

Antipsikotik Tedavi Altında Olmayan Şizofreni Hastalarında Periferik T-Lenfosit ve Alt Tip Oranları ve Tedavi Yanıtıyla İlişkisi

Dr. Seda Çelik BASKAK¹, Dr. Hüseyin ÖZSAN², Dr. Bora BASKAK³, Dr. Halise DEVRİMCİ ÖZGÜVEN⁴, Dr. Gülay KINIKLI⁵

Özet / Abstract

Amaç: Şizofrenide bağışıklık sisteminde bozukluklar saptanmıştır ve bu alandaki güncel kanıya göre şizofreni hücrel ve/veya salgısal bağışıklığa ait anomalilerin varlığında, infeksiyöz ve/veya oto-immün bozukluklar zemininde gelişiyor olabilir. Antipsikotiklerin de bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmada antipsikotik tedavisi altında olmayan şizofreni hastalarında, hücrel bağışıklık göstergelerinden toplam t-lenfosit ve alt-tip oranlarının sağlıklı kontrollerden farklı olup olmadığı ve bu oranların hastalık süresi, antipsikotik kullanımı ve tedavi yanıtıyla ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Şizofreni veya şizofreniform bozukluğu olan ve en az altı aydır antipsikotik ilaç kullanmayan 14 hasta (bunlardan 11'i hiç antipsikotik kullanmamıştır) ve 14 sağlıklı kontrol, toplam t-lenfosit ve alt-tip oranları bakımından akım-sitometrik yöntemle karşılaştırıldı. Şizofreni hastalarında hastalık süresi ve tedavi cevabının toplam T-lenfosit ve alt-tip oranları ile ilişkisi incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında toplam T-lenfosit ve alt-tip oranları bakımından farklılık bulunmadı. Ancak hiç antipsikotik kullanmamış hastalarda ve hastalık süresi 2 yıldan kısa olanlarda T8-lenfosit oranı düşüktü. Tedavi sonrasında, T-lenfosit ve T8-lenfosit oranlarında artış olduğu gözlemlendi. Klinik belirtilerdeki düzelmeye değişen T-lenfosit ve T4-lenfosit oranları arasında korelasyon saptandı.

Sonuç: Hücrel bağışıklık sistemi anomalileri şizofreniye ait intrinsek bir duruma işaret ediyor olabilir. Bu sistemdeki değişimler tedavi yanıtıyla ilişkilidir ve tedavi yanıtına ait biyolojik işaretleyici adayı olabilirler.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, hücrel bağışıklık, T-lenfosit, akım sitometri

SUMMARY: Peripheral Blood T-Lymphocyte and T-Lymphocyte Subset Ratios before and after Treatment in Schizophrenia Patients not taking Antipsychotic Medication

Objective: Immune system abnormalities in schizophrenia have been previously studied. According to the present point of view, an infection or autoimmune process might be occurring in the form of cellular and/or humoral immune system abnormalities in schizophrenia. Furthermore, several effects of antipsychotic medication on the immunological profile of schizophrenic patients have been demonstrated. The present study aimed to compare the total T-lymphocytes level and the T-lymphocyte subset ratios in schizophrenia patients not treated with antipsychotics and healthy controls. The relationship between disease duration, symptom severity, and treatment response and T-lymphocyte profiles were investigated.

Methods: The study included 14 patients (11 antipsychotic naive, 3 antipsychotic free for at least 6 months) diagnosed with schizophrenia or schizophreniform disorder that were compared to age- and sex-matched healthy controls in terms of the total T-lymphocytes level and T-lymphocyte subset ratios using flow-cytometry. The relationship of the T-lymphocyte profiles, to disease duration and treatment response was investigated.

Results: The groups were not different in terms of total T-lymphocytes level and T-lymphocyte subset ratios; however, the antipsychotic naive patients and the group with disease duration < 2 years had lower rates of T8-lymphocytes. Total T-lymphocytes and the T8-lymphocyte ratio increased after treatment. Clinical improvement was correlated with total T-lymphocytes and the T4-lymphocyte subset ratio.

Conclusion: Cellular immune system abnormalities in schizophrenia may be intrinsic factors. Changes in the cellular immune system are associated with treatment response and might be candidates for biological markers.

Key Words: Schizophrenia, immunity (cellular), T-lymphocytes, flow-cytometry

Teşekkür: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Akım Sitometri Laboratuvarı görevlisi, laborant Necla Uğur'a özverili ve titiz çalışması sebebiyle teşekkür ederiz.

¹Uzm., Madalyon Psikiyatri Merkezi. ²Prof., ³Uzm., ⁴Doç., Ankara Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., ⁵Prof., Ankara Ü Tıp Fak., İmmünoloji Romatoloji BD., Ankara. Dr. Seda Çelik Baskak, e-posta: sedacelik75@yahoo.com

GİRİŞ

Şizofreni patogeneğinde bağışıklık sistemi değişikliklerinin rolü 20. yüzyılın başlarından beri ilgi çekmiştir. Bu konudaki ilk çalışmalar, o dönemdeki tekniklerle sınırlı kalarak daha çok hücresele bağışıklık üzerine odaklanmıştır. 1903 yılında Bruce ve Peebles (1903) bozukluğun ilk dönemlerinde periferik lökosit oranında artış olduğunu bildirmişlerdir. Dameshek (1930) şizofrenide lökosit oranında artışa ek olarak, lenfosit oranında azalma ve eozinofili olduğunu göstermiştir. 1930'lu yıllarda Molholm şizofrenide gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtında azalma olduğunu, Vaughan ise boğmaca aşısına yanıtın azaldığını bildirmiştir (aktaran; De Lisi 1982). Bu çalışmalar henüz antipsikotik ilaçların kullanıma girmediği yıllarda yapıldığı için önemlidir ve şizofrenide hücresele bağışıklık sistemi işlevlerinde in-vivo bir bozukluk olduğunu destekler niteliktedirler.

T lenfosit alt tip oranları hücresele bağışıklık sisteminin durumu hakkında değerli bilgiler sağlar. T8 lenfositlerinde artma hücresele bağışıklığı bastırır. Azalma ise hücresele bağışıklık sisteminin fazla çalışmasına ve kontrolden çıkmasına sebep olabilir. Uygun T4/T8 oranının 2:1 olması beklenir. 1:1'den düşük oranlar bağışıklık sistemine dair ciddi rahatsızlıklara işaret eder (Kouttab ve ark. 1989). Yanı sıra lenfosit oranlarındaki değişimlerin merkezi sinir sistemi hücrelerinin metabolizmalarındaki değişiklikleri yansıttığı ve psikiyatrik hastalıkların incelenmesinde nöral bir imleç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (Gladkevich ve ark. 2004). Şizofrenide periferik kanda lenfosit alt tip oranlarının belirlenmesi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda; periferik T-lenfositlerde azalma (Loseva ve Khondkarian 1978, Vartarian ve ark. 1978, Zarrabi ve Zucker 1979, Nyland ve Ness 1980 ve Koliassinka ve Burbaeva 1979), T4-lenfosit oranında artma (Henneberg ve Riedl 1980) ve T8-lenfosit oranında artma (Cazullo ve ark. 1998) bildirilmiştir.

Anılan çalışmalarda T-lenfositlerin belirlenmesinde koyun eritrositleri kullanılmış ve T-lenfositlerdeki bu azalma timus antikorları ile ilişkilendirilmiştir. Akım sitometrisi periferik kanda lenfositlerin alt-tiplerinin araştırılması için güncel ve duyarlılığı yüksek bir yöntemdir (Rudolf ve ark. 2004, Schiavon ve ark. 1996). Akım sitometrik yöntemin kullanıldığı çalışmalarda Mazzarello ve arkadaşları (2004) şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre T8 lenfosit oranında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Rudolf ve arkadaşları (2004) ise T hücre alt-tipleri bakımından kontrol grubuyla arada herhangi bir farklılık bulmamışlardır. Toplam T-lenfosit

sayısında artış bulunan çalışmalar da mevcuttur (DeLisi ve Goodman 1982). Pırıldar ve arkadaşları (2001) akım sitometrik yöntemle, yıkımı olan ve olmayan şizofreni hastaları arasında T4 ve T8 lenfosit oranlarında farklılık olmadığını göstermişlerdir.

Antipsikotiklerin bağışıklık sistemi üzerine etkileri de birkaç çalışmaya konu olmuştur. Şizofrenide gözlenen atipik lenfositler antipsikotik kullanımıyla ilişkilendirilmiş (Mc Allister ve ark. 1989), klorpromazinin invitro lenfosit işlevlerinde bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir (Zarrabi ve Zucker 1979). Bilici ve arkadaşları (2003) olanzapin tedavisinin üçüncü ayında T4/T8 lenfosit oranında azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Atipik antipsikotiklerin interlökin-6 ve interlökin-1RA düzeylerinde bozukluğa yol açtığı (Maes ve ark. 2000) ve interlökin reseptör seviyelerini değiştirdiği (Akiyama 1999) gösterilmiştir. Klozapin ve haloperidolün lenfosit enzim aktivitelerini değiştirdiği bildirilmiştir (Whatley ve ark. 1998).

Özetle şizofrenide hücresele bağışıklık sistemine dair bozukluklar bir enfeksiyöz ya da otoimmün sürecin varlığına işaret ediyor olabilir. Rothermundt ve arkadaşlarının (2001) yaptıkları geniş kapsamlı gözden geçirmede dikkat çektikleri üzere, bu alandaki çalışmalar çelişkili ve tutarsız sonuçlar vermiştir. Yapılan bunca çalışmaya karşın bu konuda üzerinde yoğunlaşılacak tek bir çalışma alanı saptanamamış, bu değişikliklerin neden mi sonuç mu olduğu gösterilememiştir. Öte yandan, çalışmaların çoğu antipsikotik kullanan hastalar üzerinde ve bazıları duyarlılığından emin olunamayan teknik yöntemlerle yürütülmüştür ve sonuçlardaki çelişkilerden bunlar sorumlu olabilir (De Lisi ve Goodman 1982, Rothermundt ve ark. 2001).

Bu çalışmada ölçüm aracı olarak en duyarlı yöntemlerden birisi olarak kabul edilen akım sitometri yöntemi (Sachivion ve ark. 1996) kullanılarak, şizofrenide, antipsikotik etkisi dışlandığında da, hücresele bağışıklık sistemine ilişkin parametrelerde sağlıklı kontrollere göre farklılıklar bulunduğu, tedavi sonrasında bu parametrelerin değiştiği ve bu değişikliğin klinik belirtilerdeki düzelme için bir gösterge olabileceği hipotezleri sınamıştır.

YÖNTEM

Örneklem

Çalışma 2000-2002 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran, DSM-IV'e göre şizofreni (s=7) ya da şizofreniform bozukluk (s=7) tanısı konmuş 14 hasta ve onlarla

yaş ve cinsiyet bakımından tam olarak eşleştirilmiş 14 sağlıklı kontrol üzerinde yürütülmüştür. Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya alınma ölçütleri 15-65 yaş arasında olma, en az son 6 aydır antipsikotik ilaç kullanmamış olma, şizofreni ya da şizofreniform bozukluk tanısı konmuş olma ve çalışmaya katılmayı kabul etmedir. Bağışıklık sistemine ait bozukluklar diğer psikiyatrik hastalıklarda da gösterilmiş olduğundan (Sperner-Unterweger 2005), şizofreni dışında herhangi bir birinci ya da ikinci eksen ek tanısı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bağışıklık sistemine ilişkin ölçümleri etkileyebileceği için, herhangi bir dahili, cerrahi, nörolojik hastalığın bulunması, alkol-madde bağımlılığı ya da kötüye kullanımı olması, son 6 ay içinde bağışıklık sistemini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanımının olması, özgeçmişte sık enfeksiyon geçirme ve allerji öyküsü olması gibi bağışıklık sistemi bozukluğuna işaret edebilecek anamnez bulguları olması dışlama ölçütleri olarak belirlenmiştir. Dahil olma ölçütlerini karşılayan, ardısıra hastalar çalışmaya davet edilmiş, kabul eden hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya davet edilen 25 hastadan 21'i katılmayı kabul etmiştir. Bu hastalardan ise 14'ü dışlama ölçütlerini karşılamadıkları için çalışmaya alınmışlardır. Çalışma giderleri araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

Araçlar

Hasta ve kontrol gruplarındaki deneklerin sosyodemografik verileri Sosyodemografik Bilgi Formu, genel tıbbi durumları ve allerji profillerine ait verileri Sistem Sorgusu Formu ile toplanmıştır. Bu formlar araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır.

Hastaların klinik belirtilerinin şiddeti, ülkemizde geçerliği ve güvenilirliği gösterilmiş olan Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) (Andreasen ve Olsen 1982, Erkoç ve ark. 1991a) ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS) (Andreasen ve Olsen 1982, Erkoç ve ark. 1991b) kullanılarak belirlenmiştir.

Toplam T-lenfosit oranı, lenfosit alt tip oranları ve T4/T8 lenfosit oranlarının saptanması için FAC SORT, Becton DICKSON akım sitometri cihazı kullanılmıştır.

İşlem

Çalışmaya davet edilen hastalardan katılmayı kabul edenler, iki psikiyatri uzmanı tarafından (SÇB, HDÖ) ayrı ayrı değerlendirilmiş ve tanısı üzerinde anlaşma sağlanan ve alınma ve dışlama ölçütlerine uygun olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan bu hastalara ve birinci derece yakınlarına birinci yazar (SÇB)

tarafından araştırma hakkında bilgi verilmiş ve hastaların kendileri ve birinci derece yakınlarından yazılı bilgilendirilmiş olur alınmıştır. Bunun ardından, fizik ve nörolojik muayene yapılmış, sosyodemografik bilgi ve sistem sorgusu formları uygulanmış, SANS ve SAPS ile belirtili şiddeti değerlendirmeleri yapılmış ve EDTA'lı tüplere kan alınmıştır. Daha sonra hastalardan alınan kan örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı Laboratuvarı Akım Sitometrisi Bölümü'ne 30 dakika içinde ulaştırılmıştır. Kontrol grubuna da araştırma hakkında bilgi verilip yazılı bilgilendirilmiş olur alınmasının ardından SANS, SAPS ölçekleri dışında, yukarıda sayılan tüm işlemler aynı sırayla uygulanmıştır. Bu işlemlerin sonunda hastalara poliklinik hekimleri tarafından öngörülen antipsikotik tedavi başlanmıştır. Hastalar tedavinin üçüncü haftasının sonunda yeniden değerlendirme yapılmak üzere davet edilmişlerdir. Tedaviye başladıktan 3 hafta sonra yeniden değerlendirilmeyi kabul eden 10 hasta olmuş, kalan 4 hastadan 1'i randevuya gelmemiş, diğer 3'ü ise yeniden kan vermeyi kabul etmemişlerdir. Yeniden değerlendirmeye alınan 10 hastadan dördüne olanzapin 5-10 mg/gün, iki hastaya ketiyapin 600-800 mg/gün, iki hastaya nörofen 4mg/gün, bir hastaya risperidon 4 mg/gün ve bir hastaya trifluoperazin 10mg/gün tedavisi başlandığı gözlenmiştir. Yeniden değerlendirilen 10 hastaya belirtili şiddetindeki değişiklikleri saptamak için verilen tedaviye kör olan birinci yazar (SÇB) tarafından ikinci kez SAPS ve SANS ölçekleri uygulanmış ve ikinci kan örnekleri alınarak aynı laboratuvar süreci gerçekleştirilmiştir.

Akım sitometrik inceleme

1. Aşama; T-Lenfositlerin işaretlenmesi. Bu işlem için T lenfosit ve alt tiplerinin CD3, CD4, CD8 yüzey floresanlı molekül antikorları kullanılmıştır. Bu antikor panellerine göre tüpler hazırlanıp tüplere 10µl. monoklonal antikor ve 100µl. kan örneği dağıtıldıktan sonra oda ısısında 20 dakika inkübe edilmiş ve ortalama 2 ml. litik solüsyon eklenerek eritrositler ortamdaki uzaklaştırılmıştır. Daha sonra hücreler PBS ile yıkanarak resuspende edilip fikse edilmiştir.

2. Aşama; Okuma işlemi. Uygun antikorlarla işaretlenen tüplerin sayımına geçmeden önce akım sitometri cihazının (FAC SORT, Becton DICKSON) günlük ayarlamaları yapılarak kontrol edilmiş ve okumaya hazır hale getirilmiştir. Okuma işlemi 450 mm'lik argon lazer kaynağına sahip FAC SORT'la yapılmıştır. Cihazdaki simul set programı kullanılarak, side scatter (SSC) ve forward scatter diyagramlarıyla ve optik sistemle lenfositler taşıdıkları floresan miktarı ve büyüklüğüne göre ayrıştırıl-

TABLO 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının T Lenfosit ve Alt-Tip Oranları ve T4/T8 Lenfosit Oranı Bakımından Karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi).

	Hasta (s=14) X ± ss	Kontrol (s=14) X±ss	U	P
T-Lenfosit (%)	70.3±5.6	72.8±6.2	73	0.26
T4 Lenfosit (%)	43±7.2	41.8±6.8	89.5	0.70
T8 Lenfosit (%)	26.7±5.9	30.9±6.8	57.5	0.06
Oran (T4/T8)	1.6±0.4	1.4±0.3	65	0.13

ss=Standart sapma, X=ortalama.

miş, miktarları belirlenmiştir. Kullanılan monoklonal antikorlara uygun olarak seçilmiş izotopik kontrollerin bulunduğu tüp de değerlendirmeye alınmıştır. Bu şekilde özgün olmayan olası monoklonal antikor bağlanması saptanmıştır. Okuma işleminde izotopik kontrol tüpüne göre sınırları saptanmış olan pozitif hücre yüzdesi ölçüt olarak kullanılmıştır. Daha sonra çıktılar elde edilmiş ve veriler kaydedilmiştir.

Analiz

Elde edilen sosyodemografik, klinik ve laboratuvar verileri elektronik ortamda SPSS 11.0 paket programı ile istatistiksel analize tabi tutulmuştur. Gruplar arasında toplam T-lenfosit, lenfosit alt tip oranları ve T4/T8 lenfosit oranlarının karşılaştırılması için Mann-Whitney u testi, tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arasında aynı değişkenlerin karşılaştırılması için Wilcoxon işaret testi ve klinik belirtilerdeki düzelme ile lenfosit oranlarındaki değişimin ilişkisinin saptanması için spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Hiç antipsikotik maruziyeti olmayan hastalar kontrol grubu ile Mann-Whitney u testi kullanılarak ayrıca karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları 27.7±10.7

dir ve 15-49 arasında değişmektedir. Ortalama hastalık süresi 27 aydır (şizofreniform bozukluk tanısı alan hastalar için 2-6 ay, şizofreni hastaları için 1-20 yıl arası değişmektedir). 14 vakanın 8'i kadındır (%57.14). Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubuyla aynıdır. Hastaların %78.3'ü (s=11) o güne dek hiç antipsikotik ilaç kullanmamıştır. Üç hasta ise daha önceden antipsikotik ilaç kullanmış olmalarına karşın (toplam antipsikotik maruziyet süreleri; 2 ay, 4 yıl ve 20 yıl), hastalardan biri 12 aydır, diğer ikisi ise 6 şar aydır antipsikotik ilaç kullanmamaktadır.

Hasta ve kontrol grupları toplam T-lenfosit oranı, T-lenfosit alt-tip oranları ve T4/T8 lenfosit oranı bakımından karşılaştırıldığında, toplam T-lenfosit oranı, T4 ve T8 lenfosit oranları ve T4/T8 lenfosit oranı bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1). Hasta grubunda 4 (%28) ve kontrol grubunda bir denegin lenfosit değeri normal değerlerin alt sınırındaydı (toplam beyaz hücre oranının %15-20'si).

Antipsikotik kullanımına ara vermiş 3 hastadan ikisinin yaşam boyu antipsikotik maruziyet süreleri uzun (4 yıl, 20 yıl) olduğu için ve antipsikotiklerin uzun dönem kullanımda bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri daha önce gösterilmiş olduğundan (Muller ve ark. 1991, Maes ve ark. 2000), daha önce hiç antipsikotik kullanmayan

TABLO 2. Hiç Antipsikotik Kullanmamış Olan Hastalar ve Kontrol Grubunun T Lenfosit ve Alt Tip Oranları ve T4/T8 Lenfosit Oranı Bakımından Karşılaştırılması (Mann-Whitney U Testi).

	Hasta (s=11) X ± SS	Kontrol (s=14) X±SS	U	P
T-Lenfosit (%)	69.4±5.9	72.8±6.2	50	0.14
T4 Lenfosit (%)	41.7±7.1	41.8±6.8	74	0.89
T8 Lenfosit (%)	25.8±5.1	30.9±6.8	36	0.02*
Oran (T4/T8)	1.6±0.4	1.4±0.3	48	0.12

SS=Standart sapma, X=ortalama, *=istatistiksel olarak anlamlı.

TABLO 3. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrasında Klinik Özellikler ve T Lenfosit ve Alt-Tip Oranları ve T4/T8 Lenfosit Oranı Bakımından Karşılaştırılması (Wilcoxon İşaret Testi).

	Tedavi öncesi (s=10) X ± SS	Tedavi sonrası (s=10) X±SS	Z	P
T-Lenfosit (%)	70.6 ±6.4	75.9±3.5	-2.14	0.03*
T4 Lenfosit (%)	42.7±8.5	43.8±7.4	-0.11	0.90
T8 Lenfosit (%)	26.5±5.6	30.7±6.1	-1.96	0.05*
Oran (T4/T8)	1.6±0.5	1.5±0.5	-1.27	0.20
SAPS	39±18.3	24.1±15.6	-2.80	0.005*
SANS	61.8±16.5	53.6±18.8	-2.44	0.01*

SAPS= Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, SANS=Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, *=İstatistiksel olarak anlamlı.

hastalar (s=11) kontrol grubuyla ayrıca karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda, toplam T-lenfosit oranı, T4 lenfosit oranı ve T4/T8 lenfosit oranı bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı, buna karşılık T8 lenfosit oranının hiç antipsikotik ilaç kullanmamış hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (p=0.02) (Tablo 2).

Hastalık süresi 2 yıldan kısa olan grupta (s=7) T8 lenfosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.02, u=19.5); hastalık süresi 2 yıldan uzun olan hasta grubuyla (s=7) kontrol grubu arasında ise hiçbir değişken için anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tedavi öncesi ve sonrasına ait immünolojik ve klinik değişkenler karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında SAPS ve SANS ölçek puanlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma (sırasıyla p=0.005, z=-2.80; p=0.01, z=-2.44), toplam T-lenfosit ve T8 lenfosit oranlarında artış olduğu saptandı (sırasıyla p=0.03, z=-2.14; p=0.05, z=-1.96) (Tablo 3).

Tedavi sonrasında SAPS ve SANS toplam ölçek puanlarındaki değişimle toplam T-lenfosit sayısı, alt-tip sayıları ve T4/T8 lenfosit oranlarındaki değişim arasında bir ilişki olup olmadığı korelasyon analizi ile test edildi (Tablo 4). SAPS puanlarındaki değişim ile toplam T-lenfosit sayılarındaki değişim arasında ters (r=-0.63, p=0.05) ve SANS puanlarındaki değişim ile T4 lenfosit alt tipi sayılarındaki değişim arasında pozitif (r=0.74, p=0.01) bir ilişki olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışma antipsikotik kullanmayan şizofreni hastalarının hücresel bağışıklık sisteminin durumuna ait bazı göstergelerin yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş

sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı ve bu göstergelerin hastalık süresi ve tedavi yanıtı ile ilişkisinin araştırıldığı, deneysel, kontrollü bir klinik çalışmadır.

Çalışmada antipsikotik tedavi altında olmayan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında toplam T-lenfosit ve alt-tip oranları bakımından bir farklılık saptanmaması toplam T-lenfosit oranlarında artma (Henneberg ve ark. 1980, Cazullo ve ark. 1998) ya da azalma bildiren çalışmalarla (Loseva ve Khondkarian 1978, Vartarian ve ark. 1978, Zarrabi ve Zucker 1979, Nyland ve Ness. 1980 ve Koliasinka ve Burbaeva 1979) uyumsuzdur. Daha önceki çalışmalarda saptanan T-lenfosit değişiklikleri antipsikotik kullanımına bağlı olabilir.

Antipsikotik tedavisine ara vermiş hastalarla yapılan çalışmalarda ise tutarsız sonuçlar elde edilmiştir. Lenfosit oranlarında değişiklik olmadığı (Schleifer ve Keller 1985, Oral ve Ceylan 1991, Achirion ve ark. 1994), toplam T-lenfosit (Coffey ve ark. 1983) ve T8 lenfosit oranlarında (Villemeine ve ark. 1999) anlamlı azalma olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda antipsikotik ilaç almadan geçen süre sadece Coffey'in çalışmasında en az 6 ay olarak belirlenmiş diğer çalışmalarda ise bu süre 2 hafta ile 3 ay arasında değişmektedir. Bu çalışmada hiç antipsikotik kullanmayan hastalar tek başına kontrol grubuyla karşılaştırıldığında T8-lenfosit oranında kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptanmasına karşın, antipsikotik tedavisine en az 6 ay ara vermiş hastalar bu gruba eklendiğinde bu farklılığın ortadan kaybolması antipsikotik ilaçların hücresel bağışıklık sistemi üzerinde uzun süreli etkileri olabileceği şeklinde yorumlanabileceği gibi, örneklem sayısının düşüklüğüne de bağlı olabilir.

Hiç antipsikotik ilaç kullanmamış olan hastalarda toplam T-lenfosit ve alt-tip oranları hakkında yapılmış

TABLO 4. Tedavi Sonrası SAPS ve SANS Ölçek Puanlarındaki Değişimle T Lenfosit ve Alt-tip Oranları ve T4/T8 Lenfosit Oranlarındaki Değişim Arasındaki İlişki (Spearman Korelasyon Analizi).

	T Lenfosit sayısındaki değişim	T4 Lenfosit sayısındaki değişim	T8 Lenfosit sayısındaki değişim	T4/T8 Lenfosit oranındaki değişim
SAPS puanlarındaki değişim	r=-0.63 p=0.05*	r=0.024 p=0.95	r=-0.16 p=0.65	r=0.30 p=0.39
SANS puanlarındaki değişim	r=-0.51 p=0.13	r=0.74 p=0.01*	r=0.48 p=0.16	r=-0.05 p=0.88

SAPS: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, SANS= Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği, r= Spearman korelasyon katsayısı,

*: İstatistiksel olarak anlamlı.

iki çalışma mevcuttur. Unterwerger ve arkadaşları (1999) şizofreni hastalarında T4 lenfosit oranında artış olduğunu saptamış, diğer değerlerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulmamıştır. Theodoropoulou ve arkadaşları (2001) ise, gruplar arasında hiçbir değişken için anlamlı bir farklılık bulamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları da eklendiğinde görülebileceği üzere, antipsikotik etkisi dışlansa da sonuçlar arasında çelişkiler devam etmektedir. Bu çelişkilerden sorumlu olması muhtemel diğer bir değişken hastalık süresi olabilir. Nitekim Rothermundt ve arkadaşları (2001) şizofrenide bağışıklık sistemine ait parametrelerin ilk psikotik atak ya da hastalık süresi kısa olan gruplarda çalışılmasını önermişlerdir. Bu çalışmada toplam T-lenfosit ve alt-tip oranlarının hastalık süresi ile ilişkisi de incelenmiştir. Örneklemimizde hastalık süresi 2 yıldan kısa olan grubun hepsi ilk atak şizofreni hastalarından oluşmaktaydı. Bu grupta yalnızca T8 lenfosit oranının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu, hastalık süresi 2 yıldan uzun olan hasta grubuyla kontrol grubu arasında ise hiçbir değişken için anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlemlendi. İlk atak şizofrenide T8 lenfosit oranının düşük olması hastalığa ait bağışıklık sistemini ilgilendiren intrensek bir etkiye bağlı olabilir.

Tedavi öncesi ve sonrası toplam T-lenfosit ve alt tip oranları karşılaştırıldığında tedavinin üçüncü haftasında toplam T-lenfosit oranında artış olduğu saptandı. Bu değişiklik antipsikotik tedaviye bağlı olabilir. Nitekim daha önceki çalışmalarda antipsikotik ilaçların bağışıklık sistemi üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir (Maes ve ark. 2000, Dettling ve ark. 2001). Ayrıca şizofrenide immün-modülatör uygulanmasının lenfositlerde saptanan anormallikleri düzeltmediği, ancak haloperidolün düzeltici etkisinin olduğu bildirilmiştir (Oral ve Ceylan 1991). Tedavi sonrası saptadığımız bu değişiklik şizofreniye ait durumsal bir bağışıklık sistemi anomalisini de işaret ediyor olabilir. Nitekim şizofrenide periferik lenfositler üzerindeki D2 reseptörlerinin antipsikotik

tedaviden bağımsız bir şekilde artmış oranlarda sentezlendiği gösterilmiştir (Zvara ve ark. 2005).

T-lenfosit ve alt-tip oranlarının şizofrenide tedaviye verilen cevap için bir laboratuvar işaretleyicisi olabileceği öne sürülmüştür (Muller ve ark. 1993). Zhang ve arkadaşları (2006) tedavi sonrası şizofrenide klinik iyileşmenin T4-lenfosit oranlarında artışla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda negatif belirtilerdeki düzelmeye T4-lenfosit oranındaki artış arasında saptanan ilişki bu bulgularla uyumludur. Muller ve arkadaşları (2000) şizofrenide bağışıklık sistemine ait farklılıklarla karakterize klinik alt grupların var olabileceğini öne sürmektedirler. Bu çalışmada SAPS puanlarındaki değişim ile toplam T-lenfosit oranı değişimi ve SANS puanlarındaki değişimle T4-lenfosit oranındaki değişim arasında saptanan korelasyonlar, gelecekte bu parametrelerin tedavi cevabını yordama ya da izlemede kullanılabileceğini ve bu konuda yeni ve daha özgül değişkenleri ele alacak çalışmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın antipsikotik tedavisi altında olmayan hastalar üzerinde yürütülmüş olması, bu ilaçlara özgü bağışıklık sistemi değişikliklerinin (Zarrabi ve Zucker 1979) dışlanması bakımından çalışmanın bir üstünlüğü, aynı zamanda örneklem sayısının nispeten düşük kalmasının nedenidir. Çalışmada gruplar arasında yaş ve cinsiyetin kontrol edilmesi ve allerjik hastalıklar, ilaç kullanımı gibi faktörlerin dışlanması bu faktörlere ait bağışıklık sistemi değişikliklerini dışlamış ve sonuçların yorumlanmasını kolaylaştırmıştır. Çalışmada toplam T-lenfosit sayıları ve alt-tip sayılarının teknik olarak en duyarlı yöntemlerden olan (Rudolf ve ark. 2004, Schiavon ve ark. 1996) akım sitometrik inceleme ile ölçülmüş olması çalışmanın bir diğer üstünlüğüdür.

Bu çalışmanın en önemli sınırlılığı örneklem sayısının düşüklüğüdür ve hücrel bağışıklığa ilişkin parametrelerde hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmamasının nedeni bu olabilir. Bir başka önemli

kısıtlılık ise, tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeye alınan hastaların farklı ilaçlar kullanmaları, bu ilaçların dozlarının da standardize edilememiş olmasıdır. Öte yandan, bağışıklık sistemi değişiklikleri toplam T-lenfosit ve alt-tip oranları ile sınırlı tutulamaz ve yalnızca bu bulgularla şizofrenide bağışıklık sistemine ait bir anomali olup olmadığı konusunda bir sonuca varmak doğru değildir. Bundan sonraki çalışmalarda bu çalışmada olduğu gibi dışlama ölçütleri belirlenirken eşik yüksek tutulmalı fakat örneğin, çok merkezli bir çalışma planlanarak, alınan

hasta sayılarının düşük kalması önlenmelidir. Tercihen hiç antipsikotikçe maruz kalmamış ve hastalık öyküsü daha kısa olan vakalardan oluşturulmuş örneklemelerde, kullanılan ilaçlar standardize edilerek ve bağışıklık sisteminin genel durumu hakkında veri elde edilmek isteniyorsa bu sistemle ilgili başka parametrelerin de yöntemde dahil edilerek (örn: T-Helper-1 ve 2 hücreleri aktivasyonu, lenfosit 5HT-2A ve D2, D3 reseptör yoğunluğu, lenfosit serotonin taşıyıcısı düzeyleri) çalışılması çelişkili sonuçların netleşmesine katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

- Achiron A, Noy S, Pras E ve ark. (1994) T-cell subsets in acute psychotic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 1;35(1):27-31.
- Akiyama K (1999) Serum levels of soluble IL-2 receptor alpha, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res*, 37(1):97-106.
- Andreasen NC, Olsen S (1982) Negative v. positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*, 39:789-794.
- Bilici M, Tekelioğlu Y, Efendioğlu S ve ark. (2003) The influence of olanzapine on immune cells in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27:483-5.
- Bruce LC, Peebles AMS (1903) Clinical and experimental observations on catatonia. *J Ment Sci*, 49:614-628.
- Cazzullo CL, Saresella M, Roda K ve ark. (1998) Increased levels of CD8+ and CD4+ 45RA+ lymphocytes in schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 31(1):49-55.
- Coffey CE, Sullivan JL, Rice JR ve ark. (1983) T-Lymphocytes in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 18:113-119.
- Dameschek W (1930) The white blood cells in dementia praecox and dementia paralytica. *Arch Neurol Psychiatry*, 24:855.
- De Lisi EL, Goodman S (1982) An analysis of lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 17:1003-1008.
- Detting M, Schaub R, Mueller B ve ark. (2001) Further evidence of HLA-Encoded susceptibility to clozapine induced agranulocytosis. *Pharmacogenetics*, 11:135-141.
- Erkoç ŞA, Arkonaç O, Ataklı C ve ark. (1991) Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*, 4:16-19.
- Erkoç ŞB, Arkonaç O, Ataklı C ve ark. (1991) Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam*, 4:20-24.
- Gladkevich A, Kauffman HF, Korf J ve ark. (2004) Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(3):559-76.
- Henneberg A, Riedl B, Dumke HO ve ark. (1980) T Lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 239:283-284.
- Koliaskina GI, Burbaeva GSH (1979) Modern approaches to the study of immunity in schizophrenia. *Vestn Akad Med Nauk SSSR*, 7:76-84.
- Kouttab NM, Prada M, Cazzola P ve ark. (1989) Thymomodulin: biological properties and clinical applications. *Med Oncol Tumor Pharmacother*, 6(1):5-9.
- Loseva TM, Khondkarian OA (1978) Thymus-dependent lymphocytes in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Zh Nevropatol Psikiatr Im S S Korsakova*, 78(2):182-7.
- Maes M, Bocchia Chiavetto L, Bignotti S ve ark. (2000) Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol*, 10:119-124.
- Mazzarello V, Cecchini A, Fenu G ve ark. (2004) Lymphocytes in schizophrenic patients under therapy: serological, morphological and cell subset findings. *Ital J Anat Embryol*, 109(3):177-88.
- McAllister CG, Rapaport MH, Pickar D, Paul SM (1989) Effects of short-term administration of antipsychotic drugs on lymphocyte subsets in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 46(10):956-7.
- Muller N, Ackenheil M, Hofschuster ve ark. (1991) Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiat Research*, 37:147-160.
- Muller N, Hofschuster E, Ackenheil ve ark. (1993) T Cells and psychopathology in schizophrenia: relationship to the outcome of neuroleptic therapy. *Acta Psychiatr Scand*, 87:66-71.
- Muller N, Michael R, Rudolf G ve ark. (2000) The immun system and schizophrenia an integrative view. *Ann N Y Acad Sci*, 917:456-467.
- Nyland H, Ness A (1980) Lymphocyte subpopulations in peripheral blood from schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 61: 313-318.
- Oral T, Ceylan E (1991) Şizofren hastalarda haloperidolün bağışıklık sistemine etkisi. *Psikiyatri*, 27-30.
- Pırlıdar Ş, Veznedaroğlu B, Terzioğlu E ve ark. (2001) Şizofrenide yıkım olan ve olmayan hastaların immunolojik özellikler bakımından karşılaştırılması *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2:197-203.
- Rothermundt M, Arolt V, Bayer TA ve ark. (2001) Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. *Brain Behav Immun*, 15(4):319-39.
- Rudolf S, Schlenke P, Broocks A ve ark. (2004) Search for atypical lymphocytes in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 5(1):33-7.
- Schiavon V, Roth P, Bolton WE ve ark. (1996) Lymphocytes subsets in normal individuals: analysis by four color immunofluorescence and flow cytometry on whole blood. *Tissue Antigens*, 48(4 Pt 1):312-8.
- Schleifer S, Keller SE (1985) Depression and immunity. *Arch Gen Psychiatry*, 42:129-133.
- Sperner-Unterweger B (2005) Immunological aetiology of major psychiatric disorders: evidence and therapeutic implications. *Drugs*, 65(11):1493-520.
- Theodoropoulou S, Spanakos G, Baxevas CN ve ark. (2001) Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophrenia Res*, 47:13-25.
- Unterweger BS, Whitworth A, Kemler G ve ark. (1999) T-Cell subsets in schizophrenia: a comparison between drug naive first episode patients and chronic schizophrenic patients. *Schizophrenia Res*, 38:61-70.
- Vartanian ME, Kolyaskina GI, Lozovsky DV ve ark. (1978) Aspects of humoral and cellular immunity in schizophrenia. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 14(5):339-64.

Villemain F, Chatenoud I, Galinowsky A ve ark. (1999) Aberrant T-Cell mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient Interleukin-2 production. *Am J Psychiatry*, 146:609-616.

Whatley SA, Curti D, Das Gupta ve ark. (1998) Superoxide, neuroleptics and the ubiquinone and cytochrome b5 reductases in brain and lymphocytes from normals and schizophrenic patients. *Mol Psychiatry*, 3(3):227-37.

Zarrabi MH, Zucker S (1979) Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine treated patients. *Ann Intern Med*, 91:194-199.

Zhang XY, Zhou DF, Cao LY ve ark. (2006) The effects of Ginkgo biloba extract added to haloperidol on peripheral T cell subsets in drug-free schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*, 188(1):12-7.

Zvara A, Szekeres G, Janka Z ve ark. (2005) Over-expression of dopamine D2 receptor and inwardly rectifying potassium channel genes in drug-naive schizophrenic peripheral blood lymphocytes as potential diagnostic markers. *Dis Markers*, 21(2):61-9.