNF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.001).

Psikotik özellikli depresyon grubu ve kontrol grubu arasında BDNF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.007).

Hasta grupları serum BDNF düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.



Şekil-1: IL-2 düzeylerinin SCH, SCH+ BTA DB, MDB, MDB-P ve Sağlıklı Kontroller Arasında Dağılımı.

SCH: Şizofreni, **SCH+BTA DB:** Şizofreni+ Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk, **MDB:** Majör Depresif Bozukluk, **MDB-P:** Majör Depresif Bozukluk- Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Hasta ve kontrol grubunda cinsiyetin BDNF düzeyine etkisine bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Hasta ve kontrol grubunda kadın cinsiyetin BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.045). Hasta ve kontrol grubunda erkek cinsiyetinde BDNF düzeylerine etkisine bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.045).

Hasta gruplarında özkıyımın BDNF düzeyine etkisine bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0.162). Her dört hasta grubunda hastalık süresi ve toplam atak sayısı ile BDNF düzeyleri arasındaki

ilişkiye bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

Hasta grubunda sigara içenlerin BDNF düzeylerinin içmeyenlere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu ($p= 0.026$) ancak kontrol grubunda sigara içenler ve içmeyenler arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda vücut kitle indeksi açısından BDNF ile korelasyon saptanmamıştır.

Hasta grubunda (MDB= 20, MDB-P)= 8) BDNF düzeyleri ile HAM-D değerleri arasında negatif ($r= -0.386$, $p= 0.004$) korelasyon olduğu saptanmıştır. Hasta grubunda (SCH= 11, SCH+BTA DB= 16) BDNF düzeyleri ile PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G ve ÇŞDÖ değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır.

Hasta grupları ve kontrol grubunun serum IL-2 düzeyleri Tablo 14, 15'de belirtilerek Şekil 2'de her beş grubun IL-2 değerleri karşılaştırılmıştır.

Tablo-14: Hasta ve kontrol grubunun serum IL-2 düzeylerinin karşılaştırılması

IL-2 (pg/ml)	Hasta Grubu (N: 53)		Kontrol Grubu (N: 18)	
	Erkek (N:29)	Kadın (N:24)	Erkek (N:10)	Kadın (N:8)
	140,3±267,2	121,0±151,6	155,3±385,9	27,5±10,4

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında IL-2 düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.002$).

Tablo-15: Gruplar arasında IL-2 düzeyinin dağılımı

	IL-2 (pg/ml) Ortalama± SD	IL-2 (pg/ml) Min - Max
SCH	184,3±294,6	26,3-996,1
SCH+BTA DB	155,2±293,1	29,1-156,7
MDB	102,9±136,3	28,5-542,8
MDB-P	82,7±88,7	4,30-285,4
Kontrol	98,5±288,3	3,5-1253,5

SCH: Şizofreni, **SCH+BTA DB:** Şizofreni+Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk, **MDB:** Majör Depresif Bozukluk, **MDP-P:** Majör Depresif Bozukluk- Psikotik Özellikleri Olan Ağır

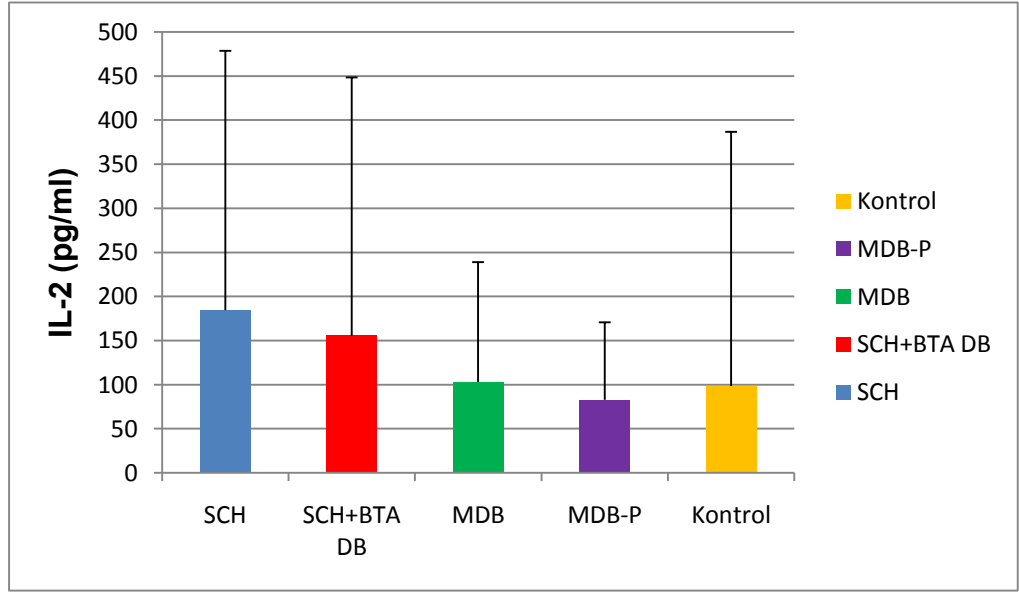
Şizofreni grubu ve kontrol grubu arasında IL-2 düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.044).

Depresyonu olan şizofreni grubu ve kontrol grubu arasında IL-2 düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.027).

Majör depresyon grubu ve kontrol grubu arasında IL-2 düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.003).

Psikotik özellikli depresyon grubu ve kontrol grubu arasında IL-2 düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.062).

Hasta grupları serum IL-2 düzeyi açısından kendi aralarında kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.



Şekil-2: IL-2 düzeylerinin SCH, SCH+ BTA DB, MDB, MDB-P ve Sağlıklı Kontroller Arasında Dağılımı.

SCH: Şizofreni, **SCH+BTA DB:** Şizofreni+ Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk, **MDB:** Majör Depresif Bozukluk, **MDB-P:** Majör Depresif Bozukluk- Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Kadın hastalar ile kadın kontroller arasında IL-2 düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p=0.008$). Yaş, vücut kitle indeksi, atak sayısı, hastalık süresi, aile öyküsü, özkiyim öyküsü, sigara içiciliği ile IL-2 arasında ilişki saptanamamıştır.

Hasta grubunda (MDB= 20, MDB(P)= 8) IL-2 düzeyleri ile HAM-D değerleri arasında korelasyon tespit edilememiştir. Hasta grubunda (SCH= 11, SCH+ BTA DB= 16) IL-2 düzeyleri ile PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G ve CŞDÖ değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır.

Hasta grupları ve kontrol grubunun serum EGF düzeyleri Tablo 16, 17'de belirtilerek Şekil 3'de her beş grubun EGF değerleri karşılaştırılmıştır.

Tablo-16: Hasta ve kontrol grubunun serum EGF düzeylerinin karşılaştırılması

EGF (pg/ml)	Hasta Grubu (N: 51)		Kontrol Grubu (N:20)	
	Erkek (N:29)	Kadın (N:22)	Erkek (N:11)	Kadın (N:9)
	166,8±84,1	145,1±111,1	195,4±207,4	113,1±28,1

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında EGF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.623).

Tablo-17: Gruplar arasında EGF düzeyinin dağılımı

	EGF (pg/ml) Ortalama± SD	EGF (pg/ml) Min - Max
SCH	157,9±81,9	29,2-274,5
SCH+ BTA DB	205,5±87,2	73,8-348,5
MDB	131,5±112,0	36,1-541,5
MDB-P	128,4±57,5	48,9-235,5
Kontrol	158,4±157,3	39,3-803,9

SCH: Şizofreni, **SCH+BTA DB:** Şizofreni+Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk, **MDB:** Majör Depresif Bozukluk, **MDP-P:** Majör Depresif Bozukluk- Psikotik Özellikleri Olan Ağır

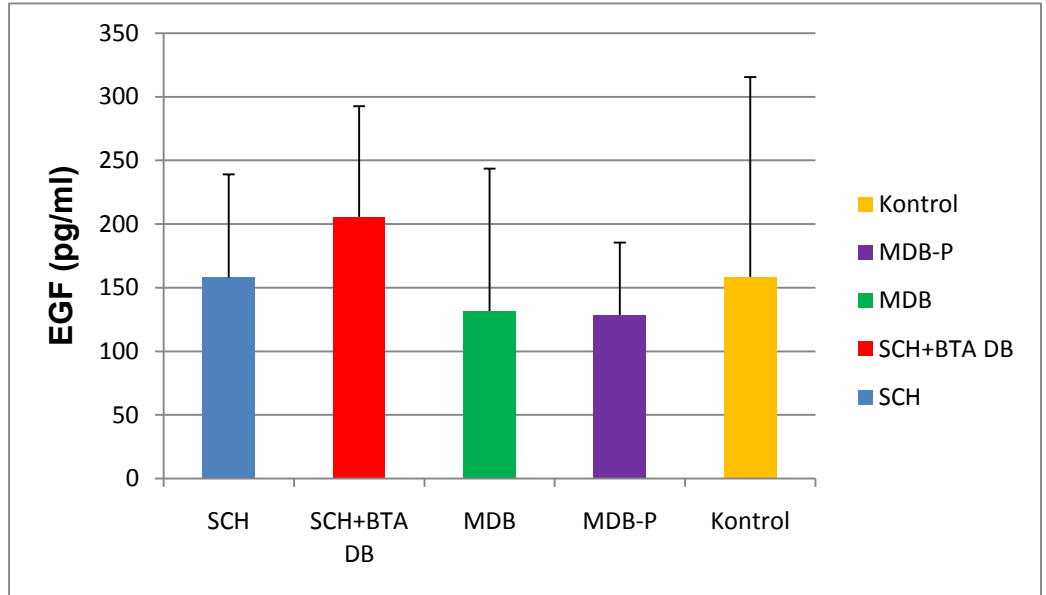
Şizofreni grubu ve kontrol grubu arasında EGF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.390). Şizofreni grubu ile diğer üç hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Depresyonu olan şizofreni grubu ve kontrol grubu arasında EGF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir

fark bulunmuştur ($p=0.025$). Majör depresyon ve psikotik özellikli depresyon grubuyla da karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.005$, $p=0.040$)

Majör depresyon grubu ve kontrol grubu arasında EGF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.247$).

Psikotik özellikli depresyon grubu ve kontrol grubu arasında EGF düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.823$).



Şekil-3: EGF düzeylerinin SCH, SCH+MDB, MDB, MDB-P ve Sağlıklı Kontroller Arasında Dağılımı.

SCH: Şizofreni, **SCH+BTA DB:** Şizofreni+ Başka Türü Adlandırılmayan Depresif Bozukluk, **MDB:** Majör Depresif Bozukluk, **MDB-P:** Majör Depresif Bozukluk- Psikotik Özellikleri Olan Ağır

Kadın hastalar ile kadın kontroller ve erkek hastalar ile erkek kontroller arasında EGF açısından birbirleriyle karşılaştırılmış ancak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Hasta ve kontrol gruplarında vücut kitle indeksi, sigara içiciliği ile EGF düzeyleri arasında korelasyon tespit edilememiştir. Özkıyım öyküsü olan hastalarla özkıyım öyküsü olmayan hastalar arasında EGF düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. Aile öyküsü olan hastalarla

aile öyküsü olmayan hastalar arasında da EGF düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Hasta grubunda hastalık süresi ve atak sayısı ile EGF arasında korelasyon saptanamamıştır. Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda yaş ile EGF arasında negatif bir korelasyon (hasta grubunda $r = -0.286$, $p = 0.042$; kontrol grubunda $r = -0.531$, $p = 0.016$) tespit edilmiştir.

Hasta grubunda (MDB= 20, MDB-P)= 8) EGF düzeyleri ile HAM-D değerleri arasında korelasyon tespit edilememiştir. Hasta grubunda (SCH= 11, SCH+ BTA DB = 16) EGF düzeyleri ile PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G ve CŞDÖ değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır.

Tablo 18'de hasta grubundaki tedavi dağılımı, tablo 19'da tedavi ile BDNF, EGF ve IL-2 düzeylerinin ilişkisi yer almaktadır.

Tablo-18: Hasta grubunda tedavi dağılımı

	N	Ortalama (%)
Antipsikotik kullananlar	6	54,5
Antidepresan kullananlar	1	9,1
Atipik AP+AD kullananlar	3	27,3
2'li Atipik AP+AD kullananlar	1	9,1

AP: Antipsikotik, **AD:** Antidepresan

Şizofreni grubu, majör depresyon grubundaki olgularda tedavi bulunmamaktadır. Psikotik özellikli depresyon grubunda 1 hasta, depresyonu olan şizofreni grubunda 10 hasta tedavi almaktadır.

Tablo-19: Tedavi ile BDNF, EGF, IL-2 düzeyinin ilişkisi

Tedavi	BDNF (ng/ml)	EGF (pg/ml)	IL-2 (pg/ml)
Var (N: 11)	14,3±3,4	185,7±89,4	95,2±107,6
Yok (N:44)	13,1±4,4	150,5±97,6	141,1±241,9

Hasta grubunda tedavi alanlarla almayanlar arasında BDNF, EGF ve IL-2 düzeyleri bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Şizofreninin ve depresyonun patofizyolojisinde, monoamin hipotezi, immüno-inflamatuar hipotez, nöroendokrin ve nöroplastisite hipotezine dayalı olarak biyolojik faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Şizofrenide görülen depresif belirtilerin nörobiyolojik açıdan doğasını anlamak için, depresyonu olan şizofreni hastalarını, şizofreni, majör depresyon, psikotik özellikli depresyon tanısı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığımız çalışmamızda, biyolojik etiolojide yeri olduğu düşünülen BDNF, EGF ve IL-2 parametrelerini ele aldık. Bu çalışmada her dört hasta grubunda serum BDNF düzeylerini kontrol grubundan düşük olduğu fakat hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir. EGF açısından ise, depresyonu olan şizofreni grubunun EGF düzeyleri, majör depresyon, psikotik özellikli depresyon tanılı hastalardan ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca psikotik özellikli depresyon tanısı alan hasta grubu dışındaki her üç hasta grubunda, serum IL-2 düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu fakat üç hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

Literatürde serum BDNF düzeylerindeki değişikliğin şizofreni ve majör depresif bozukluk patofizyolojisinde yer alıp alamayacağı ile ilgili birçok yayın mevcuttur. Depresyonu olan şizofreni hastalarında serum BDNF düzeylerindeki değişikliği araştıran iki çalışmaya rastlanmıştır. Ancak bu çalışmaların birinde depresyonu olan şizofreni grubundaki serum BDNF değerleri sadece majör depresyon ve sağlıklı kontrol grubuyla, diğer çalışmada ise depresyonu olan şizofreni grubu sadece şizofreni grubuyla karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise depresyonu olan şizofreni grubu, şizofreni, majör depresyon ve psikotik özellikli depresyon tanılı hasta grubu ve kontrol grubu olmak üzere daha fazla sayıda grup ile karşılaştırılmış ve değerlendirilmiştir.

Literatürde ilk kez Karege ve ark. (81) MDB olan hastalarda, kontrol grubuna kıyasla serumda BDNF düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Bunu takip eden diğer bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar gösterilmiştir (134-137). Sen ve ark. (138) yaptıkları meta-analizde depresif hastalar ve sağlıklı kontrollerde serum BDNF düzeylerini inceleyen 11 çalışmayı ele almışlar ve depresif hasta grubunda kontrollere kıyasla serum BDNF seviyelerinin düşük olduğuna işaret etmişlerdir.

Literatürde ilk kez Toyooka ve ark. (139), kronik şizofreni hastalarının serum BDNF düzeylerini kontrollere kıyasla düşük olduğunu saptamışlardır. Bunu takip eden diğer bazı çalışmalarda da antipsikotik tedavi alan kronik şizofreni hastalarında serum BDNF düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (140-144). Palomino ve ark. (145) tedavi almayan ilk atak şizofreni hastalarında da serum BDNF düzeylerini kontrol grubuna göre düşük saptamışlardır. Bunu takip eden diğer bazı çalışmalarda da ilk atak ilaçsız şizofreni hastalarında serum BDNF seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (146-148). Shimizu ve ark. (149) şizofrenik hasta ve kontrol grupları arasında serum BDNF seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır. Huang ve Lee (150) şizofrenik hasta grubunu, kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında da benzer bir sonuç elde etmişlerdir. Gama ve ark. (151) yaptıkları çalışmada, şizofrenik hasta grubunun serum BDNF düzeylerini, kontrol grubu ve bipolar depresyon gruplarına göre daha yüksek saptamışlardır. Reis ve ark. (152) da şizofrenik hasta grubunda BDNF seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır.

Depresyonu olan şizofreni hastalarında serum BDNF düzeylerini değerlendiren ilk çalışma Esen-Danacı ve ark. (153) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada depresyonu olan şizofreni grubunun BDNF düzeyleri kontrol grubuyla aynı, MDB grubunda ise her iki gruptan daha düşük bulunmuştur. Noto ve ark. (154) plazma BDNF seviyeleri açısından CŞDÖ puanı 7'nin üstünde ve 7'nin altında olan şizofrenik hastaları karşılaştırdıkları çalışmada, CŞDÖ puanı 7'nin üstünde olan

hastalarda BDNF düzeyini yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda serum BDNF düzeyleri açısından depresyonu olan şizofreni (14,0±4,3), şizofreni (15,4±3,2), majör depresyon (12,5±4,5), psikotik özellikli depresyon (11,6±3,7) grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamamıştır ama her dört hasta grubunun BDNF düzeyleri kontrol (25,7±14,0) grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Literatürde sadece psikotik özellikler gösteren MDB'de serum BDNF düzeylerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden psikotik özellikler gösteren MDB'da ki BDNF seviyesinin düşük olması yönündeki verimizin değerli olduğu düşüncesindeyiz.

Chen ve ark. (147) şizofreni hastalarında yaptıkları çalışmada yaş, başlangıç yaşı, hastalık süresi ve aile öyküsü ile BDNF seviyeleri arasında bir ilişki bulamamışlardır. Hong Xiu ve ark. (155) şizofrenik hastalarda yaş ile BDNF arasında negatif bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, vücut kitle indeksi ile BDNF arasında bir ilişki olmadığı, şizofrenik hastalarda cinsiyet ile BDNF düzeylerinin değiştiği saptanmıştır. Bu çalışmada kadın hastalarda BDNF düzeyinin erkek hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Lee Hyun ve ark. (156) yaptıkları çalışmada şizofrenik hastalarda yaş ve cinsiyet ile BDNF düzeyleri arasında ilişki olmadığını saptamışlardır. İkeda ve ark. (143) şizofrenik hastalarda hastalık başlangıç yaşı ile BDNF düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda şizofreni ve depresyonu olan şizofreni hastalarında yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, vücut kitle indeksi ve cinsiyet ile BDNF düzeyleri arasında ilişki saptanamamıştır.

Çeşitli çalışmalarda kadın hastaların daha depresif olduklarını ve buna bağlı olarak serum BDNF düzeylerinin erkek hastalardan daha düşük olduğu ancak erkek hastalar için böyle bir fark olmadığı belirtilmiştir (81,157). Sen ve ark. (138) depresif hastalarda yaptıkları çalışmada serum BDNF düzeyinin düşük olmasının yaş ve cinsiyetle ilgili ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda majör

depresyonu ve psikotik özellikli depresyonu olan hastalarda cinsiyet ile BDNF düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır. Yine çalışmamızda bu gruplarda yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, vücut kitle indeksi, aile öyküsü ile serum BDNF seviyeleri arasında korelasyon saptanamamıştır.

Sözeri ve ark. (158) yaptıkları çalışmada depresif hastalarda kontrol grubundan düşük serum BDNF düzeyleri saptamışlardır ama hastalarda atak sayısı ile BDNF düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda majör depresyon ve psikotik özellikli depresyon tanısı alan hastalarda atak sayısı ile BDNF arasında ilişki tespit edilmemiştir. Ayrıca çalışmamızda şizofreni ve depresyonu olan şizofreni tanılı hastalarda psikotik alevlenme sayısı ile BDNF arasında da korelasyon saptanamamıştır. Literatürde psikotik alevlenme sayısı ile BDNF arasındaki ilişkiye değerlendiren bir başka çalışma bulunmamaktadır.

Kim ve ark. (159) ile Deveci ve ark. (84) çalışmalarında özkıyım girişiminde bulunan depresyon hastalarında düşük BDNF düzeyleri saptamışlardır. Kim ve ark. (159) özkıyım girişimi olmayan depresyon hastaları ile sağlıklı kontroller arasında BDNF düzeyleri açısından fark saptamamıştır. Bizim çalışmamızda bütün hastalar özkıyım girişim öyküsü olan ve olmayan şeklinde ikiye ayrılmış olup özkıyım girişimi ile BDNF arasında ilişki bulunamamıştır.

Literatürde depresyon şiddeti ile BDNF düzeyleri arasında ters korelasyon olduğu yönünde çalışmalar bulunduğu gibi korelasyon olmadığı yönünde de çalışmalar mevcuttur (81,134,160). Aydemir Ç ve ark. (161) sadece kadın depresif hastalarda yaptıkları çalışmada HAM-D skoru ile BDNF arasında negatif bir korelasyon izlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da majör depresyonu (HAM-D: 25,2±4,6) ve psikotik özellikli depresyonu olan hastaların (HAM-D: 31,1±3,4) HAM-D skoru ile BDNF seviyeleri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda şizofreni ve depresyonu olan şizofreni tanılı hasta gruplarında PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G, PANSS-T ve CŞDÖ ile

BDNF arasında ilişki bulunamamıştır. Buckley ve ark. (162) düşük BDNF düzeyini pozitif semptomlarla, Zhang ve ark. (163), Reis ve ark. (152), Rizos ve ark. (164) negatif semptomlarla, Tan ve ark. (141) tardiv diskinezi ile ilişkili olduğuna işaret etmişlerdir. Chen ve ark. ise PANSS-P ve PANSS-T skoru ile BDNF arasında pozitif korelasyon, HAM-D skoru ile BDNF arasında korelasyon olmadığını tespit etmişlerdir. Noto ve ark. (154) CŞDÖ ile BDNF arasında pozitif korelasyon saptamışlardır.

BDNF, bağımlılık gelişimine katkıda bulunan nöroadaptasyonla ilişkili olup bağımlılık ile yakından ilgili dopamin ve serotonin düzeylerini etkileyebilmektedir (165,166). BDNF'nin nikotin bağımlılığı ile ilişkisine değinen çalışmalar vardır ancak bu çalışmalarda ek psikiyatrik hastalık değerlendirilmeyerek yalnızca nikotin bağımlıları ve kontrol gruplarında BDNF düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda sigara bağımlılarında serum BDNF düzeyleri düşük bulunmuştur ve sigara bırakılması ile BDNF düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Literatürde psikiyatrik hastalığı olanlarda sigara içiciliği ve BDNF ilişkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmıştır. Zhang ve ark.'nın (167) yaptığı bu çalışmada sigara içen hastalarda serum BDNF düzeyleri içmeyenlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve nikotinin nörotropin salımında artışa neden olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bütün hastalar sigara içenler ve içmeyenler şeklinde ayrılmış olup sigara içenlerde BDNF düzeyleri içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda psikotik özellikli depresyon grubunda 1 olguda Atipik AP+AD, depresyonu olan şizofreni grubunda 6 olguda Atipik AP, 2 olguda Atipik AP+AD, 1 olguda 2'li Atipik AP+AD, 1 olguda AD tedavisi bulunmaktadır. Tedavi alan hastalarla almayan hastalar arasında BDNF düzeyleri açısından farklılık saptanamamıştır. Literatürde antipsikotik tedavi ile BDNF düzeylerinin değiştiğine yönelik çalışmalar bulunduğu gibi antipsikotik tedavi ile BDNF düzeylerinin değişmediği yönünde de çalışmalar mevcuttur (140,155,168). Sen ve ark. (138) yaptıkları meta-analizde de depresif hastalardaki düşük BDNF düzeylerinin antidepresan

tedavi sonucunda kontrollerle kıyaslanabilir düzeyde yükseldiği saptanmıştır.

Çalışmamızda şizofreni grubu (184,3±294,6), depresyonu olan şizofreni grubu (155,2±293,1) ve majör depresyon (102,9±136,3) grubunda sağlıklı kontrol grubuna (98,5±288,3) göre serum IL-2 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Psikotik özellikli depresyon grubu (82,7±88,7) ile kontrol grubu arasında bir farklılık saptanamamıştır. Gruplar kendi aralarında serum IL-2 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında aralarında bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir.

Yapılan birçok çalışmada çeşitli immün sistem anormallikleri şizofreni ile ilişkili bulunmuştur. Muller ve ark. (168,169) tarafından ileri sürülen Th2 hipotezine göre şizofrenide Th1/Th2 arasındaki denge Th2 üstünlüğü yönünde kaymıştır. Th1 sisteminin göstergesi olan IL-2 ve INF-gama' nın şizofrenide in vitro olarak azaldığı in vivo olarak ise arttığı bildirilmiştir (114,170-172). Th2 sisteminin göstergesi olan IL-6, sIL-6R, IL-4, IL-10'nun şizofrenide arttığı gösterilmiştir (173,174). Yani şizofrenideki Th1/Th2 tükenmişlik hipotezi, in vitro IL-2 salınımında azalma, serum IL-2 düzeyinde ve in vitro IL-6 düzeylerindeki artış ile karakterizedir. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda interlökin değişiklikleri saptanmıştır. Şizofreninin de otoimmün hastalıklar gibi kronik ve epizotlarla seyretmesinden yola çıkarak şizofreni etiyolojisinde ki interlökin değişiklikleri araştırılmıştır (170).

Literatürde ilk kez Ganguli ve ark. (170) takiben Villemain ve ark. (113) şizofrenik hastalarda in-vitro IL-2 ve INF-gama' nın azaldığını göstermişlerdir. Gattaz ve ark. (175) şizofrenik hastaların serum IL-2 düzeylerini kontrol grubundan farklı olmadığını bulmuşlardır. Singh ve ark. (176) şizofreni hastalarının serum IL- 2 düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuşlardır. Kim ve ark. (177) şizofrenik hastalarda serum IL-2 düzeyini yüksek olarak saptamışlardır. Lin ve ark. (178) yaptıkları çalışmada özellikle tedaviye dirençli şizofrenik hastalarda serum IL-2 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğuna işaret

etmişlerdir. Maes ve ark. (179) da buna benzer bir sonuç bulmuşlardır. McAllister ve ark. (115) şizofrenik hastalarda yüksek serum IL-2 seviyelerinin özellikle relapsla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda şizofreni ve depresyonu olan şizofreni grubunda yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, sigara, vücut kitle indeksi, cinsiyet ve aile öyküsü ile IL-2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu bulgular Hacck ve ark. (180), Erbağcı ve ark. (181), Zhang ve ark. (182) ile Singh ve ark.'nın (176) bulduğu sonuçlar ile uyumludur. Cox ve ark. (183) ile Hoffmann ve ark. (184) serum IL-2 düzeyinin yaş ve etnik kökenlerin farklılığından etkilendiğini ileri sürmüşlerdir. Mahendran ve ark.'nın (185) yaptıkları çalışmada şizofrenik hastalarda hastalık süresi ile IL-2 arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Literatürde serum IL-2 düzeylerinin hem negatif semptomlarla hem de pozitif semptomlarla ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda da serum IL-2 düzeyi ile PANSS' in toplam puanı ve genel psikopatoloji alt puanı arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (172,182,185,186). Bizim çalışmamızda şizofreni ve depresyonu olan şizofreni grubunda serum IL-2 düzeyleri ile PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G, PANSS-T ve CŞDÖ arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Antipsikotik ilaçların sitokinlere olan etkileri üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. Kim ve ark. (172) ile Maes ve ark.'nın (107) yaptığı çalışmada başlangıçta artmış olan interlökin düzeylerinin antipsikotik tedavi sonrası azaldığı bulunmuştur. Pollmacher ve ark.'nın (180) yaptığı çalışmada ise atipik antipsikotik ilaçların IL-2 düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Drzyzga ve ark. (187) yaptıkları incelemeler sonucunda antipsikotik ilaçların interlökin sistemi aktivitesini baskıladığını ileri sürmüşlerdir. Singh ve ark. (176) antipsikotiklerin immunsupresif olduğu yönünde benzer bir sonuç bulmuşlardır. Akiyama ve ark. (188), Coelho ve ark. (189) antipsikotiklerle tedavi sonrasında serum interlökin düzeylerinin değişmediğini saptamışlardır. Bizim çalışmamızda bütün

hastalar tedavi alan ve almayanlar şeklinde ayrılmış olup, tedavi alanların serum IL-2 düzeylerinin tedavi almayanlardan farklı olmadığı tespit edilmiştir.

Depresyonu olan şizofreni grubunda 10 hasta tedavi almakta ve çoğunluk olarak atipik antipsikotik kullanmaktadır. Şizofreni grubundaki hastalar ise ilaçsızdır. Her iki grup arasında serum IL-2 düzeyi açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamış olsa da depresyonu olan şizofreni grubunda IL-2 düzeyi ortalamasının şizofreni grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Literatürde antidepresan tedavi ile IL-2 düzeylerinin değiştiğine yönelik çalışmalar bulunduğu gibi antidepresan tedavi ile IL-2 düzeylerinin değişmediği yönünde de çalışmalar mevcuttur (106,190,191). Bizim çalışmamızda psikotik özellikli 1 hasta Atipik AP+AD, depresyonu olan şizofreni grubunda 1 hasta AD ve 3 hasta Atipik AP+AD kullanmaktadır.

Literatürde ilk defa Maes ve ark.'nın (192) bulduğu bulgular sonucunda, depresyonda inflamasyon, monositik ve T-hücre aktivasyonunun olduğuna dair bir hipotez ortaya atılmıştır. Depresyonda inflamatuvar yanıt ve monositik aktivasyonunun artışı, artmış serum IL-1-beta, IL-6 ve TNF-alfa; hücre aracılıklı immün aktivasyonunun artışı, artmış soluble IL-2 reseptör ve INF-gama düzeyleri ile gösterilmiştir. İnflamatuvar yanıt sistemi ile HPA hiperaktivitesi arasında da ilişki bulunmakta ve pro-inflamatuvar sitokinler HPA aktivitesini tetiklemektedir. Hücre aracılı bağışıklık aktivasyonunun serotonin metabolizmasına engel olması sebebiyle de depresyonun oluştuğu ileri sürülmektedir. Ayrıca depresyonda ortaya çıkan psikosomatik belirtilerin hücre aracılı bağışıklık aktivasyonunun belirtileri olabileceği düşünülmüştür. Nörotransmitterler ile ilişkisi ve stresten etkilenmesi nedeniyle sitokinlerin depresyondaki rolü araştırılmaya başlanmıştır. Otoimmün hastalıklarda depresif belirtilerin ortaya çıkması “depresyon otoimmün bir hastalık mıdır?” sorusunu gündeme getirmiş ve sitokinlerle yapılan çalışmalara hız katmıştır. Anisman ve ark. (193), Dwivedi ve ark. (194), Pavon ve ark.

(195) depresyonda serum IL-2 düzeyinin azaldığını bulmuşlardır. Depresyonda özellikle IL-6, soluble IL-6 reseptörü, TNF-alfa, IL-2, soluble IL-2 reseptör artışı üzerinde durulmuştur (192,196,197). Bizim çalışmamızda majör depresyon grubunda IL-2 düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu verimiz literatürdeki birçok çalışma ile uyumludur. Fakat psikotik özellikli depresyon grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında ise anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Çeşitli çalışmalarda özkıyım girişiminde bulunan depresif hastalarda sitokin profilinin değiştiği saptanmıştır. Buradan yola çıkarak özkıyım davranışında sitokinlerin rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Janelidze ve ark.'nın (198) yaptığı çalışmada özkıyım girişiminde bulunan depresif hastalarda IL-2 düzeyi özkıyım girişim olmayan depresif hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise özkıyım girişimi ile IL-2 arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında yaş, sigara içiciliği, vücut kitle indeksi ile IL-2 arasında ilişki saptanamamıştır. Hastalarda IL-2 düzeyleri ile atak sayısı, hastalık süresi, aile öyküsü, HAM-D değerleri arasında korelasyon tespit edilememiştir. Bu bulgu Eller ve ark.'nın (199) bulgularıyla uyumludur.

Çalışmamızda kadın hastalar ile erkek hastalar arasında IL-2 düzeyleri farklı bulunmamıştır. Fakat kadın hastalarda IL-2 düzeyi kadın kontrollere göre yüksek saptanmıştır. Literatürde birçok çalışmada IL-2 düzeyi üzerine yaş, cinsiyet, sigara, beslenme alışkanlıkları, ilaç kullanımı ve tedavi süresinin karıştırıcı faktör olarak etki ettiği gösterilmiştir (167,180,200,201). EGF beyinde özellikle dopamin nöronlarının büyümesine, uzun süre sağ kalmasına yardımcı olur ayrıca dopamin nöronlarını uyarır ve dopamin salımını artırır. Bu yüzden şizofrenik hastalarda EGF ve EGF-reseptör anormalliklerinin meydana gelebileceği ve beyin malformasyonunu etkileyebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda EGF düzeyi depresyonu olan şizofreni grubunda major depresyon grubu, psikotik özellikli depresyon grubu ve sağlıklı kontrol

grubuna göre yüksek bulunmuştur. Şizofreni grubu ile aralarında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Ayrıca şizofreni grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Depresyonu olan şizofreni grubundaki serum EGF düzeyinin yüksek bulunmasının sebebinin kullanılan antipsikotik ilaçlara bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Futamura ve ark. (124) şizofrenik hastalarda serum EGF düzeyini kontrol grubuna göre düşük bulmuştur. Ikeda ve ark. (143) da kronik şizofreni hastalarını kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmada benzer bir sonuç elde etmişlerdir. Hashimoto ve ark.'nın (202) yaptıkları çalışmada şizofrenik hasta grubuyla kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır.

Futamura ve ark. (124) hastalık süresi ile EGF arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır. Yine aynı çalışmada antipsikotik ilaçların EGF düzeyi üzerine etkili olmadığı bulunmuştur. Ikeda ve ark. (143) yaş, hastalık başlangıç yaşı, sigara, vücut kitle indeksi, cinsiyet ile EGF arasında ilişki olmadığını saptamışlardır. Aynı çalışmada hastalık süresi arttıkça serum EGF düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda bütün hasta grubunda başlangıç yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, özkiyim girişi ve tüm gruplarda sigara içiciliği, vücut kitle indeksi, cinsiyet ile EGF arasında ilişki saptanamamıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında yaş ile EGF arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Tedavi alan hastalarla tedavi almayan hastalar arasında serum EGF düzeyleri açısından farklılık bulunamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birincisi sadece serumdaki BDNF, IL-2 ve EGF değerlerine bakmış olmamızdır. Plazma ve tam kandaki değerlere bakılması sonuçların güvenilirliği açısından değerli olacaktır. İkinci bir kısıtlılık kadın hastalardan kan alırken menstrüel siklusun hangi fazında oldukları göz önünde bulundurulmamıştır. Özellikle BDNF ve IL-2' nin hormonal değişimlerden etkilenebildiği bilinmektedir (203,204). Üçüncü kısıtlılığımız depresyonu olan şizofreni ve psikotik özellikli depresyon grubundaki bazı hastaların antidepresan ve antipsikotik ilaçlar kullanıyor olmasıdır. Klinik araştırmalarda olgu gruplarında ilaç

kullanımının olması kısıtlayıcı bir faktördür. Literatürde antidepresan ilaçların, duygudurum düzenleyicilerin ve atipik antipsikotiklerin BDNF, IL-2 ve EGF düzeylerine etkileri olabileceği yönünde çalışmalar vardır. Örneklem boyutunun küçüklüğü dördüncü bir kısıtlılık olarak sayılabilir.

Bu çalışmadaki üstünlüğümüz depresif belirtileri olan şizofreni hastalarının serum BDNF, IL-2 ve EGF düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu dışında şizofreni, majör depresyon ve psikotik özellikli depresyon grubu ile karşılaştırılmış olmasıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda depresyonun nöroplastisite hipotezinde yeri olabileceği düşünülen BDNF, dopaminerjik nöronların maturasyonunda rol oynadığı için şizofreninin patofizyolojisinde etkili olabileceği düşünülen EGF, hem depresyonun hem de şizofreninin oluşumunda immün sistem değişikliği olmasından yola çıkarak IL-2 düzeyleri ile şizofrenide ki depresif belirtilerin nörobiyolojik açıdan doğasını anlamaya çalıştık. Şizofreni ve depresif belirtileri olan şizofreni ile majör depresyon (psikotik, non-psikotik) hastalarının serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollerden düşük bulunması hem şizofreni hem de majör depresyonda nöronal plastisitenin azaldığını gösterebilir. Depresif belirtileri olan şizofreni hastalarında serum EGF düzeylerinin yükselmesi ise antipsikotik ilaçların kullanımına bağlanmıştır. Şizofreni ve depresif belirtileri olan şizofreni ile majör depresyon hastalarının serum IL-2 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden yüksek bulunması hem şizofreni hem de majör depresyonda immün sistem değişikliklerin önemli olduğunu gösterebilir. Fakat psikotik özellikli depresyon hastalarında IL-2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bu psikotik özellikli depresyon grubunda hasta sayısının ve kadın hasta sayısının diğer hasta ve kontrol gruplarına göre daha az olmasıyla ilişkili olabilir. Çünkü kadın hastalarda IL-2 düzeyi kadın kontrollerden daha yüksek saptanmıştır. Bu veriler şizofrenideki depresif belirtilerin, şizofreniye komorbid majör depresyona bağlı olmadığı, şizofreninin bir boyutu olarak ortaya çıktığı yönündeki hipotezimizi ne desteklemekte ne de çürütmektedir. BDNF'nin depresyona özgü olmadığı fakat depresyonda daha belirgin düşüklüğe sahip olduğu ve depresyon

şiddetlendikçe azaldığı söylenebilir. Psikiyatride anahtar konulardan biri tanımızı doğrulamak için güvenilir bir biyolojik belirtecin gerekliliğidir. Şizofreni ve depresyonda görülen biyolojik değişikliklerin araştırılması, hem bu hastalıkların patofizyolojisini anlamamıza hem de bazı biyolojik belirteçlerin bulunmasına yol açmaktadır. Henüz elimizde şizofreni ve majör depresyonun varlığını gösteren, yatkınlığını ölçen kesin bir biyolojik belirteç yoktur. Ama bu konuda yapılacak çalışmalar hem şizofreniyi, hem depresyonu hem de şizofrenideki depresif belirtileri daha iyi anlamamızı ve risk altındaki bireyleri fark edip uygun tedavi stratejileri oluşturmamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bhugra D. Psychiatry in ancient Indian texts: a review. *Hist Psychiatry* 1992; 3: 167-86.
2. Çetin M, Turgay A. Modern Psikofarmakolojinin Ellinci Yılında Klorpromazinden Günümüze Antipsikotik Tedavinin Dünü, Bugünü. *Klin Psikofarmakol Bul* 2000; 12: 211-26.
3. Jeffrey LC. Nöropsikiyatri ve Davranış Nörobiyolojisi. Akdal G, Yener G (çeviri editörleri). 1. Baskı. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2003. 1-18.
4. Uğuz Ş, Turhan N, Aydın H, Yurdağül E, Aydın B (editörler). Farklı bir bakışla depresyon. 1. Baskı. İstanbul: Galenos Yayınları; 2002. 43-52.
5. Öztürk O (editör). Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 10. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık; 2004.
6. Köroğlu E, Güleç C (editörler). Psikiyatri Temel Kitabı. 2. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007.
7. Işık E (editörler). Güncel Şizofreni. 1.Baskı. Ankara: Format Yayıncılık; 2006.
8. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. Şizofreni. 4. Baskı. İstanbul: İncekara Matbaacılık; 2009. 1217-27.
9. Mc Glashan TH. Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 231-9.
10. Kayahan B, Veznedaroğlu B. Şizofrenide Depresif Belirtilerin Önemi ve Psikofarmakolojik Sağaltımı. *Klin Psikofarmakol Bul* 2006; 16: 52-62.
11. Shanfield S, Tucker G, Harrow M, Detre T. The schizophrenic patient and depressive symptomatology. *J Nerv Ment Dis*, 1970; 151: 203-10.
12. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of "Atypical" antipsychotic agents. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1379-89.
13. Wistedt B, Paimstierna T. Depressive symptoms in chronic schizophrenic patients after withdrawal of long acting neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 369-71.
14. Davidson L. Schizophrenia: diagnosis and phenomenology. *Curr Psychiatry* 1995; 8: 21-4.
15. Vander Does AVJ. A dimensional and categorical approach to the symptomatology of recent onset schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 744-9.
16. Siris SG, Addington D, Azorin JM, Falloon IRH, Gerlach J, Hirsch SR. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res* 2001; 47: 185-97.

17. Peuskens J. Proper psychosocial rehabilitation for stabilised patients with schizophrenia: the role of new therapies. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 2: 7-12.
18. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu E, Herken H (editörler). *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007. 270-86.
19. Gedders JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Murray RM. Individual patient data metaanalysis of the association between schizophrenia and abnormalities of pregnancy and labour. *Schizophr Bull* 1999; 25: 413-23.
20. Dalman C, Thomas HV, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 403-8.
21. Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A, Sobow TM, Rabe-Jablonska J. Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. *J Psychiatr Res* 2001; 35(4): 249-57.
22. Kelly BD, Feeney L, O'Callaghan E et al. Obstetric adversity and age at first presentation with schizophrenia: evidence of a dose-response relationship. *Am J Psychiatry* 2004; 161(5): 920-2.
23. Suddath RL, Christison GW, Torre EF, Casonova MF and Weinberger DR. Anatomical abnormalities in the brains of twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 1990; 322: 842-5.
24. Noga JT, Bartly AJ, Jones DW, Torrey EF and Weinberger DR. Cortical gyral anatomy and gross brain dimensions in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Schizopr Res* 1996; 22: 27-40.
25. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 1-52.
26. Csernansky JG, Joshi S, Wang L et al. Hippocampal morphometry in schizophrenia by high dimensional brain mapping. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11406-11.
27. Menon RR, Barta PE, Aylward EH et al. Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: gray matter changes and clinical correlates. *Schizophr Res* 1995; 16: 127-35.
28. Andreasen NC, Rezai K, Alliger R et al. Hypofrontality in neuroleptic naive patients with chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 943-58.
29. Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974; 50: 425-62.
30. Bessler H, Levental Z, Karp L, Mondai I, Djaldetti M, Weizman A. Cytokine production in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 297-302.
31. Silbersweig DA, Stern E, Frith C et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; 378: 176-9.
32. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1474-86.

33. Wong AHCW, Van Tol HHM. Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 269-306.
34. Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol Interv* 2003; 3: 27-39.
35. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG et al. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 258-78.
36. Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney Jr WE, Jones EG. Distorted distribution of nikotinamid-adenin dinucleotid phosphate diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 178-87.
37. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hetrick WP, Bunney WE Jr, Jones EG. Maldistributipn of intrstitial neurons in prefrontal white matter of the brain of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 425-36.
38. Arnold SE. Neurodevelopment abnormalities in schizophrenia; insights from neuropathology. *Dev Psychopathol* 1999; 11: 439-56.
39. Mathalon DH, Sullivan EV, Kim O, Pfefferbaum A. Progressive brain volume change and clinical course of schizophrenia in men; a Longitudinal magneticresonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 148-57.
40. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 729-39.
41. Kaplan HI, Sadocks BJ (eds). *Kaplan&Sadock Klinik Psikiyatri*. 2. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2004.
42. Racagni G, Brunella N. Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. *Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 3-7.
43. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressant, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanism of action. *J. Clin Psychiatry* 1998; 59: 5-14.
44. Ceylan ME, Oral ET (editörler). *Duygudurum Bozukluklar Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri Kitabı*. 1. Baskı. İstanbul: Altan Matbaacılık; 2001. 72-135.
45. Eşel E. Depresyonda Nöroendokrinolojik Değişiklikler. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; 5: 35-50.
46. Harro J, Vasor E, Bradweyn J. CCK in animal and human research on anxiety. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 244-49.
47. Dauge V, Lena I. CCK in anxiety and cognitive processes. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22: 815-25.
48. Gjerris A, Widerlov E, Werdelin L, Ekman R. Cerebrospinal fluid concentrations of neuropeptide Y in depressed patients and in controls. *J Psychiatry Neurosci* 1992; 17: 23-7.

49. Raison CL, Pearce BD, Miller AH. Immune system and Santral Nervous System Interactions. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8th edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co; 2005. 137-61.
50. Sala M, Perez J, Soloff P et all. Stress and hippocampus abnormalities in psychiatric disorders. Eur Neuropsychopharmacol 2004; 14: 393-405.
51. Fuchs E, Czeh B, Kole MHP, Michaelis T, Lucassen PL. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. Eur Neuropsychopharmacol 2004; 14: 481-90.
52. Subotnik KL, Nuechterlein KH, Asarnow RF, Fogelson DL, Goldstein MJ, Talovic SA. Depressive symtoms in the early course of schizophrenia: Relation to familial psychiatric illness. Am J Psychiatry 1997; 154: 1551-6.
53. Peled A. From plasticity to complexity: a new diagnostic method for psychiatry. Med Hypotheses 2004; 63: 110-4.
54. Kulak W, Sobaniec W. Molecular mechanisms of brain plasticity: neurophysiologic and neuroimaging studies in the developing patients. Rocznik Akad Med Bialymst 2004; 49: 227-36.
55. Uzbay T. Nöroplastisite ve Depresyon. 1. Baskı. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi; 2005. 39-42.
56. Stahl SM (ed). Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application. 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
57. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 12796-801.
58. Feyza Arıcıoğlu. Depresyon Nörobiyolojisinde Gelişmeler: Nöroplastisite, Nörotrofik Faktörler ve Sitokinler. Türkiye Klin Derg 2010; 3: 20-7.
59. Feyza Arıcıoğlu. Şizofreni Nörobiyolojisinde Gelişmeler. Türkiye Klin Derg 2010; 3: 1-11.
60. Hofer M, PagliusuSR, Hohn A, Leibrock J, Barok YA. Regional distrubition of brain derived neurotrophic factor mRNA in the adulth mause brain. EMBO J 1990; 9: 2459-64.
61. Horch HW. Local effects of BDNF on dendritic growth. Neuroscience Rev 2004; 15: 117-29.
62. Palizvan MR, Sohya K. Brain derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. Neuroscience Rev 2004; 126: 955-66.
63. Frechilla D, Insausti R. Implanted BDNF- producing fibroblasts prevent neurotoxin- induced serotonergic denervation in the rat striatum. Brain Res Mol Brain Res 2000; 76: 306-14

64. Coffey ET, Akerman KE, Courtney MJ. Brain derived neurotrophic factor induced a rapid up regulation of synaptophysin and tau proteins via the neurotrophin receptor TrkB in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett* 1997; 227: 177-80.
65. Aicardi G, Argilli E, Cappello S, Santi S, Riccio M, Thoenen H, Canossa M. Onduction of long term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain- derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 15788- 92.
66. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000; 407: 802-9.
67. Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription dependent and independent mechanism. *Science* 1999; 286: 1358-62.
68. Lommatzsh M, Zingler D, Schuhbaeck K et al. The impact of age, weith and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobio. Aging* 2005; 26: 115-23.
69. Fujimura H, Altar CA, Chen R et al. Brain derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost* 2002; 87: 728-34.
70. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal development neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett* 2002; 328: 261-4.
71. Karege F, Bandolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain derived neurotrophic factor levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1068-72.
72. Connar B, Young D, Yan Q, Faull RL, Synek B, Dragunow M. Brain derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 49: 71-81.
73. Howels DW, Porritt M, Wong JY et al. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's diseases substantia nigra. *Exp Neurol* 2000; 166: 127-35.
74. Gielen A, Khademi M, Muhallab S, Olsson T, Piehl F. Increased brain derived neurotrophic factor expression in white blood cells of relapsing- remitting multible sclerosis patients. *Scand J Immunol* 2003; 57: 493-7.
75. Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H et al. Serum nötrophins. A study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiology of Aging* 2007; 28: 1436-45.
76. Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve Nöroplastisite. *Klin Psikofarmakol Bul* 2007; 17: 100-10.
77. Schaaf MJ, De Kloet ER, Vreugdenhill E. Corticostreeron effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation. *Stress* 2003; 3: 201-8.

78. Downlatshahi D, MacQueen OM, Wang JF, Young LT. Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet* 1998; 352: 1754-5.
79. Yulug B, Ozan E, Gonul AS, Kilic E et al. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: A minireview. *Brain Res Bull* 2009; 78: 267-9.
80. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22: 3251-61.
81. Karege F, Perret G, Bandolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressive patients. *Psychiatry Res* 2002; 109: 143-8.
82. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007; 101: 239-44.
83. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 78-85.
84. Deveci A, Aydemir O, Taksin O, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression. *Neuropsychobiol* 2007; 56: 93-7.
85. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 261-5.
86. Piccinni A, Debbio AD, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I. Plasma Brain-Derived neurotrophic factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 349-55.
87. Muglia P, Vicente AM, Verga M, King N, Macciardi F, Kennedy JL. Association between the BDNF gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 146-7.
88. Nawa H, Futamura T, Mizuno M, Takahashi M, Toyooka K, Someya T. Contribution of neurotrophic factors and cytokines to schizophrenia. *Nippon Rinsho* 2003; 61: 521-8.
89. Thome J, Foley P, Riederer P. Neurotrophic factors and the maldevelopment hypothesis of schizophrenic psychosis. *J Neural Transm* 1998; 105: 85-100.
90. Durany N, Thome J. Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses. *Euro Psychiatry* 2004; 19: 326-7.
91. Rizos EN, Papathanasiou M, Michalopoulou PG et al. Association of serum BDNF levels with hippocampal volumes in first psychotic episode drug-naive schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2011; 129: 201-4.
92. Durany T, Michel R, Zochling KW. Brain derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr Res* 2001; 52: 79-86.

93. Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K et al. Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 292-300.
94. Weickert CS, Lignons DL, Romanczyk T et al. Reductions in neurotrophin receptor mRNAs in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 637-50.
95. Egan MF, Weinberger DR, Lu B. Brain-derived neurotrophic factor and genetic risk. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1242.
96. Gisabella B, Bolshakov VY, Benes FM. Regulation of synaptic plasticity in a schizophrenia model. *PNAS* 2005; 102: 13301-6.
97. Arıcıoğlu F. Psikiyatride Farmakorezitas. *Klin Psikofarmakol Bul* 2009; 19: 43-53.
98. Buckley PF, Mahadik S, Pillai A, Terry A. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 94: 1-11.
99. Tuğlu C, Kara SH. Depresyon, Sitokinler ve Bağışıklık Sistemi. *Klin Psikofarmakol Bul* 2003; 13: 142-50.
100. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 683-94.
101. Weiss JM, Sundar SK, Becker KJ, Cierpial MA Behavioral and neural influences on cellular immune responses: effects of stress and interleukin-1. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 43-53.
102. LeMay LB, Vander AJ, Kluger MJ. The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats. *Physiol Behav* 1990; 47: 962-8.
103. Mittwoch-Jaffe T, Shalit F, Srendi B, Yehuda S Modification of cytokine secretion following mild emotional stimuli. *Neuroreport* 1995; 6: 789-92.
104. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* 1995; 346: 1194-6.
105. Marshall GD, Agarwal SK, Lloyd C, Cohen L, Henninger EM, Morris GJ Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav Immun* 1998; 12: 297-307.
106. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H Cytokine production and serum proteins in depression. *Scand J Immunol* 1995; 41: 534-8.
107. Maes M, Meltzer H, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Rajan R, Desnyder R Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor, soluble interleukin-2 receptor and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995; 34: 301-9.
108. Maes M, Meltzer H, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Rajan R, Desnyder R Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor, soluble interleukin-2 receptor and transferrin receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995; 34: 301-9.

109. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B. Prevention of allogenic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998; 281: 1191-3.
110. Baron DA, Hardie T, Baron SH. Possible association of interleukin-2 treatment with depression and suicide. *J Am Osteopath Assoc* 1993; 93: 799-800.
111. Aydın N, Çayköylü A, Aktaş E, Şahin A, Kırpınar İ. İntihar Girişiminde Bulunan Kişilerde Plazma-Solubl İnterlökin-2R ve Lipid Düzeyleri. *Klin Psikofarmokol Bul* 2001; 11: 11-6.
112. Penttinen J. Hypotesis: low serum cholesterol, suicide and interleukin 2. *Am Journal Epidemiology* 1995; 141: 711-8.
113. Villemain F, Chatenoud L, Galinowski A et al. Aberrant T-cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient interleukin-2 production. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 609-16.
114. Ganguli R, Brar JS, Chengappa KR, Deleo M, Yang ZW. Mitogen-stimulated interleukin-2 production in never-medicated first episode schizophrenics-the influence of age of onset and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 668-72.
115. McAllister CG, van Kammen DP, Rehn TJ, Miller AL, Gurklis BSJ, Kelley ME, Yao BSJ, Peters JL. Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: Effects of recurrence of psychosis and medication status. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1291-7.
116. Rapaport MH, Torrey EF, McAllister CG, Nelson DL, Pickar D, Paul SM. Increased serum soluble interleukin-2 receptors in schizophrenic monozygotic twins. *Eur Arch Psychtr Clin Neurosci* 1993; 243: 7-10.
117. Ganguli R, Young Z, Shurin G, Chengappa KN, Brar JS, Gubbi AV, Rabin BS: Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res* 1994; 51: 1-10.
118. Ferrari G, Toffano G, Skaper SD. Epidermal growth factor exerts neuronotrophic effects on dopaminergic and GABAergic CNS neurons: comparison with basic fibroblast growth factor. *J Neurosci Res* 1991; 30: 493-7.
119. Casper D, Mytilineou C, Blum M. EGF enhances the survival of dopamine neurons in rat embryonic mesencephalon primary cell culture. *J Neurosci Res* 1991; 30: 372-81.
120. Casper D, Blum M. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor protect dopaminergic neurons from glutamate toxicity in culture. *J Neurochem* 1995; 65: 1016-26.
121. Wong RWC, Guillaud L. The role of epidermal growth factor and its receptors in mammalian CNS. *Cytokine Growth Factors Rev* 2004; 15: 147-56.
122. Yamada M, Ikeuchi T, Hatanaka H. The neurotrophic action and signaling of epidermal growth factor. *Prog Neurobiol* 1997; 51: 19-37.

123. Hanninen K, Katila H, Anttila S et al. Epidermal growth factor a61g polymorphism is associated with the age onset of schizophrenia in male patients. *J Psychiatr Res* 41, 2007: 8-14.
124. Futamura T, Toyooka K, Iritani S et al. Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 673-82.
125. Kampman O, Anttila S, Illi A et al. T. Interaction of tumor necrosis factor alpha- G380A and epidermal growth factor gene polymorphism in early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 255(4); 279-84.
126. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
127. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatr Psikol Psikofarmakol Derg* 1996; 4: 251-59.
128. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-76.
129. Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe Uyarlamasının Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikol Derg* 1999; 14: 23-32.
130. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1992; 6: 201-8.
131. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1994; 11: 239-44.
132. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A ve ark. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeğinin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatr* 2000; 37: 82-6.
133. Chouinard G, Ross-Chouinard A Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS). Montreal: The Authors; 1984.
134. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 70-5.
135. Göka E, Göka S, Aydemir C, Aksaray S ve ark. Bipolar Bozukluk manik epizotta BDNF düzeyleri ve tedavi ile değişimi. *Klin Psikofarmakol Bul* 2009; 19: 8-13.
136. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Aff Disorders* 2007;101:139- 44.
137. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord* 2008; 10: 95-100.

138. Sen S, Duman R, Sanacora G et al. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: metaanalyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 527-32.
139. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T et al. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2002; 110: 259-7.
140. Pırlıdar S, Gönül AS, Taneli F, Akdeniz F. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 709-13.
141. Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Zou YZ, Zhang XY. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neurosci Lett* 2005; 382: 27-32.
142. Grillo RW, Ottoni GL, Leke R, Souza DO, Portela LV, Lara DR. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. *J Psychiatr Res* 2007; 4: 31-5.
143. İkedá Y, Yahata N, Ito I et al. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 101: 58-66.
144. Xiu MH, Hui L, Dang YF et al. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Prog in Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 1508-12.
145. Palomino A, Vallejo-Illarramendi A, Gonzalez-Pinto A et al. Decreased levels of plasma BDNF in first, episode schizophrenia and bipolar disorders patients. *Schizophr Res* 2006; 86: 321-2.
146. Buckley PF, Correll CU, Miller AL. First-episode psychosis: a window of opportunity for best practices. *CNS Spectr* 2007;12: 1-12.
147. Chen CD, Wang J, Wang B et al. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in drug-naive first-episode schizophrenia: relationship to clinical phenotypes. *Psychopharmacology* 2009; 207: 375-80.
148. Rizos EN, Michalopoulou PG, Sifakas N et al. Association of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Duration of Untreated Psychosis in First-Episode Patients with Schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 87-90.
149. Shimizu E, Hashimoto K, Watanabe H et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls. *Neurosci Lett* 2003; 351: 111-4.
150. Huang TL, Lee CT. Associations between serum brain derived neurotrophic factor levels and clinical phenotypes in schizophrenia patients. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 664-8.
151. Gama CS, Andreatza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczinski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2007; 420: 45-8.

152. Reis HJ, Niclato R, Barbosa IG, Teixeira do Prado PH, Romano-Silva MA, Teixeira AL. Increased serum BDNF levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2008; 439: 157-9.
153. Esen-Danacı A, Aydemir Ö, Deveci A, Taneli F, Taşkın O. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Schizophrenic Patients with Depressive Symptoms: A Preliminary Study. *Klin Psikofarmakol Bul* 2009; 19: 236-40.
154. Noto CS, Gadelha A, Belangero SI. Association of biomarkers and depressive symptoms in schizophrenia. *Neurosci Lett* 2011; 505: 282-5.
155. Hong Xiu M, Hui L, Feng Dang Y. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Progress in Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 1508-12.
156. Hyun Lee A, Lange C, Ricken R, Hellweg R, Lang UE. Reduced Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Concentrations in Acute Schizophrenic Patients Increase During Antipsychotic Treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 334-6.
157. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patient with major depression: Effects of antidepressants. *J Psychiatric Res* 2008; 42: 521-5.
158. Sözeri-Varma G, Enli Y, Toker-Uğurlu T, Alaçam H, Kalkan-Oğuzhanoğlu N. Decreased serum BDNF levels in major depressive patients. *Neurology, Psychiatry and Brain Res* 2011; 17: 84-8.
159. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY et al. Low Plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 78-85.
160. Fernandes BS, Gama CS, Kaunt-Sant'Anna M, Lobato MI et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar and unipolar depression: A potential adjunctive tool for differential diagnosis. *J Psychiatric Res* 2009; 43: 1200-4.
161. Aydemir C, Yalcın ES, Aksaray S, Kısa C, Yıldırım SG, Uzbay T, Goka E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1256-60.
162. Buckley PF, Pillai A, Evans D, Stirewalt E, Mahadik S. Brain derived neurotrophic factor in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2007; 91: 1-5.
163. Zhang XY, Tan YL, Zhou DF et al. Serum BDNF levels weight gain in schizophrenic patients on long-term treatment with antipsychotic. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 997-1004.
164. Rizos EN, Rontos I, Laskos E et al. Investigation of serum BDNF levels in drug-naive patients with schizophrenia. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1308-11.
165. McGough NN, He DY, Logrip ML, Jeanblanc J, Phamluong K, Luong K, Kharazia V, Janak PH, Ron D. RACK1 and brain-derived

- neurotrophic factor: a homeostatic pathway that regulates alcohol addiction. *J Neurosci* 2004; 24: 10542-52.
166. Matsushita S, Kimura M, Miyakawa T, Yoshino A, Murayama M, Masaki T, Higuchi S. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 24: 1609-12.
 167. Zhang XY, Xiu MH, Chen da C, Yang FD, Wu GY, Lu L, Kosten TA, Kosten TR. Nicotine dependence and serum BDNF levels in male patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 2010; 212: 301-7.
 168. Muller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249:62-8.
 169. Muller N, Hofschuster E, Ackenheil M, Eckstein R. T-cells and psychopathology in schizophrenia: relationship to the outcome of neuroleptic therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 66-71.
 170. Ganguli R, Rabin BS, Belle SH. Decreased IL-2 production in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 427-30.
 171. Arolt A, Rothermund M, Wandinger KP, Kirchner H. Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 150-8.
 172. Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationship between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res* 2000; 44: 165-75.
 173. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6 plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 228-33.
 174. Na KS, Kim YK. Monocytic, Th1 and Th2 cytokine alterations in the pathophysiology of schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2007; 56: 55-63.
 175. Gattaz WF, Dalgalarondo P, Schroder HC. Abnormalities in serum concentrations of interleukin-2, interferon-r in schizophrenia not detected. *Schizophr Res* 1992; 6: 237-41.
 176. Singh B, Kumar Bera N, Nayak CR, Kumar Chaudhuri T. Decreased serum levels of interleukin-2 and interleukin-6 in Indian Bengalee schizophrenic patients. *Cytokine* 2009; 47: 1-5.
 177. Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res* 2000; 44: 165-75.
 178. Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, DeJong R, Bosmans E, Pioli R, Altamura C, Scharpe S, Maes M. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res* 1998; 32: 9 -15.
 179. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S et al. Effects of a typical antipsychotics on the inflammatory response system in

- schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuro-psychopharmacol* 2000; 10: 119-24.
180. Haack M, Hinze-Selch T, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A, Pollmacher T. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 407-18.
 181. Erbağcı AB, Herken H, Köylüoğlu O, Yılmaz N, Tarakcıoğlu M. Serum IL-1b, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-a in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. *Mediators of Inflammation* 2001; 10, 109-15.
 182. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res* 2002; 57: 247-58.
 183. Cox ED, Hoffmann SC, DiMercurio BS, Wesley RA, Harlan DM, Kirk AF, Blair PJ. Cytokine polymorphic analyses indicate ethnic differences in the allelic distribution of interleukin-2 and interleukin-6. *Transplantation* 2001; 72: 720-26.
 184. Hoffmann SC, Stanley EM, Cox ED, DiMercurio BS, Koziol DE, Harlan DM, Kirk AD, Blair PJ. Ethnicity greatly influences cytokine gene polymorphism distribution. *Am J Transplant* 2002; 2: 560-67.
 185. Mahendran R, Mahendran R, Chan YH. Interleukin-2 Levels in CHronic Schizophrenia Patients. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 320-3.
 186. Bresee C, Rapaport MH. Persistently increased serum soluble interleukin-2 receptors in continuously ill patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 861-5.
 187. Drzyzga L, Obuchowicz E, Marcinowska A, Herman ZS. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav Immun* 2006; 20: 532-45.
 188. Akiyama K. Serum levels of soluble IL-2 receptor alpha, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res* 1999; 37: 97-106.
 189. Coelho FM, Reis HJ, Nicolato R, Romano-Silva MA, Teixeira MM, Bauer ME, et al. Increased serum levels of inflammatory markers in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15: 140-4.
 190. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 90-7.
 191. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Sach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 370-9.
 192. Maes M, Bosmans E, Suy E, Vandervorst C, De Jonckheere C, Raus J. Immune disturbances during major depression:

- upregulated expression of interleukin-2 receptors. *Neuropsychobiology* 1990-1991; 24: 115-20.
193. Anisman H, Merali Z, Poulter MO, Hayley S. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 963-72.
 194. Dwivedi Y, Mondal AC, Rizavi HS, Conley RR. Suicide brain is associated with decreased expression of neurotrophins. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 315-24.
 195. Pavon L, Sandoval-Lopez G, Eugenia Hernandez M et al. Th2 cytokine response in Major Depressive Disorder patients before treatment. *J Neuroimmunology* 2006; 172: 156–65.
 196. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctot KL. A metaanalysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 446-57.
 197. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009; 116: 214-7.
 198. Janelidze S, Mattei D, Westrin A, Traskman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain, Behavior, and Immunity* 2011; 25: 335-9.
 199. Eller T, Aluoja A, Maroni E, Vasari V. Soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor levels in depressed patients in Estonia. *Medicina (Kaunas)* 2009; 45: 971-7.
 200. Herberth M, Krzyszton DN, Koethe D et al. Differential effects on T-cell function following exposure to serum from schizophrenia smokers. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 364-71.
 201. Zhang XY, Cao LY, Song C et al. Lower serum cytokine levels in smokers than nonsmokers with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Psychopharmacology* 2008; 201: 383-9.
 202. Hashimoto K, Shimizu E, Komatsu E. No changes in serum epidermal growth factor levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005; 135: 257-60.
 203. Sohrabji F, Lewis DK. Estrogen-BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol* 2006; 27: 404-14.
 204. Jezierski MK, Sohrabji F. Region- and peptide-specific regulation of the neurotrophins by estrogen. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 85: 77-84.

EKLER

Ek-1. Şizofreni DSM-IV TR Tanı Ölçütleri:

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

1. hezeyanlar (sanrılar),
2. halüsinasyonlar (varsanılar),
3. dezorganize (karmakarışık) konuşma (örn. çağrışımlarda dağınıklık [sık sık konu dışı sapmalar gösterme] ya da enkoherans),
4. ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış,
5. negatif belirtiler, yani duygulanım ifadesindeki donukluk (tekdüzelik), aloji (konuşamazlık) ya da avolisyon.

Not: Hezeyanlar bizar ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle / birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı Ölçütünden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.

B. Toplumsal / mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası 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 (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A Tanı Ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece

negatif belirtilerle ya da A Tanı Ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif Bozukluk ve Psikotik Özellikler Gösteren Duygudurum Bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya aktif-evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda Majör Depresif, Manik ya da Mikst Epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da aktif-evre belirtileri sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde kullanımının / genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa Şizofreni ek tanısı konabilir.

Ek-2. Majör depresif epizod DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki belirtilerin beşinin veya daha fazlasının bulunması; belirtilerden en az birinin (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da zevk alamama olması gerekir .

(1) ya hastanın kendi bildirmesi, ya da başkalarının gözlemesi ile belirli, hemen hergün gün boyu süren depresif duygudurum

(2) hemen her gün yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı belirgin ilgi azalması ya da zevk almama

(3) perhizde olmadığı halde önemli ölçüde kilo kaybetme ya da kilo alma ya da iştahta hemen her gün artma ya da azalma olması

(4) hemen her gün uykusuzluk ya da aşırı uyuma

- (5) hemen her gün psikomotor retardasyon veya ajitasyon olması
- (6) hemen her gün yorgunluk ya da enerji kaybı
- (7) hemen her gün değersizlik ya da aşırı, uygun olmayan suçluluk duyguları
- (8) hemen her gün düşünme ya da yoğunlaşma yetisinde azalma ya da karasızlık olması
- (9) yineleyici ölüm düşünceleri, yineleyici intihar düşünceleri ya da bununla ilişkili bir tasarı olması

- B.** Bu belirtiler bir karma nöbet (mikst) belirtilerini karşılamamaktadır.
- C.** Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- D.** Bu belirtiler bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı değildir.
- E.** Bu belirtiler yaşla daha iyi açıklanamaz.

Ek-3. Majör Depresif Bozukluk, Tek Epizod için DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

- A.** Tek bir Majör Depresif Epizodun varlığı.
- B.** Bu Majör Depresif Epizod Şizoaffektif Bozukluk olarak daha iyi açıklanamaz ve Şizofreni, Şizofreniform Bozukluk, Hezeyanlı Bozukluk ya da Başka Türlü Adlandırılmayan Psikotik Bozukluk üzerine binmiş değildir.
- C.** Daha önce bir Manik Epizod, bir Mikst Epizod ya da bir hipomanik epizod geçirilmemiştir. Not: Bütün manik benzeri, mikst benzeri ya da hipomanik benzeri epizodlar madde kullanımına bağlı ya da tedavi sonucu ortaya çıkmışsa ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı ise bu dışlama ölçütü uygulanmaz.

Ek-4. Reküran (Yineleyici) Majör Depresif Bozukluk DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. İki ya da daha fazla Majör Depresif Epizodun olması.

Not: Epizodların ayrı epizodlar olarak kabul edilebilmesi için, Majör Depresif Epizod için tanı ölçütlerinin karşılanmadığı en az ardışık iki aylık bir dönem bulunmalıdır.

B. Bu epizodlar Şizoaffektif Bozukluk olarak daha iyi açıklanmazlar.

C. Daha önce bir manik, mikst ya da hipomanik epizod geçirilmemiştir.

Ek-5: Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

1. 18–65 yaş arası olma
2. Görüşmeyi sürdürebilecek düzeyde bilişsel işlevselliğe sahip olma
3. DSM-IV-TR' ye göre Major Depresif Bozukluk tanı kategorisinin ölçütlerini karşılıyor olma
4. DSM-IV-TR' ye göre Şizofreni tanı kategorisinin ölçütlerini karşılıyor olma
5. DSM-IV-TR' ye göre Major Depresif Bozukluk, en son epizodu psikotik özellikleri olan, ağır belirleyicisini karşılıyor olma
6. DSM-IV-TR' ye göre Şizofreniyle birlikte Major Depresif Bozukluk tanı kategorisinin ölçütlerini karşılıyor olma
7. Herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayanlar
8. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayanlar
9. Vücut kitle indeksi 18,5 ile 40 arasında olanlar
10. Laboratuvar tetkikleri doğal olanlar
11. Çalışmaya katılmayı kabul ettiğine dair yazılı onam vermiş olmak

Ek-6: Çalışmadan Dışlama Ölçütleri

1. Majör Depresif Bozukluk hastaları için:
 - a. Duygudurumla uyumlu-uyumsuz psikotik semptomların olması
 - b. Alkol/madde kullanımı
 - c. Genel tıbbi duruma bağlı depresyon
 - d. İlaç bağımlılığı
2. Şizofreni hastaları için:
 - a. Şizoaffektif bozukluk
 - b. Alkol/madde kullanımı
 - c. Genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk
 - d. Paylaşılmış psikotik bozukluk
3. Kontrol grubu için:
 - a. Şizofreni, anksiyete ve duygudurum bozukluğu olanlar
 - b. Birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü bulunanlar
4. Ek eksen-1 ve eksen-2 tanısı olanlar
5. Sistemik hastalığı olanlar
6. Vücut kitle indeksi 18,5'dan küçük, 40'dan büyük olan hastalar
7. Laboratuvar tetkiklerinde anormallik saptananlar
8. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışmaya alınmayacaktır.

Ek-7: Sosyodemografik Bilgiler

Doğum tarihi: / /

Cinsiyeti: Erkek Kadın

Medeni durumu: Evli Bekar Dul

Boşanmış

Eğitim durumu:

Mesleği:

Sigara kullanma durumu: Evet Hayır

Yanıt "Evet" ise miktarı (adet/gün/yıl)

Alkol kullanımı: Evet Hayır

Yanıt "Evet" ise bu durum bağımlılık düzeyinde mi: Evet

Hayır

(Yanıt "Evet" ise çalışmaya dahil edilemez)

Ek-8: Majör Depresif Bozukluğun Öyküsü

Şu andaki depresif epizodun süresi (ay):

Daha önceki depresif epizodların sayısı:

İlk depresif epizodun başlangıç yaşı:

Özkıyım girişimi var mı:

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü var mı:

Ek-9: Fizik Muayene

Boy:

Kilo:

Vücut kitle indeksi:

Bel:

Kalça:

Kan basıncı:

Nabız:

Ek-10: UÜ-SK Psikiyatri Anabilim Dalı Şizofreni Polikliniği Hasta Değerlendirme Formu

Hasta Adı/Soyadı:

Doğum Tarihi gün/ay/yıl: / /

Protokol No:

El Dominansı: (1) sağ (2) sol (3) mikst

Cinsiyet: (1) Erkek (2) Kadın

Medeni Durum: (1) Hiç evlenmemiş (2) Evli (3) Eşi ölmüş (4) Boşanmış/Ayrı yaşıyor

Doğum Yeri:

Doğum Tarihi:

Eğitim: (1) Okur-yazar değil

(2) Okur-yazar

(3) İlkokul

(4) Ortaokul

(5) Lise

(6) Yüksekokul

Aile Tipi: (1) Çekirdek

(2) Geniş

(3) Diğer

Kardeş Sayısı/Sırası: /

Sosyoekonomik Kültürel Düzey: (1) Üst (2) Orta (3) Alt

Meslek: (1) Ev Kadını

Sosyal Güvence: (1) Yok

(2) Memur/Asker

(2) SSK

(3) İşçi

(3) ES

(4) Emekli

(4) Bağ-kur

(5) İşsiz

(5) Yeşil Kart

(6) Serbest

(6) Özel

(7) Çiftçi

(8) Öğrenci

(9) Diğer

Hastalık Öncesi İş Yaşamı: (1) Hiç çalışmamış (2) Çalışmış
Şimdiki İş Yaşamı: (1) Çalışıyor (2) Çalışmıyor
Yetiştigi Yer: (1) Köy/Kasaba Alışkanlıkları: (1) Yok
(2) İlçe merkezi (2) Sigara
(3) İl merkezi (3) Alkol
(4) Yurt dışı (4) Sigara+alkol
(5) İlaç

Yaşadığı Yer: (1) Köy/Kasaba
(2) İlçe merkezi
(3) İl merkezi
(4) Yurt dışı

Kimlerle Yaşıyor: (1) Ailesiyle (anne-baba-kardeş)
(2) Eşi-çocukları ile
(3) Akrabaları
(4) Yalnız yaşıyor
(5) Arkadaşları ile
(6) Diğer

Obstetrik Komplikasyon: (1) Yok (2) Var

Ailesel Özellik:

1. derece akrabalarda şizofreni: 1.var () 2. yok ()

1. derece akrabalarda diğer psikotik bozukluklar: 1.var () Yok ()

Hastalığın Başlangıç Yaşı:

Hastalığın Başlangıcından İlk Tedaviye Kadar Geçen Süre:

Daha Önce Aldığı Psikiyatrik Tanılar:

Hastalığın Alevlenme Sayısı (Ay/Yıl):

Hastaneye Yatış Sayısı:

Adli Öykü: 1.Var () 2.yok: ()

Daha Önceki Çare Arama Davranışları:

(1) Geleneksel tedaviler (hacı-hoca)

(2) Seyahat

(3) Psikiyatri dışı hekim

(4) Psikiyatrist

Tanı: 1. Şizofreni : 1. Paranoid ()
2. Dezorganize ()
3. Katotonik ()
4. Rezidüel ()
5. Ayırt edilmemiş ()
6. Basit ()

2. Şizofreniform B ()
3. Şizoaffektif B ()
4. Sanrısız B ()
5. Kısa Psikotik B ()
6. Paylaşılmış Psikotik B ()
7. GTD'a bağlı Psikotik B ()
8. BTA Psikotik B ()

Komorbid Psikiyatrik Hastalık: (1) Yok (2) Var

Sürekli Tedavi Gerektiren Bedensel Hastalık: (1) Yok (2) Var

Agresif Davranış: (1) Yok (2) Var Sayısı:

İntihar Girişimi: (1) Yok (2) Var Sayısı: Yöntem:

Obsesyon: (1) Yok (2) Var

Kompulsiyon: (1) Yok (2) Var

Panik Atak. (1) Var (2).yok

Panik Bozukluk (DSM-IV) Tanısı: (1) Yok (2) Var

Alışkanlıklar:

Sigara : paket / gün/ yıl

Alkol : 1. Abuse () 2. bağımlılık () 3. yok ()

Esrar : 1.Var () 2.Yok ()

Önemli Yaşam Olayları: (1) Yok (2) Var

İlk Belirtiler:

Daha Önce Kullanılan İlaçlar ve Yanıt:

Daha Önceki Yıllarda EKT (Zamanını Kaydedin): 1. var () 2.yok ()

Tedaviye Direnç: 1.var () 2.yok ()

(En az 2 farklı gruptan 400-600 mg/gün klorpromazin eşdeğer dozlarında antipsikotik, en az 6 haftalık tedaviye rağmen yanıt alınamaması)

Tedavi Formu: (son 1 ay)

Son 1 ayda yatış: 1.Var () 2.Yok ()

EKT : 1.Var () 2.Yok ()

Son 1 Ay İçinde Kullandığı Tedavi:

Önerilen Tedavi:

Ölçümleri:

Kan basıncı :

Nabız :

Kg :

Boy :

BMI :

Bel :

Kalça :

Ailede erken yaşta kalp hastalığı öyküsü:

Klinik Bulgular

1. Pozitif Belirtiler

Halüsinasyonlar

İşitsel 1.Var () 2.Yok ()

Yorumlayıcı Sesler 1.Var () 2.Yok ()

Kendi Aralarında Konuşan Sesler 1.Var () 2.Yok ()

Dokunma 1.Var () 2.Yok ()

Koku 1.Var () 2.Yok ()

Görsel 1.Var () 2.Yok ()

Sanrılar

Perseküsyon 1.Var () 2.Yok ()

Kıskançlık 1.Var () 2.Yok ()

Suçluluk ve Günahkarlık 1.Var () 2.Yok ()

Grandiyöz 1.Var () 2.Yok ()

Dinsel 1.Var () 2.Yok ()

Somatik 1.Var () 2.Yok ()

Referans 1.Var () 2.Yok ()

Kontrol Edilme	1.Var () 2.Yok ()
Düşünce Okunması	1.Var () 2.Yok ()
Düşünce Yayınlanması	1.Var () 2.Yok ()
Düşünce Sokulması	1.Var () 2.Yok ()
Düşünce Çekilmesi	1.Var () 2.Yok ()

Pozitif Formal Düşünce Bozukluğu

Düşüncenim Raydan Çıkması	1.Var () 2.Yok ()
Teğetleme	1.Var () 2.Yok ()
Enkoherans	1.Var () 2.Yok ()
Mantık dışılık	1.Var () 2.Yok ()
Çevresel Konuşma	1.Var () 2.Yok ()
Basıncılı Konuşma (logore)	1.Var () 2.Yok ()
Klang Çağırışım	1.Var () 2.Yok ()

Bizar Davranış

Giyim ve görünüşte gariplik	1.Var () 2.Yok ()
Sosyal ve cinsel davranışta gariplik	1.Var () 2.Yok ()
Saldırgan ve taşkın davranış	1.Var () 2.Yok ()
Stereotipik davranış	1.Var () 2.Yok ()

Uygunsuz Duygulanım 1.Var () 2.Yok ()

2. Negatif Belirtiler

Duygulanımda Azalma

Değişmeyen Yüz İfadesi	1.Var () 2.Yok ()
Kendiliğinden Hareketlerde Azalma	1.Var () 2.Yok ()
Anlamlı jestlerde Azalma	1.Var () 2.Yok ()
Zayıf Göz İlişkisi	1.Var () 2.Yok ()
Duygulanımda Yanıtsızlık	1.Var () 2.Yok ()
Sesteki Esnekliğin yokluğu	1.Var () 2.Yok ()

Düşünce Yoksulluğu (Aloji)

Konuşma Yoksulluğu	1.Var () 2.Yok ()
Konuşma İçeriğinin Yoksulluğu	1.Var () 2.Yok ()
Bloklar	1.Var () 2.Yok ()
Yanıt Süresinde Uzama	1.Var () 2.Yok ()

Avolusyon-Apati/İrade- İlgi Kaybı

Öz bakımında azalma ve giyimde özensizlik 1.Var () 2.Yok ()

İş veya okulda sebatsızlık 1.Var () 2.Yok ()

Fiziksel anerji 1.Var () 2.Yok ()

Anhedoni-Toplumsal Çekilme

İlgi ve etkinliklerde azalma 1.Var () 2.Yok ()

Cinsel ilgi ve etkinliklerde azalma 1.Var () 2.Yok ()

Yakınlık ve dostluk kurma yeteneğinde azalma 1.Var () .Yok ()

Arkadaş ve akranlarla ilişkilerde yetersizlik 1.Var () 2.Yok ()

Dikkat

Sosyal dikkatsizlik 1.Var () 2.Yok ()

Testler sırasında dikkatsizlik 1.Var () 2.Yok ()

Uygulanan testler:

1. Klinik genel değerlendirme (CGI);

Hastalık şiddeti :

Düzelme :

Yan etki şiddeti :

2. PANNS:

Pozitif belirtiler puanı :

Negatif belirtiler puanı :

Genel psikopatoloji puanı :

3. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği :

4. Ekstrapiramidal Yan Etki Formu :

5. UKU Yan Etki Formu :

6. Kısa Yeti Kaybı Anketi :

Ek-11: Hamilton Depresyonu Derecelendirme Ölçeği (HAM-D)

1. Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)
 0. Yok
 - 2.Yalnızca soruları cevaplarken anlaşılıyor
 - 3.Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor
 - 4.Hastada bunların bulunduğu, yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşılıyor
 - 5.Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu sözlü veya sözsüz olarak belirtiyor
2. Suçluluk duyguları
 - 0.Yok
 - 1.Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor
 - 2.Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor
 - 3.Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları
 - 4.Kendisini ihbar veya itham eden sesler işitiyor ve / veya kendisini tehdit eden görsel halüsinasyonlar görüyor
3. İntihar
 0. Yok
 - 1.Hayatı yaşamaya değer bulmuyor
 - 2.Keşke Ölmüş olsaydım diye düşünüyor ve benzer düşünceler besliyor
 - 3.İntiharını düşünüyor veya bu düşüncesini belli eden jestler yapıyor
 - 4.İntihar girişiminde bulunmuş (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir)
4. Uykuya dalamamak
 0. Bu konuda zorluk çekmiyor
 - 1.Bazen gece yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından şikayetçi
 - 2.Gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayetçi
5. Gece yarısı uyanmak
 0. Herhangi bir sorunu yok

1. Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi
 2. Gece yarısı uyanıyor. Yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir (herhangi bir neden olmaksızın)
6. Sabah erken uyanmak
0. Herhangi bir sorunu yok
 1. Sabah erken uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor
 2. Sabah erken uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor
7. Çalışma ve aktiviteler
0. Herhangi bir sorunu yok
 1. Aktiviteleriyle, işiyle veya boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor
 2. Aktivitelerine, işine veya boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş, bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor veya başkaları onun kayıtsız, kararsız, müteredit olduğunu belirtiyor (işinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor)
 3. Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere veya servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 3 puan verilir
8. Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)
0. Düşünceleri ve konuşmaları normal
 1. Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediyor
 2. Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor
 3. Görüşmeyi yapabilmek çok zor
 4. Tam stuporda
9. Ajitasyon
0. Yok
 1. Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor
 2. Ellerini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor

10. Psişik anksiyete

0. Herhangi bir sorun yok
1. Subjektif gerilim ve irritabilite
2. Küçük şeylere üzüyor
3. Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor
4. Korkularını daha sorulmadan anlatıyor

11. Somatik anksiyete (Anksiyeteye eşlik eden fizyolojik sorunlar: Gastrointestinal: Ağız kuruması, yellenme, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme. Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı. Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.)

0. Yok
1. Hafif
2. İlimli
3. Şiddetli
4. Çok şiddetli

12. Somatik semptomlar

0. Yok
1. Ekstremitelerde, sırtta veya başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma
2. Herhangi bir kesin şikayet 2 puanla değerlendirilir

13. Gastrointestinal semptomlar

0. Yok
1. İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor
2. Personel zorlamasa yemek yemiyor. Bağırsakları veya gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor veya ilaca ihtiyaç duyuyor

14. Genital semptomlar (Libido kaybı, adet bozuklukları vb.)

0. Yok
1. Hafif
2. Şiddetli
3. Anlaşılamadı

15. Hipokondriyaklık

0. Yok
1. Kuruntulu
2. Aklını sağlık konularına takmış durumda
3. Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor
4. Hipokondriyaklık delüzyonları

16. Zayıflama (A veya B'yi doldurunuz)

A. Tedavi öncesi (Anamnez bulguları)

0. Kilo kaybı yok
1. Önceki hastalığına bağlı kilo kaybı
2. Kesin (hastaya göre) kilo kaybı

B. Psikiyatrist tarafından yapılan hastanın haftada bir tartıldığı kontrollerinde

0. Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama
1. Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama

17. Durumu hakkında görüşü

0. Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde
1. Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor
2. Hasta olduğunu kabul etmiyor

Ek-12: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Pozitif Belirtiler

P1 Sanrılar	1	2	3	4	5	6	7
P2 Düşünce Dağınıklığı	1	2	3	4	5	6	7
P3 Varsanılar	1	2	3	4	5	6	7
P4 Taşkınlık	1	2	3	4	5	6	7
P5 Büyüklük Duyguları	1	2	3	4	5	6	7
P5 Şüphencilik kötülük	1	2	3	4	5	6	7
P6 Düşmanca Tutum	1	2	3	4	5	6	7

Pozitif Belirtiler Puanı :

Negatif Belirtiler

N1 Duygulanımda Küntleşme	1	2	3	4	5	6	7
N2 Duygusal Geriçekilme	1	2	3	4	5	6	7
N3 İlişki Kurmada Güçlük	1	2	3	4	5	6	7
N4 Pasif Biçimde Kendini Toplumdan Çekme	1	2	3	4	5	6	7
N5 Soyut Düşünme Güçlüğü	1	2	3	4	5	6	7
N6 Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı	1	2	3	4	5	6	7
N7 Stereotipik Düşünme	1	2	3	4	5	6	7

Negatif Belirtiler Puanı:

Genel Psikopatoloji

G1 Bedensel Kaygı	1	2	3	4	5	6	7
G2 Anksiyete	1	2	3	4	5	6	7
G3 Suçluluk Duyguları	1	2	3	4	5	6	7
G4 Gerginlik	1	2	3	4	5	6	7
G5 Manyerizm	1	2	3	4	5	6	7
G6 Depresyon	1	2	3	4	5	6	7
G7 Motor Yavaşlama	1	2	3	4	5	6	7
G8 İşbirliği Kuramama	1	2	3	4	5	6	7
G9 Olağandışı Düşünce	1	2	3	4	5	6	7
G10 Yönetim Bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G11 Dikkat Azalması	1	2	3	4	5	6	7
G12 Yargılama ve İçgörü	1	2	3	4	5	6	7
G13 İrade Bozukluğu	1	2	3	4	5	6	7
G14 Dürtü Kontrolsüzlüğü	1	2	3	4	5	6	7
G15 Zihinsel Aşırı Uğraş	1	2	3	4	5	6	7
G16 Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma	1	2	3	4	5	6	7

Genel Psikopatoloji Puanı:

Toplam Puan:

EK-13. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

1. Depresyon: Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız? Yeterince neşelenabiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzüntülü müydünüz? Son iki hafta içinde, her gün ne kadar sıklıkta kendinizi (KENDİ KELİMELERİ) hissediyorsunuz? Gün boyu?

0. Yok
1. Hafif: Sorulduğunda biraz üzüntü ya da güvensizlik ifade eder
2. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısında süren belirgin çökkün duygudurum: Her gün var
3. Şiddetli: Her gün zamanın yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum

2. Umutsuzluk: Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizin için herhangi bir gelecek var mı? Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendi koyuverdiniz mi, yoksa hala çaba göstermek için neden var mı?

0. Yok
1. Hafif: Son iki hafta boyunca bazı zamanlar umutsuzluğu kapılmış ama gelecek için belli düzeyde umut taşıyor
2. Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor
3. Şiddetli: ısrarlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

3. Değersizlik duygusu: Başka insanlarla karşılaştırdığınızda, kendinizi nasıl görüyorsunuz? Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi, daha mı kötü, yoksa yaklaşık aynı düzeyde mi görüyorsunuz? Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta değersiz mi hissediyorsunuz?

0. Yok
1. Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var, değersizlik duygusu üzerine ulaşmıyor
2. Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor, ama zamanın yarısından azında

3. Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendini değersiz hissediyor. Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor
4. Suçlulukla İlgili Alınma Düşünceleri: Bir konuda itham edildiğiniz ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hangi konuda? (Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dahil etmeyin. Suçluluk sanrılarını dışlayın)
 0. Yok
 1. Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez
 2. Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/ veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular
 3. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder
5. Patolojik Suçluluk: Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde misiniz? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hak ettiğinizi düşünüyor musunuz?
 0. Yok
 1. Hafif: Kişi bazen bazı küçük kabahatler konusunda olması gerekenden fazla suçluluk duyar, ama bu zamanın yarısından azını alır
 2. Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yarısından fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar
 3. Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hisseder
6. Sabah Depresyonu: Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleştiğini fark ettiniz mi?
 0. Yok: Depresyon yok
 1. Hafif: Depresyon var ama gün içi değişkenlik yok
 2. Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir
 3. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşamları düzelir

7. Erken Uyanma: Sabahları normalden daha mı erken uyanıyorsunuz, bu haftada kaç kez oluyor?
0. Yok: Erken uyanma yok
 1. Hafif: Ara sıra(en çok haftada iki kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
 2. Orta: Çoğunlukla (en çok haftada iki kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanında en az 1 saat önce uyanıyor
 3. Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
8. Özkıyım: Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz, hiç içinizden geçti mi? Kendinize ne yapabileceğinizi düşündünüz? Gerçekten denediniz mi?
0. Yok
 1. Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra özkıyım düşünceleri
 2. Orta: Üzerinde uğraşılmış özkıyım tasarısı ama girişimde bulunmamıştır
 3. Şiddetli: Açıkça ölümlle sonuçlanmak üzere hazırlanmış özkıyım girişimi (örn. Şans eseri fark edilme ya da etkisiz yöntem)
9. Gözlenen Depresyon: Tüm görüşme boyunca görüşmecinin gözlemlerine dayanır. Görüşmede uygun anlarda sorulan “ Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?” sorusu bu gözlem için gerekli bilgiyi sağlayabilir.
0. Yok
 1. Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarının içeren bölümlerinde bile kişi zgın ya da kederli görünmektedir
 2. Orta: Kişi görüşme boyunca sıkın, tekdüze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur

3. Şiddetli: Kişi sıkıntı veren konularda boğulacak gibi olur, sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar ya da kişi ısrarlı olarak ıstıraptan donakalmış durumdadır ancak görüşmeci depresyonun var olduğundan emindir.

Ek-14: Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

A. Parkinsonizm ve Distoni Formu

1	Rutin işlerin yapılmasında yavaşlama, zafiyet güçlük çektiği izlenimi	0	1	2	3
2	Yürüme ve denge güçlüğü				
3	Yutma ve konuşma güçlüğü				
4	Sertlik				
5	Ekstremitte, sırtta veya ensede kramp veya ağrılar				
6	Huzursuzluk, sinirlilik, sakin duramama				
7	Titreme ve sallanma				
8	Okülojirik kriz ve distonik reaksiyonlar				
9	Salya ifrazatında artış				

B. Parkinsonizm: Hekimin muayenesi

1	Ekspresif otomatik hareketler	0	1	2	3	4	5	6
2	Bradikinezi							
3	Rijidite							
	Sağ kol							
	Sol kol							
	Sağ bacak							
	Sol bacak							
4	Yürüyüş ve postür							
5	Tremor							
	Sağ kol							
	Sol kol							
	Sağ bacak							
	Sol bacak							
	Baş							
	Çene							
	Dil							
6	Akatizi							
7	Salya akması							

C. Distoni: Hekimin muayenesi

1	Akut Distoni	0	1	2	3	4	5	6
	Lokasyon							
2	Akut olmayan Distoni							
	Lokasyon							

D. Diskinezik hareketler: Hekimin muayenesi

1	Dil hareketleri							
2	Çene hareketleri							
3	Dil ve yanak hareketleri							
4	Gövde hareketleri							

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, görgü ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Selçuk Kırlı, Doç. Dr. Aslı Sarandöl, Doç. Dr. E. Yusuf Sivrioğlu, Doç. Dr. Cengiz Akkaya ve Doç. Dr. S. Saygın Eker'e, rotasyonlarım süresince eğitimime katkısı bulunan Nöroloji Anabilim Dalı ve Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezime sağladığı katkıları için Prof. Dr. Emre Sarandöl'e, Biyokimya Anabilim Dalı üyesi Araş. Gör. Dr. Ebru Açıkgoz ve Biyoistatistik Anabilim dalı üyesi Araş. Gör. Dr. Şengül Cangür'e, Psikiyatri Anabilim Dalı'nda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma ve Psikiyatri kliniği ve polikliniği hemşire ve personeline,

Desteklerini hep hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Hayat arkadaşım biricik eşime,

Hayatımın neşe ve güç kaynağı olan canım oğlum Efe'ye teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Milas'ta doğdum. İlkokulu Milas Atatürk İlkokulu'nda, ortaokulu Milas Merkez Ortaokulu'nda ve lise eğitimimi Milas Lisesi'nde tamamladım. 1996 yılında Uludağ Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenime başladım ve 2003 yılında mezun olarak tıp doktoru diplomasını aldım. 2003 yılında Bursa-Osmangazi Elmasbahçeler Sağlık Ocağı'nda çalışma hayatına başladım. 2004-2006 yılları arasında işyeri doktoru olarak görevime devam ettim.

Ekim 2006 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Evliyim ve bir çocuk annesiyim.