

# Şizofreni Hastalarında Serum IL-6 ve IL-8 Düzeylerinin Antipsikotik Tedaviyle Değişimi

Ali Türkoğlu<sup>1</sup>, Cem Şengül<sup>2</sup>, Tuncer Okay<sup>3</sup>, Nesrin Dilbaz<sup>4</sup>

## ÖZET:

Şizofreni hastalarında serum IL-6 ve IL-8 düzeyleri antipsikotik tedaviyle değişimi

**Amaç:** Şizofrenide immün sistem varsayımı biyolojik belirteç veya tanı koydurucu bir laboratuvar yöntemi saptayabilmek adına üzerinde önemle durulan görüşlerden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmaların çoğu şizofreni ve immün sistem disfonksiyonu arasında bazı bağlantılar olduğunu ileri sürerken, hastalığın patogenezinde immün sistem anormalliğinin varlığına ilişkin kesin bir delil bulunmamaktadır. Bu çalışmada şizofrenik bozukluk tanılı hastalarda serum IL-6 ve IL-8 düzeylerinin sağlıklı bireylerden farklılık gösterip göstermediğinin ve antipsikotik tedavi ile değişip değişmediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya SCID-I ile "Şizofrenik Bozukluk" tanısı konan 6 kadın ve 27 erkek toplam 33 hasta ile cinsiyet ve yaş dağılımı açısından farklılık bulunmayan, 4 kadın ve 16 erkek toplam 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Her iki gruptan çalışmanın başında ve hasta grubundan dört haftalık antipsikotik tedavi sonrası alınan serumlarda IL-8 ve IL-6 düzeyleri ölçülmüştür. Şizofreni tanısı alan grup ilk başvurularında ve 4 haftalık antipsikotik tedavi sonrasında SANS ve SAPS ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Veriler SPSS 11,0 programıyla değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Dört haftalık antipsikotik tedavi sonrası ölçülen IL-8 düzeylerinin ortalamasının tedavi öncesinde elde edilen değerden daha düşük, IL-6 düzeylerinin ortalamasının daha yüksek olduğu, tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında ise; serum IL-8 düzeyindeki düşme anlamlı değilken, serum IL-6 düzeyindeki yükselmenin anlamlı olduğu belirlendi.

**Sonuç:** Bu bulgu, antipsikotik tedavinin proenflamatuar sitokinlerden olan IL-6 üzerine etkisi olabileceğini ve sitokinlere etkili olan antiinflamatuvar ilaçların da şizofreni tedavisindeki etkinliklerinin araştırılabileceğini düşündürmektedir ve şizofrenin etyopatogenezini ilgilili yeni veriler elde edilmesine yardımcı olacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Şizofreni, sitokinler, IL-6, IL-8, antipsikotik tedavi

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:55-61**

## ABSTRACT:

Serum IL-6 and IL-8 levels in schizophrenia and changes with antipsychotic treatment

**Objective:** The immunological hypothesis of schizophrenia is one of the important in that it may lead to the identification of biological markers and the development of diagnostic laboratory tests. To date these studies have found no definite evidence about the immune system dysfunction in the pathogenesis of schizophrenia. In this study, it is aimed to compare the serum levels of proinflammatory cytokines IL-8 and IL-6 of patients with schizophrenia who were free of antipsychotic medication for at least two weeks with the healthy controls and to determine the relationship between the serum levels of cytokines and changes with treatment.

**Method:** Thirty three patients (27 males, 6 females) who met the diagnostic criteria for schizophrenia according to the evaluation with SCID-I and 20 (16 males, 4 females) matched healthy controls were recruited in the study. Blood samples were obtained in the first week from both groups; and four weeks after antipsychotic treatment from the patient group. The patients with schizophrenia were evaluated by SAPS and SANS during their first evaluation and again at the fourth week after antipsychotic treatment. Data were evaluated with SPSS 11.0 software.

**Results:** After the four weeks of antipsychotic treatment, the serum levels of IL-8 were lower and the levels of IL-6 were higher compared with the levels which were measured before antipsychotic treatment. There was no statistical difference in the decrease of IL-8 levels whereas post treatment elevated IL-6 levels were statistically significant compared with pretreatment values.

**Conclusion:** Our data indicates that antipsychotic medication may have effects on proinflammatory cytokine IL-6 and new studies can be performed to determine the effects of antiinflammatory agents in the treatment and to obtain new data about the etiopathogenesis of schizophrenia.

**Key words:** Schizophrenia, cytokines, IL-6, IL-8, antipsychotic treatment

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:55-61**

## GİRİŞ

Şizofreni toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen çok etkenli yaygın bir ruhsal rahatsızlıktır (1). Şizofreninin patogenezinde öne sürülen görüşlerden biri de şizofreni hastalarının immün sistemlerinde bozukluk olduğudur (2).

Şizofrenide immün varsayımı destekleyen başlıca deliller aynı zamanda oto-

immün hastalıklarda da görülen özellikle immünglobulin düzeylerinde yükselme, antinükleer antikorun normal kontrollere göre yüksek oluşu, morfolojik olarak anormal lenfositler ve lenfosit popülasyonundaki değişiklik (T4/T8, CD5), CD4+ hücrelerinde artma, otoimmün hastalıklarda ortaya çıkan bir B hücresi tipi olan CD5+ hücresinin şizofreni hastalarının en azından bir alt grubunda orta-

<sup>1</sup>Uzm. Dr. Çankırı Devlet Hastanesi, <sup>2</sup>Yard. Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Psikiyatri AD  
<sup>3</sup>Uzm. Dr., <sup>4</sup>Doç. Dr. Ankara Numune Hastanesi II. Psikiyatri Kliniği

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Dr. Cem Şengül, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Denizli-Türkiye

Telefon / Phone: +90-532-645-0585

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
acemsen@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
23 Mayıs 2007 / May 23, 2007

ya çıkış sıklığında artış olması, beyinde otoimmün hastalıklara benzer biçimde gliozis'in varlığının gösterilmesi, mitojen cevabında azalma ve sitokin düzeylerindeki farklılıklar gibi bazı immünolojik değişikliklerdir (3-5). Bu konuda özellikle Interlökin-2 (IL-2) ile ilgili yapılmış çalışmalar dikkat çekmektedir. IL-2 uygulamasıyla şizofreni benzeri belirtilerin ortaya çıktığı ve belirtilerin şiddetinin IL-2 seviyesiyle ilişkili olduğu, özellikle tedavi edilmemiş hastalarda BOS'ta IL-2 konsantrasyonlarının arttığı belirlenmiştir (6,7). IL-10 düzeylerinin paranoid tip şizofrenili hastalarda azaldığı gösterilmiştir. Bütün bu bulguların yanı sıra sitokinlerin uygulanması ile halsizlik, apati, depresif duygudurum ve sanrılar gibi birçok psikiyatrik belirtinin ortaya çıkabilmesi immünolojik varsayımın lehine bulgular olarak değerlendirilebilir (8,9).

IL-6, Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'nde aktive astrosit ve mikroglialardan salgılanır. HPA aksını güçlü olarak etkiler. IL-6, GHRH ve TSH salınımı yanı sıra ve hipofizer hücrelerden prolaktin, LH ve GH salınımını uyaran bir sitokindir (10). IL-8 ise, immün yanıtın hücre adezyonu ve anjiogenezis kısmında yer almaktadır (11). Her iki sitokininde şizofreni hastalığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmaların çoğu IL-6 ile ilgili olmakla birlikte son yıllarda IL-8 ile ilgili çalışmaların sayısında da artma olmuştur. Bu çalışmalarda hem IL-6 hem de IL-8 seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte, iki grup arası fark bulamayan çalışmalarda vardır (12-15).

Sitokinlerde saptanan değişikliklerin psikotik belirtilere yol açabildiği öngörüsünü temel alan çalışmalar, özellikle antipsikotik ilaçların sitokin düzeylerine etkisi üzerine odaklanmıştır. Yapılan araştırmalarda haloperidolün başlangıçta yüksek olan IL-6 düzeylerini normale döndürdüğü, klozapin ve risperidonun plazma IL-6 konsantrasyonlarını arttırdığı saptanmıştır (12,15). Müller ve arkadaşları kısa dönem klozapin tedavisinin IL-6 düzeylerini arttırdığını, uzun dönem tedavinin ise IL-6 düzeylerini azalttığını belirlemişlerdir (16). Bir başka çalışmada ise IL-8 düzeyleri yüksek, şizofreni tanısı almış 31 hastada, klozapin tedavisi sırasında 2. ve 4. aylarda yapılan ölçümlerde, serum IL-8 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (15).

Bu çalışmada, en az iki hafta ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında proinflatuvar sitokinlerden olan IL-6 ve IL-8'in serum düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması ve tedaviye yanıtla bağlantılarının araştırılması amaçlanmıştır.

## METOD

### Örnekleme

Çalışmaya psikiyatri polikliniğine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden ve iki psikiyatri uzmanı tarafından DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID) ile "şizofreni" tanısı konulan yaşları 19 ile 52 arasında değişen (ortalama 33.18±9.81) 6 kadın ve 27 erkek toplam 33 hasta alındı. Cinsiyet ve yaş dağılımı açısından hasta grubu ile eşleştirilmiş yaşları 26 ile 52 arasında değişen (ortalama 33.72±8.78) 4 kadın ve 16 erkek toplam 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu.

En az iki haftadır ilaç tedavisi almayan, son 6 ay içinde aktif ya da pasif immünizasyon almamış, kan transfüzyonu yapılmamış, transfüzyon amacıyla kan vermemiş olan, son 1 ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon hastalığı geçirmemiş olan, son iki hafta içinde psikoaktif ve endokrin sistemi etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmamış olan (Depo preparat kullanan hastalar için bu süre 4 hafta) ve kendisi ve en az bir yakınından bilgilendirilmiş olur alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya katılan hastalarda antipsikotik seçiminde belirli bir ilaç kullanılmamış, ilaçlar hastanın durumuna göre çalışmadan sonra da kullanmaya devam edebilecekleri ilaçlardan seçilmiştir. İlaçların dozları ise hastanın klinik durumuna göre ayarlandı.

Gebe ya da postpartum dönemde olan hastalar, DSM-IV tanı kriterlerine göre Eksen 1'de ek bir psikiyatrik tanısı olanlar, mental retardasyonu olanlar, okuma yazması olmayanlar, 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olanlar ve genel tıbbi duruma bağlı psikiyatrik bozukluğu bulunanlar çalışmaya dâhil edilmemişlerdir.

Çalışmaya kontrol grubu olarak psikiyatri klinik çalışanları arasından gönüllü olarak katılmak isteyen kişiler alındı. Kontrol grubunda DSM-IV tanı kriterlerine göre geçmişte ve şu anda bilinen ruhsal rahatsızlığı olanlar çalışmaya kabul edilmedi.

Hasta ve kontrol grubuna alınan bireylere çalışmaya alınma kriterlerini karşılayıp karşılamadığını belirlemek için fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimya, sedimentasyon gibi laboratuvar tetkikleri yaptırılmıştır. Hastalara ve kontrol grubuna özgeçmiş, soy geçmiş bilgileri ve sosyodemografik özelliklerini içeren bilgi formları doldurtuldu. Hastaların ilk başvurularında klinik durumlarını değerlendirmek için SCID I, Pozitif Belir-

terileri Derecelendirme Ölçeği (SAPS) ve Negatif Belirtileri Derecelendirme Ölçeği (SANS) kullanıldı. Antipsikotik tedaviye başladıktan dört hafta sonra yeniden klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı.

### Veri Toplama Araçları:

**Sosyodemografik bilgi formu:** Sosyodemografik özelliklerin değerlendirilmesi için kullanılan yapılandırılmış sosyodemografik bilgi formunda hastanın kimlik bilgileri, yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, medeni hali, yerleşim yeri, işi gibi demografik bilgiler yer almaktadır.

**SCID-I:** DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I), DSM-IV Eksen I tanılarının konması için geliştirilmiş, yapılandırılmış bir klinik görüşme ölçeğidir. SCID-I'in Türkiye için uyarlama ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (17).

**Pozitif Belirtileri Derecelendirme Ölçeği (SAPS) ve Negatif Belirtileri Derecelendirme Ölçeği (SANS):** SAPS denekte şizofreninin pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılan, SANS ise şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılan Likert tipi ölçeklerdir. Türkçe geçerlik, güvenilirliği Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (18,19).

**Serumda IL-6 ve IL-8 Düzeylerinin Ölçülmesi:** IL-6 düzeylerinin ölçümünde sandwich enzim immünoassay prensibine dayalı mikroeliza tekniği kullanıldı. Çalışmada cytalisa Human IL-6 kiti kullanıldı. Bu yöntemle serumdaki serbest IL-6 düzeyleri ölçülebilmektedir.

Tavşandan elde edilen anti-human IL-6 antikorları sayesinde, anti-rabbit alkalın fosfataz konjugatlarının görülmesi ve ardından kromatojenik substrat reaksiyonu ile optik dansite IL-6 düzeyi bağlantısı prensibine dayanarak IL-6 düzeyleri ölçülür. Yani optik dansite ne kadar yüksekse sitokin düzeyleri de o kadar yüksektir. Bu yöntemle doku örneklerinde, serum, plazma ve biyolojik sıvılarda serbest IL-6 düzeyleri ölçülebilir.

IL-8 düzeyleri ölçümünde yine sandwich enzim immünoassay prensibine dayalı microelisa yöntemi kullanıldı. The Biosorich International Inc.Human IL-8 kiti kullanıldı. Yine bu ölçümde IL-6 düzeyleri ölçümünde bahsedilen prensiplere dayanıyordu.

**İstatistiksel Analiz:** Elde edilen tüm veriler sayısal şekilde kodlanıp SPSS 11.0 (Statistical Program for Social Sciences release 11.0.0 standard version) programı ile değerlendirildi. Veriler değerlendirilirken deskriptif istatistik yöntemleri, parametrik testler (ilişkisiz örneklemeler için T testi, ilişkili örneklemeler için T-testi) non-parametrik testler (ki kare testi, ilişkisiz ölçümler için Mann Whitney U testi, ilişkili ölçümler için Wilcoxon işaretli sıralar testi) kullanıldı. Ayrıca değişkenler arası ilişkiyi anlamak için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

## BULGULAR

### Sosyodemografik Özellikler:

Araştırmaya "şizofreni" tanısı almış, en az iki haftadır ilaç kullanmayan, 6 kadın 27 erkek toplam 33 hasta ve 4 kadın 16 erkek toplam 20 sağlıklı kontrol alın-

**Tablo 1: Sosyodemografik özellikler, sigara kullanımı, intihar girişimi**

		Hasta grubu (n=33)		Kontrol grubu (n=20)	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	27	81.8	16	80
	Kadın	6	18.2	4	20
Medeni durum	Bekâr	20	60.6	6	30
	Evli	11	33.3	13	65
	Dul ya da boşanmış	2	6.1	1	5
Aile öyküsü	Var	17	51.5	4	20
	Yok	16	48.5	16	80
Özkiyim girişimi	Var	4	12.1	0	0
	Yok	29	87.9	20	100
Eğitim durumu	İlkokul	14	42.4	4	20
	Ortaokul	4	12.1	-	-
	Lise	12	36.4	2	10
	Üniversite	3	9.1	14	70
Yerleşim yeri	Kentsel	28	84.8	20	100
	Kırsal	5	15.2	-	-

miştir. İki grup arasında yaş ( $p=0.46$ ) ve cinsiyet ( $p=0.87$ ) dağılımı benzerdir. Bir aylık antipsikotik tedavi sonrası, 5 hasta kontrollerine çeşitli nedenlerden dolayı gelemediklerinden, 28 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Araştırma gruplarının sosyodemografik özellikleri, intihar girişimi Tablo-1'de verilmektedir.

**Şizofreni tanılı hastaların tedavi öncesi IL-6 ve IL-8 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması:** Şizofreni tanısı alan grubun tedavi öncesi IL-8 düzeylerinin ortalaması ( $7.9\pm 7.4$  pg/ml) ile kontrol grubunda ölçülen IL-8 düzeylerinin ortalamaları ( $5.9\pm 2.7$  pg/ml) karşılaştırıldığında şizofreni tanısı alan grupta IL-8 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p=0.44$ ). Benzer biçimde her iki grup IL-6 düzeylerinin ortalaması açısından karşılaştırıldığında ise şizofreni tanısı alan grupta IL-6 düzeylerinin ( $26.0\pm 6.71$  pg/ml) kontrol grubuna ( $24.9\pm 5.75$  pg/ml) göre daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ( $p=0.55$ ).

**Tablo 2. Şizofreni hastalarında tedavi öncesi ölçülen IL-6 ve IL-8 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması**

İnterlökin (IL)	Şizofreni grubu (Tedavi Öncesi)	Kontrol Grubu	P
IL-8 (pg/ml)	$7.9\pm 7.4$	$5.9\pm 2.7$	0.44
IL-6 (pg/ml)	$26.0\pm 6.71$	$24.9\pm 5.75$	0.55

**Şizofreni hastalarının tedavi öncesi ve sonrası IL-6 ve IL-8 düzeyleri açısından değerlendirilmesi:** Şizofreni tanısı alan grupta tedavi öncesi IL-6 düzeylerinin ( $26.0\pm 6.7$  pg/ml) antipsikotik tedavi sonrası ( $30.2\pm 6.8$  pg/ml) anlamlı olarak yükseldiği belirlenmiştir ( $p<0.01$ ). Grup, tedavi öncesi ve sonrası IL-8 düzeylerinin ortalaması açısından değerlendirildiğinde ise tedavi sonrası belirlenen ortalamanın ( $5.4\pm 2.6$  pg/ml) tedavi öncesi saptanan ortalamaya ( $7.9\pm 7.4$  pg/ml) göre daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir.

**Tablo 3. Şizofreni Hastalarında Tedavi öncesi ve sonrası IL-6 ve IL-8 düzeylerinin karşılaştırılması**

İnterlökin	Şizofreni grubu (Tedavi Öncesi)	Şizofreni grubu (Tedavi sonrası)	P
IL-8 (pg/ml)	$7.9\pm 7.4$	$5.4\pm 2.6$	0.82
IL-6 (pg/ml)	$26.0\pm 6.71$	$30.2\pm 6.8$	0.006*

### Tedavi sonucu ortaya çıkan IL-6 ve IL-8 değişim oranları ile SANS ve SAPS değişim oranları arasındaki ilişki:

Skorlardaki %20'lik düşme tedaviye yanıt olarak esas alındığında, SAPS skorlarına göre tüm hastalar tedaviye yanıt vermiş olarak değerlendirilmiştir. SANS skorlarındaki düşüşe göre ise 9 hasta tedaviye yanıt vermiş olarak değerlendirilmiştir. SANS skorlarındaki %20'lik düşüşe göre hastalar iki gruba ayrılmış ve tedaviye yanıt veren gruba ( $n=19$ ) yanıt vermeyen grup ( $n=9$ ) arasında tedavi öncesi IL-8 ve IL-6 düzeyleri açısından bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Yine iki grup arasında tedavi sonrası değerler açısından fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda IL-6 ve IL-8 düzeylerinin karşılaştırılması**

	Tedaviye yanıt	n	Ortalama (pg/ml)	p
TÖ IL-8*	Yok	9	7.14	0.62
	Var	19	8.43	
TÖ IL-6*	Yok	9	27.45	0.82
	Var	19	25.58	
TS IL-8*	Yok	9	5.55	0.65
	Var	19	5.39	
TS IL-6*	Yok	9	27.27	0.12
	Var	19	31.64	

\*TÖ: Tedavi öncesi TS: Tedavi Sonrası

Tedavi öncesi ve sonrası IL-6 ve IL-8 düzeyleri ile SANS ve SAPS puanlarının yüzdelik değişimleri esas alınarak korelasyon analizleri yapıldığında hem IL-6 ile SANS ve SAPS puanları değişimleri arasında, hem de IL-8 ile SANS ve SAPS puanları değişimleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Şizofreninin etyopatogenezine yönelik çalışmalarda elde edilen veriler, bu hastalığı kavramamıza yardımcı olurken, şizofreni tedavisi konusundaki yaklaşımlarımıza yeni ışıklar tutmaktadır. Son yıllarda şizofreni ve immün sistem arasındaki ilişkileri araştıran çalışmalarda elde edilen veriler, "İmmünnörotransmitter" olarak nitelenen sitokinlerin şizofreni etyopatogenezinde rolleri olabileceğine dair hipotezlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Yapılan birçok çalışmada sitokin ağında bir bozukluk olabileceği yönünde deliller elde edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada en az 15 gündür tedavi almayan şizofreni hastalarının serum IL-6 düzeyleriyle sağlıklı kontrol grubunun serum IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Günümüze kadar yapılan araştırmalarda antipsikotik ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında IL-6 düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulan çalışmalar çoğunluktadır (12,13,20-23). Şizofreni hastalarıyla kontrol grubu arasında serum IL-6 düzeyleri açısından fark bulamayan çalışmalar da vardır (14,24-27). Ganguli ve arkadaşlarının 128 şizofreni hastası ve 110 kişilik sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada şizofreni grubunda kontrol grubuna oranla IL-6 düzeylerinin yükselmiş olduğu saptanmıştır. Bu çalışma örneklem gruplarının büyük olması nedeniyle özellikle dikkat çekmektedir.

Yaptığımız çalışmada şizofreni grubunda tedavi öncesi döneme göre 4 haftalık antipsikotik tedavi sonrası serum IL-6 düzeylerinde anlamlı bir yükselme saptandı. ( $p= 0.023$ ) Bu konu ile ilgili günümüze kadar yapılan çalışmalarda antipsikotik tedavinin IL-6 seviyelerine etkileriyle ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda antipsikotiklerin idame tedavi döneminde serum IL-6 ve sIL-6R düzeylerini arttırdıkları, kronik tedavide ise azalttıkları belirlenmiştir (16,28). Bir diğer çalışmada ise haloperidolün başlangıçta yüksek olan IL-6 düzeylerini normale döndürdüğü saptanmıştır (12). Başka bir çalışmada ise risperidonun 8 haftalık tedavi sonrası IL-6 düzeylerinde anlamlı bir farklılık ortaya çıkarmadığı belirlenmiştir (29). Bu çalışmaların yanı sıra antipsikotik tedaviyle serum IL-6 düzeylerinin azaldığını ve klozapin tedavisi ile arttığını bildiren başka çalışmalar da mevcuttur. (30). Genel olarak yapılan çalışmalarda akut dönem tedavinin IL-6 düzeylerini arttırdığı, daha uzun dönem tedavilerin ise azalttığı yönünde veriler bulunmaktadır. Çalışmamızda 4 haftalık antipsikotik tedavi sonrasında serum IL-6 düzeylerinde yükselme saptanmıştır. Bu bulgu günümüze kadar yapılan çalışmaların birçoğu ile çelişmektedir.

Çalışmamızda en az 15 gündür ilaç kullanmayan şizofreni hastalarındaki serum IL-8 düzeylerini, sağlıklı kontrol grubunun serum IL-8 düzeylerine göre yüksek bulunmakla birlikte fark anlamlı değildi. Herken ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer bir şekilde, en az bir haftadır ilaç kullanmayan 34 şizofreni hastasıyla yaptıkları çalışmada, şizofreni hastalarıyla kontrol grubu arasında, serum IL-8 düzeyleri açısından fark saptama-

madıklarını bildirmişlerdir (10). Çalışmaların büyük bir bölümünde ise şizofreni hastalarında kontrol grubuna göre IL-8 düzeyleri yüksek bulunmuştur (13,15,31). Bu, hücre aracılı immünitenin monosit-makrofaj kolunun aktivasyonu ile ilgili olabilir. Monosit ve makrofajlardan salınan ve şizofrenide arttığı gösterilen IL-1 ve TNF- $\alpha$ , IL-8 üretimini artırıyor olabilir.

Çalışmamızda 4 haftalık antipsikotik tedavi sonrası serum IL-8 düzeylerinde bir azalma saptandı. Ancak Wilcoxon testi ile yapılan değerlendirmede sonuç anlamlı bulunmadı ( $p=0,14$ ). Maes ve arkadaşları yaptıkları çalışmada şizofreni tanısı alan hastalarda normal kontrollere göre serum IL-8 düzeylerini yüksek olarak bulurken, klozapin tedavisiyle 2. ve 4. aylarda yapılan ölçümlerde serum IL-8 düzeylerinde bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da antipsikotik tedavinin IL-8 düzeylerine etkisi saptanamamıştır.

Çalışmamızda tedavi öncesinde ve sonrasında SANS ve SAPS total skorları ile serum IL-6 ve IL-8 düzeyleri arasında bir korelasyon saptanamamıştır. Kim ve arkadaşları 25 erkek şizofreni hastası ile yaptıkları çalışmada IL-6 düzeyleriyle SANS skorları arasında bir ilişki saptamışlardır(25). Zhang ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada PANNS skorları ile serum IL-6 düzeyleri arasında bir ilişki saptamamışlardır (13).

Hasta sayısının yetersizliği, sitokin ölçümünde kullanılan değişik yöntemler, değişik tanı sistemlerinin kullanılması, örnekleme yer alan hastaların sosyodemografik özelliklerindeki farklılıklar çalışmalarda çıkan farklı sonuçların nedeni olabilir. Serum sitokin seviyeleri; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve psikotrop ilaç kullanımı gibi karıştırıcı faktörlere çok duyarlıdır. Klozapin, lityum ve benzodiazepin kullanımı sitokin düzeylerini etkilediği saptanan psikotrop ilaçlardan bazılarıdır. Enfeksiyon hastalıkları, pulmoner hastalıklar, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve endokrin hastalıklarda sitokin düzeylerini etkilerler (32). Kan alma yöntemi, serumların bekleme süresi ve serumların bekletildiği tüplerin özellikleri de sitokin seviyelerini etkileyebilir (26). Tüm bu karıştırıcı faktörler araştırmalar arasındaki farklılıkların sebebi olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda şizofreni hastalarıyla kontrol grubu arasında serum IL-6 ve IL-8 düzeyleri bakımından fark bulunmamıştır. Dört haftalık antipsikotik tedavi sonrasında ise serum IL-6 düzeylerinde bir

yükselme saptanmıştır. Şizofreni etyopatogenezini anlamak için yeni modeller geliştirilmeye çalışılmaktadır. İmmünörotransmitter olarak da tanımlanan sitokinlerin şizofrenideki rolleri üzerinde son yıllarda artan sa-

yıda çalışmalar yapılmaktadır. Gelecekte bu konuda yapılacak çalışmalar şizofreni gelişiminin aydınlanmasına ve yeni tedaviler geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

## Kaynaklar:

1. McGuffin P, Asherson P, Owen M. The strength of the genetic effect. Is there room for any environmental influence in the etiology of schizophrenia? *Br J Psychiatry* 1994;164:593-599
2. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and brain: Implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000;157:683-394
3. De-Lisi LE, Wyatt RJ. Abnormal immune regulation in schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1982;18 :158-163
4. McAllister CG, Rappaport MH, Pickar D, Podruchny TA, Christison G, Alphas LD, Paul SM. Increased numbers of CD5 B lymphocytes in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:890-894
5. Müller N, Ackenheil M, Hofschuster E, Eckstein R, Mempel V. Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Res* 1991;37:147-160
6. Hornberg M, Arolt V, Wilke I, Kruse A, Kirchner H. Production of interferons and lymphokines in leukocyte cultures of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;15:237-242
7. Licinio J, Seibyl JP, Altemus M, Charney DS, Kristal JH. Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1408-1410
8. Cazzullo CL, Scarone S, Grassi B, Vismara C, Trabatonni D, Clerici M. Cytokine production in chronic schizophrenic patients, with or without paranoid behavior. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22:947-957
9. Zalzman S, Murray L, Dyck DG, Greenberg AH, Nance DM. Interleukin-2 and 6 induce behavioral-activating effects in mice. *Brain Res* 1998;811:111-121
10. Spangelo B, Isakson PC, MacLeod RM. IL-6 stimulates anterior pituitary hormones release in vitro. *Endocrinology* 1989;125:575-577
11. Baggiolini M, Loetscher P, Moser B. Interleukin-8 and the chemokine family. *Int J Immunopharmac* 1995;17:103-108
12. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, De Jongh R, Smith RS, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatric Res* 1995;29:141-152
13. 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;57:247-258
14. Herken H, Erbağcı A, Köylüoğlu O, Yılmaz N, Tarakçıoğlu M. Serum IL-1 $\beta$ , sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in schizophrenic patients relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. *Mediators Inflamm* 2001;10:109-115
15. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battista T, Pioli R. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophrenia Res* 2002;54:281-292
16. Müller N, Ackenheil M, Hofschuster E, Eckstein R, Mempel V. Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Res* 1991; 37:147-160
17. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme, 1999 Klinik Versiyon. Ankara, Hekimler Yayın Birliği
18. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E: Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4: 20-24
19. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E: Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4:16-19
20. Ganguli R, McAllister CG. Alterations in interleukins and in T lymphocyte subsets in a subgroup of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1991; 29:109A
21. Ganguli R, Yang G, Shurin G, Chengappa KNR, Brar JS. Serum IL-6 concentration in schizophrenia: Elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res* 1994;51:1-10
22. Naudin J, Capo C, Giusano B, Mege JL, Azorin JM. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;26:227-233
23. Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, De Jong 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
24. Katila H, Appelberg B, Hurme M, Rimon R. Plasma levels of interleukin-1 beta and interleukin-6 in schizophrenia, other psychoses and affective disorders. *Schizophr Res* 1994;12:29-34
25. Baker I, Masserano J, Wyatt RJ. Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1996;20:199-203
26. Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationship between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res* 2000;44:165-175
27. 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
28. Maes M, Meltzer H, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: Comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:346-351

29. Kim DJ, Kim W, Yoon SJ, Go HJ, Choi BM, Jun TY, Kim YK. Effect of risperidon on serum cytokines. *Int J Neurosci* 2001;111:11-19
30. 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;247:228-233
31. Kaminska T, Wysocka A, Marmurowska-Michalowska H, Dubas-Slomp H, Kandefer-Szerszen M. Investigation of serum cytokine levels and cytokine production in whole blood cultures of paranoid schizophrenic patients. *Arch Immunol Ther Exp* 2001; 49:439-445
32. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kühn M, Pollmacher T. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients; effects of confounding factors on diagnosis. *J Psychiatry Res* 1999;33:407-418