

Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarında IL-4, TGF- β , NF- κ B ve MPO Düzeyleri



Şükrü KARTALCI¹, Lale GÖNENİR ERBAY², Esra PORGALI ZAYMAN³,
Önder OTLU⁴, Aysun BAY KARABULUT⁵, Gülşen KARTALCI⁶

ÖZET

Amaç: Şizofreni etiyojisinde genetik, enfeksiyon ve enfeksiyona immün yanıt gibi çevresel faktörlerin rol oynadığı kronik psikotik bir bozukluktur. Bu çalışmanın amacı nükleer faktör- κ B (NF- κ B) aktivasyonu, myeloperoksidaz (MPO), antiinflamatuvar sitokin interlökin-4 (IL-4) ve regülatuar sitokin transforming growth faktör- β (TGF- β) gibi bazı immün faktörleri şizofreni hastalarında ve yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrol grubunda karşılaştırmaktır.

Yöntem: Tedaviye dirençli 20 şizofreni hastalığı olan kişi ve yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 20 sağlıklı kontrolde interlökin-4 (IL-4), transforming growth faktör- β (TGF- β), myeloperoksidaz (MPO) ve nükleer faktör- κ B aktivasyonunun (NF- κ B) plazma düzeyleri analiz edildi. Hastalık şiddeti Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği kullanılarak değerlendirildi (BPRS).

Bulgular: Bu çalışmada antipsikotik tedaviye dirençli şizofreni hastalarında serum TGF- β düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük, NF- κ B düzeyleri ise anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Serum IL-4 ve MPO düzeylerinde ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada dirençli şizofreni hastalarında, psikotik belirtilerin alevli olduğu dönemde TGF- β seviyesinin düşük saptanması, Th1/Th2 dengesini sağlamakta yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu durumun şizofrenide dirençten sorumlu olup olmadığının araştırılması için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Önceki çalışmalarda ilk atak tedavisiz şizofreni hastalarında gösterilen NF- κ B deki yükselmenin, bu çalışmada tedaviye dirençli şizofreni hastalarında da gösterilmiş olması NF- κ B'nin hastalığın fizyopatolojisine baştan beri dahil olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, IL-4, TGF-beta, NF-kappaB, myeloperoksidaz

SUMMARY

IL-4, TGF- β , NF- κ B and MPO levels in Patients with Treatment Resistant Schizophrenia

Objective: Schizophrenia is a chronic psychotic disorder in which genetics and environmental factors such as infection and the corresponding immune response play a role in the etiopathogenesis. The aim of this study was to compare some immune factors such as nuclear factor- κ B (NF- κ B) activation, myeloperoxidase (MPO), the anti-inflammatory cytokine interleukin-4 (IL-4), and regulatory cytokine transforming growth factor- β (TGF- β) in schizophrenia patients and an age- and gender-matched control group.

Method: Plasma levels of IL-4, TGF- β , MPO, and NF- κ B activation in 20 subjects with treatment-resistant schizophrenia and 20 age- and gender-matched healthy controls were analyzed. Disease severity was evaluated using the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Results: Plasma TGF- β levels were found to be significantly lower and NF- κ B to be significantly higher in antipsychotic treatment-resistant schizophrenia patients than in controls in this study. No significant differences were found between the patient and control groups for serum IL-4 and MPO levels.

Conclusion: The low TGF- β level in treatment-resistant schizophrenia patients in the symptom exacerbation period indicates that there is inadequate Th1/Th2 balance. Large-scale studies are required to investigate whether this is responsible for resistance in schizophrenia. The fact that the increase in NF- κ B that we found in treatment-resistant schizophrenia patients in this study has also been reported in the first attack in untreated schizophrenia patients in previous studies indicates that NF- κ B plays a role in the disorder's physiopathology from the beginning.

Keywords: Schizophrenia, IL-4, TGF-beta, NF-kappa B, myeloperoxidase

Geliş Tarihi: 07.05.2015 - **Kabul Tarihi:** 26.10.2015

¹Doç., ²Yrd. Doç., ³Uzm., ⁴Araş. Gör., Psikiyatri AD., İnönü Üniv. TOTM. ⁵Araş. Gör., ⁶Prof., Biyokimya AD., İnönü Üniv. TOTM., Malatya.

Dr. Şükrü Kartalci, e-posta: kartalci@hotmail.com

doi: 10.5080/u13642

GİRİŞ

Şizofreni dünya nüfusunun %1'ini etkileyen kronik psikiyatrik bir hastalıktır (Tandon ve ark. 2008). Etiyolojisinde birçok faktörün rol oynadığı bilinse de genetik yatkınlık çevresel stres arasındaki etkileşim önemlidir (Harrison ve Weinberger 2005, McDonald ve Murray 2000). Çevresel stres etkenlerinin başında inflammatuar süreçlerin yer aldığı vurgulanmıştır (Fan ve ark. 2007, Potvin ve ark. 2008, Drexhage ve ark. 2010). Sayısız çalışma, toksoplazma gondii, borna hastalığı virüsü, influenza ve rubella gibi maternal enfeksiyonların şizofreni görülme sıklığını arttırdığını göstermiştir (Brown ve Patterson 2011). Erişkin şizofreni hastalarında yapılan çalışmalar sitokin ve sitokin reseptörleri gibi inflammatuar faktörlerin düzeylerinde değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Artmış bağışıklık yanıtının ve inflammatuar parametrelerin psikopatoloji şiddeti ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Fan ve ark. 2007, Hope ve ark. 2013, Potvin ve ark. 2008).

İnflammatuar sitokinler, enfeksiyona immün yanıtın başlatılması ve korunmasında rol oynayan çözünebilir polipeptid yapıda sinyal proteinleridir (Rothwell 1999). Merkezi sinir sistemi hücrelerinde başlıca mikroglial hücreler ve aktive makrofajlarda ifade edilirler (Vitkovic ve ark. 2000, Potvin ve ark. 2008). Sitokinler, tip-1 (Th1), proinflammatuar (interlökin (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α), interferon (IFN)- γ); tip-2 (Th2), anti-inflammatuar (IL-4, IL-10, IL-17) ve regülatör sitokinler (TGF- β , IL-27 ve IL-6) olarak sınıflandırılabilir (Abbas ve ark. 2007). Şizofrenide nitrozatif ve oksidatif stres yollarındaki aktivasyon ve Th1 cevabın hiperaktivasyonuna bağlı pro-inflammatuar sitokinlerin artan seviyeleri gösterilmiştir (Ng ve ark. 2008, Wang ve ark. 2009, Anderson ve ark. 2013). Beyinde oksidatif hasar ve azalan antioksidan seviyeleri gibi antioksidatif stresi işaret eden patolojik değişiklikler, hastalığın farmakolojik tedavisine kısmen katkıda bulunabilir (Looney ve Childs 1934, Dean ve ark. 2009, Wang ve ark. 2009). Schwarz ve arkadaşları (2001) yaptıkları bir çalışmada şizofreni hastalarında Th1 hücresel cevaptan, Th2 humoral cevaba doğru bir kayma olduğunu belirleyerek Th2 hipotezini önerdi. Bu hipoteze dayanarak şizofreni ve anormal sitokin seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen iki metaanaliz yapılmıştır (Potvin ve ark. 2008).

İnflamasyonun diğer belirteçleri, immün yanıtın erken aşamalarında görev yapan Nükleer Faktör-kappa B (NF-kB) ve miyeloperoksidaz (MPO) dır. NF-kB, stres, sitokinler ve serbest radikaller gibi uyanlara karşı hücresel yanıtta yer almaktadır. Ayrıca enfeksiyona karşı bağışıklık yanıtını düzenlemede de temel bir role sahiptir. Ek olarak sinaptik plastisite ve hafıza süreçlerine dâhil olduğu anlaşılmıştır (Albensi ve Mattson 2000). MPO ise genellikle inflamasyon bölgelerinde uyarılmış polimorfonükleer lökositlerden salınır ve reaktif oksijen ve nitrojeni kullanarak, doku harabiyetinin ortaya çıkışında katılır (Abu-Soud ve Hazen 2000).

Sayısız tartışma proinflammatuar sitokinlerin şizofrenide değişim potansiyeli çerçevesinde yapılırken antiinflammatuar sinyal rolü bu bağlamda daha az dikkat çekmiştir ve bu durum antiinflammatuar ve proinflammatuar sistemin iç içe girmiş doğası açısından şaşırtıcıdır (Gallin ve ark. 1999). Bu nedenle biz bu çalışmada tedaviye dirençli şizofreni hastalarında proinflammatuar sitokinlere göre daha az çalışılmış ve sonuçları çelişkili olan IL-4 ve TGF- β gibi antiinflammatuar sitokinleri ve NF-kB ve MPO gibi immün yanıtın erken aşamalarında olaya katılan diğer inflamasyon belirteçlerinin düzeyini araştırmayı amaçladık. Çünkü inflammatuar yanıtta değişikliklerin tedaviye dirençli şizofreni hastalarında daha belirgin olduğu bilinmektedir (Lin ve ark. 1998, Maes ve ark. 2000). Aynı zamanda, sitokin ağlarına antipsikotik ilaçların etkisinin önemli bir karıştırıcı faktör olduğu bilinmektedir (Altamura ve ark. 1999). Bu çalışmanın da tedavi alan ve dirençli şizofreni hastalarında yapılması, bu hastalarda farklı bir inflammatuar sürecin işleyip işlemediğini ortaya koyması açısından önemli olacaktır.

YÖNTEM

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı 4. versiyonuna (DSM IV) göre şizofreni tanısı alan 20 hasta ve yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Tüm hastalar antipsikotik tedaviye dirençli ve yatarak tedavi görmekteydi. Tedaviye direnç tanımı "farklı iki gruptan iki antipsikotik ilacın yeterli süre (her ilaç için altışar hafta olmak üzere) ve dozda kullanılmasına karşın, yeterli yanıt alınamaması" olarak kabul edildi (Kane ve ark. 1988, Meltzer ve ark. 1989). Yaklaşık 12 haftadır hastaların sekizi klozapin (300mg/gün) + haloperidol (10 mg/gün), on ikisi klozapin (300 mg/gün) + risperidon (6 mg/gün) almaktaydı ve 12 haftalık tedaviye rağmen BPRS skorlarının ortalaması 67 idi. Brenner ve Merlo'nun önerdiği modele göre 60 ve üstü BPRS skoru orta düzeyde direnç, 67 ve üstü BPRS skoru ağır düzeyde direnç kabul edildiğinde (Brenner ve Merlo 1995), tablo 2'de gösterildiği üzere 8 hastanın BPRS skoru 67 ve üstü (ağır direnç), 9 hastanın BPRS skoru 60-67 arası (orta direnç) ve 3 hastanın BPRS skoru 55-60 arasında (hafif direnç) idi. Hasta ve kontrol grubundan ayrıntılı tıbbi öykü alındı, fizik muayene ve laboratuvar testleri uygulandı. Çalışmaya fiziksel olarak sağlıklı ve bağışıklık sistemini etkileyecek tıbbi hastalığı olmayanlar dâhil edildi. Ciddi organik bozukluklar, epilepsi, bilinç kaybına yol açan kafa travması öyküsü, alkol ve diğer madde bağımlılıkları (sigara hariç) ve son altı aylık dönemde vitamin takviyesi kullanımı gibi sonuçları etkileyebilecek durumlar dışlama kriterleri olarak belirlendi. Hastalık şiddeti Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği kullanılarak değerlendirildi (BPRS) (Overall ve Gorham 1962). Kontrol grubu bir psikiyatri uzmanı tarafından DSM IV'e göre yapılandırılmış klinik görüşme formu (SCID) ile değerlendirilerek herhangi

bir eksen 1 tanısı veya birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalığı olmayan katılımcılardan seçildi. Çalışmaya dâhil edilenlerin hiçbirinde kafa travması öyküsü, majör medikal veya endokrin bozukluk, nörolojik hastalık öyküsü veya yaşam boyu alkol ve/veya madde bağımlılığı yoktu. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü ve Yerel Etik Kurul tarafından onaylandı. Tüm katılımcılar çalışma protokolü hakkında önceden bilgilendirildi ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

Biyokimyasal analiz

Venöz kan örnekleri hasta ve kontrol grubundan 12 saatlik açlık ve tütün perhizini takiben, sabah 07:00-10:00 saatleri arası toplanmıştır.

Periferik kan mononükleer hücre (PBMC) izolasyonu: Minimal heparinize (2 U/mL) kan Histopaque- 1077 (Sigma Chemical Co.) üzerine yayıldı ve 30 dakika süre ile 24 ° C'de santrifüj (500 g) edildi. Plazma/Histopaque arayüzünden toplanan PBMC, fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) ile üç kez yıkandı ve son olarak, PBS içinde yeniden süspansiyona alınarak analiz gününe kadar -80°C'de de donduruldu.

NF-κB aktivasyonu: NF-κB aktivasyonu hasta ve kontrollerin tam kanından izole edilen mononükleer fraksiyonların nükleer çekirdeklerinde ölçüldü. Nükleer çekirdek elde etmek ve NF-κB aktivitesi analizi için Cayman Nuclear Extraction kit (Ann Arbor, MI, USA) üretici talimatlarına uygun olarak kullanıldı.

MPO, TGF-β ve IL-4 ölçümü: MPO ve TGF-β için ELISA kitleri Cayman Chemicals Company'den (Ann Arbor, MI, USA), IL-4 için ELISA kiti Boster Biological Technology'den (Encyclopedia Circle, Fremont, CA, USA) satın alındı. Plazma MPO, IL-4 ve TGF-β aktiviteleri, üretici tarafından tavsiye edilen prosedürler takip edilerek ELISA tekniği kullanılarak analiz edildi. Tüm ELISA analizleri Brio-SEAC yarıotomatik ELISA makinesi (Radim Company, Calzeno-Firenze, Italy) ile yapıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler Windows için Statistical Program for Social Sciences (SPSS) 17 versiyonu ile yapıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma (SS) olarak, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak verildi. Normal dağılım gösteren veriler için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Unpaired T test ile karşılaştırıldı. Cinsiyet açısından grupları karşılaştırmak için Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Gruplar arasında sitokin düzeylerini karşılaştıran analizlerde normal dağılım göstermeyen BPRS, IL-4, MPO ve NF-κB için Mann-Whitney U test, normal dağılım gösteren TGF-β için ise Unpaired T test kullanıldı. Sitokin düzeyleri ile BPRS puanları arasındaki ilişkinin gücünü değerlendirmek için

Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

BULGULAR

Tablo 1'de grupların demografik verileri gösterildi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, sigara içme oranları ve ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Hasta grubunun hastalık şiddeti ile ilgili klinik parametreleri Tablo 2'de verildi.

Gruplar arasında TGF-β ve NF-κB düzeylerinde anlamlı fark olduğu tespit edildi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre TGF-β daha düşük, NF-κB ise daha yüksekti (sırasıyla p=0,0001, p=0,0001). MPO ve IL-4 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,192, p=0,495) (Tablo 3).

Hasta grubunda BPRS skorları ile sitokin düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,005).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel amacı tedaviye dirençli şizofreni hastalarında bazı inflamatuvar mediatörlerin düzeylerini belirlemektir. Çalışmamızın ana bulgusu, antipsikotik tedaviye dirençli şizofreni hastalarında serum TGF-β düzeylerinin kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük, NF-κB düzeylerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olmasıdır. Serum IL-4 ve MPO düzeyleri ise hastalarda kontrollerden daha yüksek olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Artan kanıtlar bazı spesifik inflamatuvar faktörlerin beyin sinyalinde rol oynayarak nörokimyasal ve davranışsal değişikliklere yol açtığını ortaya koymuştur (Kronfol ve Remick 2000, Müller ve Ackenheil 1998, Nawa ve Takei 2006). Bu

TABLO 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri ve BPRS Puanları.

Demografik özellikler	Hasta grubu (n= 20)	Kontrol grubu (n= 20)	p değeri
Cinsiyet (Erkek/ Kadın)	12/8	10/10	p=0.376
Yaş (yıl) (ortalama±SS)	29.45±5.65	29.80±9,38	p=0.887
Sigara (+/-)	11/9	10/10	p=0.500
Ağırlık (kg) (ortalama±SS)	75.50±10.78	72.65±10.34	p=0.399
BPRS	67		

n: Denek sayısı; SS: Standart Sapma; BPRS: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği.

TABLO 2. Hasta Grubunun Hastalık Şiddeti ile İlgili Klinik Parametreleri.

Hasta no	Başlangıç yaşı	Medeni hali	Hastalık süresi (yıl)	Epizod sayısı	Hastanede yatış sayısı	BPRS
1	20	Bekar	9	5	4	85.0
2	22	Bekar	5	4	4	75.0
3	33	Bekar	11	6	4	66.0
4	21	Bekar	8	4	3	61.0
5	19	Bekar	6	4	4	59.0
6	25	Bekar	7	4	3	63.0
7	23	Bekar	10	4	4	62.0
8	14	Bekar	5	3	2	59.0
9	19	Bekar	6	3	2	61.0
10	19	Bekar	5	3	3	70.0
11	27	Evli	8	4	4	66.0
12	24	Bekar	5	4	3	57.0
13	22	Bekar	5	3	3	63.0
14	23	Evli	9	4	4	65.0
15	24	Evli	7	3	3	80.0
16	33	Evli	6	4	3	85.0
17	17	Bekar	10	6	4	61.0
18	17	Bekar	9	4	3	67.0
19	19	Bekar	5	3	3	69.0
20	24	Bekar	6	3	3	75.0

BPRS: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği.

kompleks sistemler arasındaki etkileşimin, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda da bozulduğu gösterilmiştir (Altamura ve ark. 1999, Müller ve Schwarz 2008, Ozawa ve ark. 2006, Strous ve Shoenfeld 2006). Aşırı sitokin salgılanması şizofreni patogeneğinde önemli bir bulgu olarak yer almıştır (Smith ve Maes 1995). Sitokin üreten CD4-T helper lenfositler, Th1 ve Th2 olmak üzere 2 farklı alt tipe sahiptir. Th1 hücreleri interlökin-2 (IL-2) ve interferon- γ üretiminden sorumludur ve tip-1 immün yanıt olarak adlandırılır. Şizofreni hastalarında T helper-1 lenfosit aracılı proinflatuar aktivitede fonksiyonel değişiklikler bulunmuştur. IL-1 β , IL6, IL8 ve TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerin serum/plazma düzeylerinde yükselme çoğu zaman kanıtlanmıştır (Curfs ve ark. 1997, Gallin ve ark. 1999). Th2 hücreleri, tip 2 immün yanıt olarak adlandırılan, immün sisteminin hümmoral-antikör üreten-adaptif kolunu temsil eder ve IL-4, IL-10, IL-5 ve IL-13 üretiminden sorumludur (Mills ve ark. 2000). Th2 tipi sitokinler, immün ve inflammatuar yanıtı azaltan anti-inflatuar araçlar olarak bilinir (Xiu ve ark. 2014). Bazı çalışmalarda şizofreninin Th1/Th2 sisteminde Th2 lehine bir dengesizlik ile ilişkili olabileceği düşüncesi öne çıkmaktadır (Müller ve ark. 2000, Schwarz ve ark. 2001).

Bu çalışmada antiinflatuar sitokinlerdeki değişimler araştırılmıştır. TGF- β ve IL-4 antiinflatuar sitokinlerin en önemli iki üyesidir. TGF- β , immün olmayan bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan pleiotropik bir sitokindir ve embriyonik gelişme, hücre farklılaşması, yara iyileşmesi ve

TABLO 3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sitokin Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Hasta grubu (n = 20) (ortalama \pm SS)	Kontrol grubu (n = 20) (ortalama \pm SS)	p değeri
IL4 (pg/ml)	16.06 \pm 6.53	14.95 \pm 3.12	p=0.495
MPO (pg/ml)	198.26 \pm 76.23	175.24 \pm 14.57	p=0.192
NF- κ B (ng/ml)	6.20 \pm 0.79	4.54 \pm 0.68	p=0.0001
TGF- β (pg/ml)	1.59 \pm 0.27	2.75 \pm 0.46	p=0.0001

n: Denek sayısı; SS: Standart Sapma.

bağışıklık düzenleme de dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik fonksiyona, temel işleve sahiptir (Moustakas ve ark. 2002, Curfs ve ark. 1997). İnflamasyonda antiinflatuar ve immüsupresif etkisini pro-inflatuar sitokin sentezini inhibe ederek ve Natural Killer hücre aktivitesini ve T ve B-hücre büyümesini azaltarak gösterir. Bununla birlikte son yıllarda TGF- β 'nın, TH17 hücreleri üzerinde uyarıcı etkiler yoluyla farklı proinflatuar işlevlere sahip olabileceği gösterilmiştir (Yoshimura ve ark. 2010). Şizofreni, periferik serbest TGF- β proteini ve TGF- β reseptörlerinin lenfositik ekspresyonunda artma ile ilişkilendirilmiştir (Numata ve ark. 2008). Bir başka çalışmada, beyin omurilik sıvısında (BOS) TGF- β 1 ve TGF- β 2 düzeylerinin incelendiği analizlerde şizofreni hastaları ile kontroller arasında fark saptanmamış ve sonuçların

aktif nörodejenerasyonu ya da anti-inflamatuar yanıtı desteklemediğinden bahsedilmiştir (Vawter ve ark.1997).

Bu çalışmada TGF- β düzeyi kontrollere göre düşük saptanmıştır. Bu durum bu çalışmadaki hastaların tedaviye dirençli hastalardan oluşması ile açıklanabilir. Çünkü inflamatuvar yanıtındaki değişikliklerin tedaviye dirençli şizofreni hastalarında daha belirgin olduğu bilinmektedir (Lin ve ark. 1998, Maes ve ark. 2000). TGF- β 'nin Th1 ve Th2 sitokinler arasındaki dengeyi düzenleyici etkisinin olduğu bilinmektedir (Myint ve ark. 2005). Dirençli şizofreni hastalarında, psikotik belirtilerin alevli olduğu dönemde (ortalama BPRS skoru 67) TGF- β seviyesinin düşük saptanması ise TGF- β 'nin Th1/Th2 dengesini sağlamakta yetersiz kalmasını açıklayabilir.

TGF- β gibi anti-inflamatuar sitokinler olan IL-10 ve IL-4'ün şizofreni hastalarında artan seviyeleri bildirilmiştir (Van Kammen ve ark. 1999, Mittleman ve ark. 1997). Diğer taraftan, bu çalışmanın sonuçları da IL-4 seviyelerinin hasta grubunda yükseldiğini ancak bu yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olacak seviyede olmadığını göstermektedir. İnflamatuar faktörler üzerine antipsikotiklerin etkileri farklı ve çelişkili sonuçlar göstermektedir (Zhang ve ark. 2005, Reale ve ark. 2011). Müller ve Schwarz (2010) daha önce tip-2 yanıtın şizofreni hastalarında arttığını ve bu durumun antipsikotiklerle tersine döndüğünü göstermiştir. Bu çalışmada da gruplar arasında IL-4 seviyelerinde anlamlı fark saptanmaması hastalarımızın antipsikotik tedavi alıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmada odaklanılan moleküllerden biri olan MPO, anlamlı bir fark göstermezken, NF-kB aktivasyonunda artış saptanmıştır. İnflamasyonun diğer bir belirteci olan NF-kB, sinyal yolu akson büyümesi, plastisite bağımlı etkinlik ve bilişsel fonksiyonlarda önemli bir rol oynar (Gutierrez ve Davies 2011). Sitokinlerin, hücre yüzey reseptörlerinin ve antioksidan enzimlerin dahil olduğu farklı genlere duyarlı prototipik bir transkripsiyon faktörü olduğu gösterilmiştir (Baeuerle

1991). Şizofrenide NF-kB'nin rolünü destekleyen kanıtlar mevcuttur. Bir çalışmada, ilk epizod, ilaç kullanmayan şizofreni hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde NF-kB sinyalleme aktivasyonunun daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (Song ve ark. 2009). Buna paralel olarak bu çalışmada da tedaviye dirençli şizofreni hastalarında NF-kB aktivasyonunun arttığı saptanmıştır. Bu artışın nedeni tam olarak bilinemesi de kullanılan antipsikotiklerin bir sonucu olabileceği düşünülebilir. Ancak daha önceki çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, şizofrenide NF-kB'nin sadece hastalığın ilerlemesi ile ya da tedavinin etkisi ile artmış olabileceği hipotezi dışlanmaktadır. İlk atak ve tedavisiz hastalarda da yüksek saptanması (Song ve ark. 2009) NF-kB'nin hastalığın fizyopatolojisine baştan beri dahil olduğunu düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda, NF-kB düzeyi ve hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmaması, aradaki ilişkiyi tam olarak desteklememektedir.

Bu çalışmanın sonuçları kendi kısıtlılıkları ışığında yorumlanmalıdır. İlk olarak, farklı sitokinler arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, iki anti-inflamatuar sitokinin kan düzeyleri değerlendirilmiştir. Fakat pro-inflamatuar sitokin düzeylerine bakılmamıştır. Diğer bir kısıtlılık, ilaç almayan, ilk atak hasta grubunun ve ilk atak dışında tedaviye dirençli olmayan şizofreni hastalarından oluşan bir grubun çalışmada yer alamaması ve örneklem sayısının azlığıdır.

Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki antipsikotik tedaviye dirençli şizofreni hastalarında regülatuar bir sitokin olan TGF- β düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede düşük, plastisite ve bilişsel fonksiyonlarda önemli rol oynayan NF-kB düzeyleri ise anlamlı derecede yüksektir. Diğer bir antiinflamatuar sitokin olan IL-4 ve MPO düzeylerinde ise değişiklik saptanmamıştır. İleride pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin birlikte dahil edildiği geniş ölçekli çalışmalar şizofreni gelişiminde inflamatuvar etkenlerin rolünün ortaya konması açısından önemli görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lohr J, Knoechel B (2007) Balancing autoaggressive and protective T cell responses. *J Autoimmun* 28:59-61.
- Abu-Soud HM, Hazen SL (2000) Nitric oxide modulates the catalytic activity of myeloperoxidase. *J Biol Chem* 275:5425-30.
- Albensi BC, Mattson MP (2000) Evidence for the involvement of TNF and NF-kappaB in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse* 35:151-9.
- Altamura AC, Boin F, Maes M (1999) HPA axis and cytokines dysregulation in schizophrenia: potential implications for the antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 10:1-4.
- Anderson G, Berk M, Dodd S ve ark. (2013) Immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and neuroprogressive pathways in the etiology, course and treatment of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 42:1-4.
- Baeuerle PA (1991) The inducible transcription activator NF-kappa B: Regulation by distinct protein subunits. *Biochim Biophys Acta* 1072:63-80.

- Brenner H, Merlo M (1995) Definition of therapy-resistant schizophrenia and its assessment. *Eur Psychiatry* 1:11-17.
- Brown AS, Patterson PH (2011) Maternal infection and schizophrenia: implications for prevention. *Schizophr Bull* 37:284-90.
- Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA (1997) A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev* 10:742-80.
- Dean OM, Van Den Buuse M, Bush AI ve ark. (2009) A role for glutathione in the pathophysiology of bipolar disorder and schizophrenia? Animal models and relevance to clinical practice. *Curr Med Chem* 16:2965-76.
- Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC ve ark. (2010) The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 10:59-76.
- Fan X, Goff DC, Henderson DC (2007) Inflammation and schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 7:789-96.
- Gallin JI, Snyderman R, Haynes BF ve ark. (1999) Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. 3rd Edition. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 1360 pp.

- Gutierrez H, Davies AM (2011) Regulation of neural process growth, elaboration and structural plasticity by NF- κ B. *Trends Neurosci* 34:316-25.
- Harrison PJ, Weinberger DR (2005) Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 10:40–68.
- Hope S, Ueland T, Steen NE ve ark. (2013) Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 145:36-42.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J ve ark. (1988) Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 45:789-96.
- Kronfol Z, Remick DG (2000) Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 157:683-94.
- Lin A, Kenis G, Bignotti S ve ark. (1998) The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res* 32:9-15.
- Looney JM, Childs HM (1934) The lactic acid and glutathione content of the blood of schizophrenic patients. *J Clin Invest* 13:963-8.
- Maes M, Bocchio 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* 10:119-24.
- Mc Donald C, Murray RM (2000) Early and late environmental risk factors for schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31:130–7.
- Meltzer HY, Bastani BT, Kwon KY ve ark. (1989) A Prospective study of clozapine in treatment resistant schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 99:68-72.
- Mills CD, Kincaid K, Alt JM ve ark. (2000) M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol* 164:6166–73.
- Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK ve ark. (1997) Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 159:2994–9.
- Moustakas A, Pardali K, Gaal A ve ark. (2002) Mechanisms of TGF- β signaling in regulation of cell growth and differentiation. *Immunol Lett* 82:85–91.
- Müller N, Ackenheil M (1998) Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 22:1-33.
- Müller N, Riedel M, Gruber R ve ark. (2000) The immune system and schizophrenia. An integrative view. *Ann N Y Acad Sci* 917:456–67.
- Müller N, Schwarz MJ (2008) A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy: schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258:97-106.
- Müller N, Schwarz MJ (2010) Immune System and Schizophrenia. *Curr Immunol Rev* 6:213-20.
- Myint AM, Leonard BE, Steinbusch HW ve ark. (2005) Th1, Th2, and Th3-cytokine alterations in major depression. *J Affect Disord* 88:167-73.
- Nawa H, Takei N (2006) Recent progress in animal modeling of immune inflammatory processes in schizophrenia: implication of specific cytokines. *Neurosci Res* 56:2-13.
- Ng F, Berk M, Dean O ve ark. (2008) Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* 11:851-76.
- Numata S, Ueno S, Iga J ve ark. (2008) TGFBR2 gene expression and genetic association with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 42:425-32.
- Overall JE, Gorham DR (1962) The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 10:799-812.
- Ozawa K, Hashimoto K, Kishimoto T ve ark. (2006) Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 59:546-54.
- Potvin S, Stip E, Sepehry AA ve ark. (2008) Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 63:801–8.
- Reale M, Patruño A, De Lutiis MA ve ark. (2011) Dysregulation of chemokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC Neurosci* 25:12-3.
- Rothwell NJ (1999) Annual review prize lecture cytokines - killers in the brain? *J Physiol* 514:3-17.
- Schwarz MJ, Chiang S, Muller N ve ark. (2001) T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun* 15:340–70.
- Smith RS, Maes M (1995) The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: Additional evidence. *Med Hypotheses* 45:135–141.
- Song XQ, Lv LX, Li WQ ve ark. (2009) The interaction of nuclear factor-kappa B and cytokines is associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 65:481-8.
- Strous RD, Shoenfeld Y (2006) Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. *J Autoimmun* 27:71-80.
- Tandon, R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008) Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 102:1–18.
- Van Kammen DP, McAllister-Sistilli CG, Kelley ME ve ark. (1999) Elevated interleukin-6 in schizophrenia. *Psychiatry Res* 87:129–36.
- Vawter MP, Dillon-Carter O, Issa F ve ark. (1997) Transforming growth factors beta 1 and beta 2 in the cerebrospinal fluid of chronic schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology* 16:83-7.
- Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C (2000) “Inflammatory” cytokines: neuromodulators in normal brain? *J Neurochem* 74:457-71.
- Wang JF, Shao L, Sun X ve ark. (2009) Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 11:523-29.
- Xiu MH, Yang GG, Tan YL ve ark. (2014) Decreased interleukin-10 serum levels in first-episode drug-naïve schizophrenia: relationship to psychopathology. *Schizophr Res* 156:9-14.
- Yoshimura A, Wakabayashi Y, Mori T (2010) Cellular and molecular basis for the regulation of inflammation by TGF- β . *J Biochem* 147:781–92.
- Zhang XY, Zhou DF, Cao LY ve ark. (2005) Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 30:1532-38.