

Endokrinoloji, İmmünoloji ve Şizofreni

İbrahim BALCIOĞLU*, Zekeriya KÖKREK*

ÖZET

"Psikoendokrinoloji" terimi, kavram olarak gerek fonksiyonel gerek yapısal gerekse davranış biçimi açısından merkezi sinir sistemi ve hormonal sistem arasında içiçe girmiş bir ilişkinin varlığını kabul eder. Büyüme hormonu dopamin, norepinefrin, GABA gibi çeşitli nöromediyatörlerle uyarılır. Şizofrenlerde bazal GH değerleri yüksek bulunmuştur. Şizofrenlerde prolaktin salınımının ölçülmesinin dopamin etkinliği konusunda bilgi verebileceği düşünülmüştür. Kolesistektominin şizofreninin patogenezinde rol oynadığına dair deliller elde edilmiştir. Şizofrenide melatonin salgısı azalır. Şizofrenik hastalarda T hücreleri interlökin-2 yapımında azalma, periferik lenfositlerin sayısında ve cevap verme seviyesinde düşme, nöronlara anormal hücresel ve humoral cevap ve beyne yönelik (antibeyin) antikorlara tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler:

Düşünen Adam; 1997, 10 (1): 42-48

SUMMARY

The term "psychoendocrinology", as a concept indicates an exclusive interaction between CNS and hormonal system with regard to functional, structural and behavioral patterns. Growth hormone is stimulated by several neuromediators like dopamine, norepinephrine and GABA. Basal GH levels have been found to be high in schizophrenics. It's been estimated that the evaluation of prolactin secretion in schizophrenics would suggest the efficacy of dopamine. There's been evidence about the role of cholecystocinine in the pathogenesis of schizophrenia. Melatonin secretion has been found to be low in schizophrenics. Decrease in T-cell interleukin-2 production, decrease in the number of peripheral lymphocytes and response rate have been found in schizophrenic patients, as well as, abnormal humoral and cellular response to neurons and antibrain antibodies.

Key words:

ENDOKRİNOLOJİ, İMMÜNOLOJİ ve ŞİZOFRENİ

Merkezi sinir sistemi fonksiyonları ile bazı yönlerden ilgili ruhsal rahatsızlıkların, diğer humoral veya endokrin sistemleri de etkileme ihtimali vardır. Endokrinoloji ve psikoloji sebep-sonuç ilişkisi yönünden içiçedir. Eski Yunanlılardan beri ileri sürülen ruhsal hastalık etkenleri 9. asırda İslam Hekimi Ebubekir Razi'de sistemleşmiştir. Razi, bütün

hastalıkların aynı zamanda ruhsal sebeplere dayandığını savunmaktadır (1).

"Psikoendokrinoloji" terimi, kavram olarak gerek fonksiyonel gerek yapısal gerekse davranış biçimi açısından merkezi sinir sistemi ve hormonal sistem arasında içiçe girmiş bir ilişkinin varlığını kabul eder. Yeni veriler sonucunda, hormon kavramında değişim meydana gelmiş, beynin birçok açıdan kendi başına bir endokrin organ özelliği gösterdiği

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği

ve endokrin hücrelerden farklı olarak sinir hücrelerinin orijin, yapı ve fonksiyonları arasındaki klasik ayrımların geçerli olmadığı görüşü hakim olmuştur. "Paranöron" terimi nörosekretuar veya sinaptik vezikül benzeri granüller içeren ve uygun uyarı sonucu klasik olarak nörotransmitter ya da nörosekretuarlar olarak tanımlanan maddeleri serbestleştiren hücreleri ifade etmek için kullanılır (17).

Hormonlar, vücudun belirli dokularında yapılan özel yapılı, özel etkili siteroid ya da protein-peptid aminoasid türevi maddelerdir.

Hormonların fonksiyonlarının moleküler düzeydeki etki türü ya da etki mekanizması "bir kataliz"e benzetilebilir. Çünkü, hormon, ancak başlamış olayların işlenmesine ve bunların azlık ve çokluk derecesine etkilidir (20).

BÜYÜME HORMONU

Somatotrop hormon, Somatotropin, growth hormon

Kas, karaciğer ve yağ dokusu vb. dokuların türlü metabolizmalarına etkili olur. Özellikle, kıkırdak ve kemik dokusunu oluşturan hücreler, somatotropinin hedef hücreleridir. Hipofizin hipofonksiyonunda bu hormon, cücelik, hiperfonksiyonunda ise devlik biçiminde kendini gösterir. Erişkinde, bu hormon, akromegali yapar.

Bu hormon; dopamin, norepinefrin, GABA gibi çeşitli nöromedyatörlerle uyandırılır. Şizofren hastalarda GH salgılanması ile ilgili olarak, birbirinden farklı, hatta zaman zaman çelişen veriler bildirilmektedir (3).

Kimi şizofrenlerde beynin meydana getirdiği GH eksikliği tespit edilmiş, kimilerinde ise dopamin, GABA vb. mediyatörlerin uyarılarının künt GH cevapları elde edilmiş ve bu olay GH salgılanmasındaki olağandışılığı gösteren bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Yine tedavi görmeyen kronik (süregen) şizofrenlerin bir bölümünde bazal GH düzeyi düşük bulunurken, bir bölümünde artış bulunmuş, olguların çoğunda ise bazal GH düzeylerinde fark bulunamamıştır. Bu gözlemler, şizofrenlerde spontan GH salgılanmasının değişebileceğini göstermektedir (16).

Ergen çağındaki şizofrenlerde, TRH (titropin releasing hormon) verildiğinde, GH salgılanmasında artış gözlenir. Bu durum erişkinlerde seyrekdir. Buradan yola çıkarak, şizofrenlerdeki hipotalamo-hipofizer işlev anomalilerinin gelişmesinde başlangıç yaşının önemi vurgulanmakta ve bunun ailedeki şizofreni hikayesi ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (3). Şizofrenlerde bazal GH değerleri yüksek bulunmuştur. Provakasyon testlerinde dopamini uyaran veya arttıran ilaçlar kullanılmıştır (3).

ŞİZOFRENİ ve PROLAKTİN

Laktotrop hormon, LTH

Büyüme hormonu ile ortak yapı kısımları vardır. Meme bezinin gelişmesini ve büyüme hormonuna benzeyen metabolizma değişikliklerini uyarır. Doğumdan sonra hızla azalması, süt emzirilmesi ile ilişkisi olduğunu kuşkulandırır. Gebelikte sentezi artar (2).

Prolaktin salınımı, ön hipofizde santral sinir sisteminin belirli dopaminerjik sistemlerinin tonik inhibisyonu altındadır. Özellikle, tuberoinfundibuler dopamin yolu bu konuda önemlidir. Çünkü, buradaki dopaminerjik nöronlarda üretilen ve portal sistemle ön hipofizin laktotrop hücrelerince taşınan "majör prolaktin inhibe edici faktör" olduğu düşünülmektedir. Buradan yola çıkarak, şizofrenlerde prolaktin salınımının ölçülmesinin dopamin etkinliği konusunda bilgi verebileceği düşünülmüştür. Ancak çalışmaların çoğunda bu konuda negatif sonuçlar elde edilmiştir. Buna rağmen, Johnstone ve ark. çalışmalarındaki ise şizofreninin pozitif bulgular ile prolaktin arasındaki bir ilişkiden söz edilmekte ve dolayısı ile pozitif bulguların SSS'de artmış dopaminerjik etkinlik ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (4).

Öte yandan nöroleptik ilaçlar kullanıldığında, hipofizde laktotrop hücrelerdeki dopaminerjik reseptörler bloke olur, tuberoinfundibuler dopaminerjik sistemdeki iletim azalır ve prolaktin salınımında artış izlenir. Ancak, bu artış çok değişken olduğundan, tedaviye cevabı değerlendirmede güvenli değildir. Kimi hastalarda uzun süre nöroleptik kullanıma bağlı olarak tuberoinfundibuler dopaminerjik sistemlerde gelişen tolerans, serum prolaktin düzeyinde düşme ile kendini gösterebilir (6).

Serum prolaktin seviyeleri antipsikotik kullanan galaktoreli hastaların değerlendirilmesinde kullanılır. Antipsikotikler, hipofizde dopamin reseptörlerini bloke eder ve böylece özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere prolaktin sentezine yol açar. Serum prolaktin seviyeleri tıbbi tedavinin kesilmesi ile normale dönmelidir. Son olarak, aşırı kokain kullanımından kaynaklanan yoksunluk sendromu sırasında hastalarda yüksek prolaktin seviyeleri bildirilmiştir (7).

ŞİZOFRENİ ve KOLESİSTOKİNİN

Pankreas enzimlerini çok miktarda salgılayan, safra kesesini kasan bir etkene kolesistokinin-pankrezozimin adı verilmiştir. Bu duodenum ve jejunum mukozalarından elde edilmiştir. Bu hormon, o mukozalara asid, aminoasid ve yağ asitlerinin değmesi ile salgılanır. Gastrinin ve sekretinin etkilerini de gösterir (3).

Bu peptid gastrointestinal bir hormon olmakla beraber, çalışmalarda memeli beyinde de tespit edilmiştir. Kolesistokinin (CCK) benzeri peptidlerin ve dopaminin mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik nöronlarda birlikte tespit edilmesi, şizofrenide CCK'nin rolünü gündeme getirmiştir. CCK ile dopamin arasında nöromodülatör-nörotransmitter şeklinde karşılıklı bir ilişki bulunabileceği ve böylece, gerek bu peptid gerekse benzeri peptidlerin nöroleptik, hatta antipsikotik etkilere sahip olabileceği akla gelmelidir (12).

CCK dopaminerjik sistemin fonksiyonlarını etkiler. CCK peptidleri dopamin turnoverini ve salınımını azaltır. Beynin gelişimi sırasında daha çok CCK aktivitesine sahiptir. Bu gelişim sırasında kortekste yerleşik CCK aktivitesi gösteren hücreler, bu bölgelere yönelen afferent bağlantılar için "mıknatıs" özelliği gösterirler ve bu hücreler, kortikal gelişim için vazgeçilmezdir (13).

Şizofreninin gelişim hipotezindeki "lezyonu" açıklamakta CCK hipotezinin yararı olmaktadır. Eğer, CCK yaklaşımı doğru kabul edilirse, hangi genetik etkenlerin ne yolla CCK nöronları üzerindeki bağlanma yerlerinin gelişimini engellediğini tespit etme, çalışmaların bundan sonraki aşamasını oluşturmalıdır (18).

Bazı yeni çalışmalarda, kolesisokinin (CCK) ve ilgili peptidlerin şizofreni patogenezinde rol oynadığına dair deliller elde edilmiştir. CCK ile ilgili peptidler SSS'nin değişik alanlarında ve limbik bölgedeki nöronlarda dopamin ile yanyana bulunur. CCK'nin mezolimbik dopaminerjik nöronlardaki dopaminin salınımını inhibe ettiği ve tip 2 şizofrenide bazı beyin bölgelerinde azaldığı bildirilmiştir. Bu bulguların ışığında CCK'nin şizofren hastaların en azından bir grubunda antipsikotik bir etki gösterdiği söylenebilir (19).

Beyinde ve özel olarak hipofizde yer alan opiat peptidleri şizofreni patogenezinde önemli bir yer işgal etmektedir. Opiat peptidleri içinde bu yönden en önemlileri ∞ -endorfinler olarak bilinmektedir. ∞ -endorfinlerle ilgili çalışmalarda ilginç sonuçlar alınmıştır (3).

Bu çalışmaların sonuçlarına göre, şizofren hastaların bir kısmında ∞ -endorfin defekti vardır. Bunlarda endorfinler endojen antipsikotik bir ajan gibi rol oynamakta ve eksikliklerinde psikotik bir süreç başlamakta ya da hızlanmaktadır.

ŞİZOFRENİDE PİNEAL MELATONİN

Melatonin, MAO enziminin bir inhibitörüdür. Şizofrenide melatonin salgısı azalır. Bir başka hipotez ise, melatonin salgısının konjenital olarak bozuk olmasıdır (3).

Sonuçlar şöyle özetlenebilir:

- 1) Melatoninin hipoaktivitesi, bir grup şizofrende serebral atrofinin, negatif semptomların bozulmuş kognitif işlevlerin göstergesidir.
- 2) Melatonin hipoaktivitesi, bir grup şizofren hastada genetik duyarlılığa işaret edebilir.
- 3) Melatonin hipoaktivitesi, ilaca bağlı hareket bozuklukları için bir gösterge kabul edilebilir. Geç diskinezi, parkinsonizm, distoni tablosu, pineal gland kalsifikasyonları ile beraberdir.
- 4) Melatonin hipoaktivitesi nöroleptiklere karşı kötü cevaba sebep olur. Nöroleptiklerin melatoninle kombine edilmesi tedavi etkinliğini artırır.

5) Nöroleptiklerin melatoninle verilmesi anormal istemsiz hareketlerin gelişmesini engeller (9).

ŞİZOFRENİ ve TİROİD HORMONLARI

Tiroid hormonunun merkezi sinir sisteminin normal gelişiminde rol oynadığı ve postnatal hayatın kritik dönemleri sırasında meydana gelecek bir tiroid yetersizliğinin beyin gelişiminde bozukluğa yol açabileceği kabul edilmektedir. Primer tiroid bezi disfonksiyonu gösteren hastalarda davranış değişikliği gözlenmesi olağandır. Bazı durumlarda paranoya gibi gerçek psikoz gelişebilir (5).

Artık, tiroid fonksiyon bozukluklarında psikiyatrik semptomatolojinin araştırılması değil, psikiyatrik hastalarda tiroid fonksiyonlarının araştırılması noktasına gelindiği muhakkaktır (17).

KORTİZOL ve ŞİZOFRENİ

Tiroid hastalığında olduğu gibi, adrenal bozuklukta, Mood bozukluğu, anksiyete, psikoz, delirium ve demans gibi geniş çapta psikiyatrik bozukluklarla birliktelik gösterebilmektedir. Öncelikle, kortizol aşırı salgısı olmak üzere, kortizol salınımındaki anormallikler affektif bozukluk gösteren hastalarda sıklıkla bildirilmiştir. İlginç olarak, majör depresyonlu hastalara göre şizofrenik hastalarda hiperkortizolizm açısından düşük bir prevalans bildirilmiştir (9).

Bazı araştırmacılar, antipsikotik ilaçlar ile tedavi edilen şizofrenik hastalarda "plazma homovalinik asid" (bir dopamin metaboliti) değerlerindeki düşüşün, psikozun iyileşme derecesi ile paralellik gösterdiğini bildirmiştir (8).

ŞİZOFRENİDE DEKZAMETAZON SUPRESYON TESTİ

Değişik çalışmalarda DST'de supresyondan kaçış şizofren hastalar için % 5-71 arasında değişmektedir. Öte yandan DST'de supresyon kaçış gösteren hastaların büyük çoğunluğunu negatif şizofren olgularıdır. Bir çalışmada, negatif şizofrenlerde supresyondan kaçış % 46 gibi yüksek bir oranda iken, pozitif şizofrenlerde bu oran % 10'larda kalmıştır (3). Klinik tabloya depresyon ya da distimi eşlik etmediği halde kronik şizofrenlerin % 30 kadarında da

DST'de supresyondan kaçış gözlenmiştir. Akut şizofrenlerde de % 48 gibi yüksek oranda supresyondan kaçış görülen çalışmalar vardır. Şizofren hastalarda (geç diskinezili) DST'de supresyondan kaçış daha sık karşılaşılan bir durumdur. Bu kaçış, doğrudan artmış reseptör duyarlılığı ile ilgilidir. Geç diskinezi patogeneğinde dopamin reseptör duyarlılığının artışı da DST'de supresyondan kaçışa sebep olmaktadır (16).

GONADOTROPİNLER, SEKS STEROİDLERİ ve ŞİZOFRENİ

Şizofrenik hastalarda GnRH uygulamasında FSH cevabının azalmış olduğu ve hastaların önemli bir bölümünde GH salgısında anormal artışlar olduğu bildirilmiştir. Dopamin reseptör blokerlerinin (antipsikotikler gibi) FSH ve LH konsantrasyonlarında önemli bir azalmaya sebep olduğunu gösteren bulgular mevcuttur. Bu bulgular, ortada bir primer defektin olduğunu göstermekle beraber, kesin sonuç için erken sayılır (9). Luteinizan hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon 5fsh7 düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu hormonların azalması ile hastalığın başlama yaşı ve hastalığın süresi arasında doğru orantı olduğu bulunmuştur (10).

Diğer bulgular arasında, tirotropin "releasing" hormon (TRH) ya da gonadotropin "releasing" hormon (GnRH) stimülasyonuna "büyüme (growth)" hormon ya da prolaktin salınması cevabının alınamaması ve apomorfin stimülasyonuna "growth" hormon salınması cevabının alınamaması sayılabilir. Bu bulgular negatif semptomların varlığı ile doğru orantı gösterir (16).

ADH SALGILANMASI

ADH salgılanması anormal derecede artarsa vücutta sıvı birikimi ortaya çıkar, bunun sonucunda hiponatremi tablosu meydana gelir. Buna "uygunsuz ADH salgılanması sendromu" denir.

Psikiyatrik açıdan, bunun önemi üç sebepten dolaydır:

- 1) Hiponatremi mental durum değişiklikleri gösterir (genellikle delirium tarzında).
- 2) Uygunsuz ADH salınımı sendromu, nöroleptikler

ile ilişkilidir. Uygunsuz ADH salınımı sendromu ile kronik psikoz ve sigara içimi arasında münasebet vardır.

3) Psikoz, polidipsi ve uygunsuz ADH salınımı sendromu bir triad olarak ele alınır (9).

SOMATOSTATİN

Esas olarak median eminesteki sinir uçlarında ve paraventriküler nukleusta lokalize olan nörosekretuar nöronlarda da bulunan bir hipotalamik tetrad-kapeptiddir. GH salınımını inhibe etme özelliğinden dolayı somatostatin adı verilir. Bazı şizofrenlerde, mood bozukluğu olanlarda, gerek lomber gerekse ventriküler serebrospinal sıvıda düşük somatostatin seviyesi gibi benzer bulgular bildirilmiştir (3).

ŞİZOFRENİ ve PROSTAGLANDİNLER

"Yerel etkili hormonlar" olarak düşünülür. Etkisi; hayat için esansiyel değildir, fakat yoklukları veya aşırı oluşumları ile hücre düzeyindeki homeostazi derin bir şekilde değiştirebilirler (14).

Şizofrenide prostaglandinlerin rolü konusundaki görüşler çelişkilidir. Feldberg 1976'da şizofreninin prostaglandin fazlalığına bağlı olabileceğini ileri sürmüş, buna delil olarak da prostaglandin E1 (PGE1)'in hayvanlarda katalepsi meydana getirdiği ve endotoksine bağlı kataleptik durumlarda da artmış PGE1 seviyeleri görüldüğünü bildirmiştir (3).

Buna zıt bir görüş ise, Horrobin'in şizofreninin prostaglandin eksikliğine bağlı olduğu görüşüdür. Buna göre; azalmış prostaglandin etkinliği, dopamin salınımının azalmış baskısını (inhibisyonunu) etkileyerek dopaminerjik etkinliği kolaylaştırmaktadır. Bu görüş, şizofren hastaların işlevleri ile plateletlerinde prostaglandin etkinliğinin azaldığını bildiren verilerle de uyumludur.

ŞİZOFRENİ ve NORADRENALİN

Noradrenalin, her şartta kan basıncını yükseltir. Hiperglisemi yapıcı etkisi adrenalinden daha azdır. Noradrenalin başlıca sempatik sinirlerde bulunur. Nöronlarda yapılan noradrenalin ise, nörotransmisyon yapıktan sora, tekrar nörona geri alınır ve inaktif depolanma biçimine çevrilir.

Rezerpin merkezi sinir sisteminde katekolamin depolarını boşaltan ilaçtır. Şizofrenide rezerpinin tedavi edici etkinliği eskiden beri bildirilmektedir. Bu noktadan hareketle şizofren hastalarda dopamin gibi, diğer bir katekolamin olan noradrenalinde de yükselme olabilir mi? Bu hipotezi destekleyen gözlemleri vardır (11).

Paranoid şizofrenide artmış noradrenalin düzeyi, muhtemelen noradrenalin sentezi üzerindeki inhibitör kontrolün ortadan kalkması ya da duyarsızlaştırması ile ilgilidir.

Sonuç olarak görünen, şizofren hastaların bir kısmında da olsa noradrenalin hiperaktivasyonunun ve buna primer mi, sekonder mi olduğu pek belli olmayan $\alpha 2$ reseptör duyarlılığında azalmanın varlığıdır. Bir başka nokta da adenilsiklaz-CAMP sistemindeki bozulma noradrenerjik hiperaktivasyonun sebebidir.

Uzun süreli antipsikotik ilaç uygulamasının lokus seruleustaki noradrenerjik nöronların aktivitesini azalttığı ve bazı antipsikotiklerin $\alpha 1$ -adrenerjik ve $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörler üzerinde etkinlik göstererek terapötik etki ortaya çıkardığı bildirilmektedir. Dopaminerjik ve noradrenerjik aktivite arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış ise de noradrenerjik sistem bozukluklarının hastalarda sık rölapsların ortaya çıkmasına zemin hazırladığı görüşü üzerinde giderek birleşilmektedir (10).

ŞİZOFRENİ ve SEROTONİN

Şizofrenlerde değişik çalışmalarla belirlenmiş, bir serotonerjik disregülasyonun karşılığında söz edilmiştir. Disregülasyon olduğunu vurgulayan bulgular (14);

a) Kronik şizofrenlerde kanda ve trombositlerde serotonin miktarlarında, BOS'da da 5-HIAA değerlerinde artış görülür. Akut ve paranoid hastaların BOS-5-HIAA değerlerinde ise düşme görülür.

b) BT'de kortikal atrofi ve artmış ventrikül beyin oranı (VBR) gösteren hastalarda ajitasyon içindeki hastalar düşük BOS-5-HIAA değerlerine sahiptir.

c) Şizofrenlerde ve akrabaları şizofren olup kendileri

normal olan kişilerde BOS-5-HIAA değerleri ya yüksek ya düşük bulunmaktadır.

d) Nöroleptiklerin serotonerjik reseptörleri doğrudan etkilemesi gibi, serotonerjik bir ilaç olan fenfluramin de hastalardaki negatif semptomları artırır ^(b).

Kronik şizofren hastalar uzun süreli izleme çalışmalarında fizyolojik, davranışa ait, çevresel ve psikolojik değişimlerden bağımsız, stabil 5-HT seviyeleri göstermektedirler. Yani hastanın 5-HT seviyesi başlangıçta yüksekse, izleme çalışmasının sonunda yüksek çıkmaktadır. Halbuki, bipolar hastalar 5-HT seviyelerinde mevsimlik ve gün içi değişimler göstermektedirler ⁽³⁾.

Klozapin, risperidon ve ritanserinin gibi, atipik anti-psikotik olarak adlandırılan ilaçların serotoninle ilişkili ekinliklerinin olması şizofreni araştırılmasında serotonin üzerinde daha çok durulmasına yol açmıştır. Psikotik semptomların yatıştırılmasında ve D2 reseptörü antogonizması ile ilişkili hareket bozukluklarının gelişmesini önlemede serotonin (5-hidroksitriptamin) ip 2 (5-HT2) reseptörünün antagonize edilmesinin önemli olduğu üzerinde durulmaktadır ⁽¹⁰⁾.

ŞİZOFRENİ ve İMMÜNİTE

Şizofreninin enfeksiyöz bir etyolojik zemini bulunduğu bir süredir savunulabilmektedir. Bu görüş, özellikle enfluenzae Von Economo ensefalitlerinin pandemirlerinden sonra görülen psikoz benzeri tabloların artışı ile birlikte daha fazla taraftar toplamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, daha çok genlerle taşınan enfeksiyöz ajanlara yönelmiştir. Enfeksiyon sonucu SSS'de dopaminerjik aktivasyon bozulmaktadır. Önemli bir nokta, şizofreni tablosu ortaya çıkarılabilecek enfektif ajanların virüsler olarak düşünülmesidir. Çünkü, virüsler, uzun yıllar latent olarak kalabilirler, yapısal bozukluğa sebep olmayabilirler, zaman zaman alevlenme ve remisyon dönemlerine girmeleri ile dikkati çekerler ⁽¹⁵⁾.

Retrovirüs ve Epstein Barr virüslerinin enfeksiyonları ile birlikte psikiyatrik bozuklukların görülmesi, şizofreninin viral etyolojisi ile ilgili polemikleri canlandırmıştır.

Günümüzde viral etyoloji hipotezi en önemli ispatını, şizofrenlerin önemli bir kısmının kış ve ilkbaharda doğması ve bu dönemde viral enfeksiyonların yaygın olmasından alır. Şizofren vakalarının yüksek olduğu bölgelerde, spesifik virüs enfeksiyonlarının da yüksek olduğu gözlenmektedir ⁽³⁾.

Viral etyolojide immünolojik bulgular humoral ve hücresele immünite çalışmalarından elde edilmiştir. Humoral immünite antijenin B-lenfositlerini plazmositlere dönüştürmesi ile gerçekleşir. Plazma hücreleri de antijene spesifik olan immünoglobulinleri salgılar. Bu antikolarlar IgA, M, G, E, D'dir. Antikoların büyük çoğunluğunda IgG'dir.

Hücresele immünite T lenfositlerince meydana getirilir. İki tipi vardır; a) efektör T lenfositleri, b) düzenleyici T lenfositleri.

Düzenleyici T lenfositleri lenfokin salgırlar. Bunlardan interlökin I (IL-1)'in beyne etkisi ile bazı davranışa ait parametrelerin değiştiği bildirilmiştir. IL-1 kortikotropin releasing hormonu (CRH) uyararak hipotalamo-hipofizoadrenal aksı ve otonom sinir sistemini aktive eder. Bu aktivasyonla birlikte davranışa ait değişiklikler başlar. Şizofrenlerde atipik lenfositlere rastlanıldığı bildirilmiştir. Özellikle, kanser hücrelerinin üzerinde LeY antijeninin şizofren ve bipolar hastalarda fazla miktarda bulunduğu, ancak şizofrenlerde bipolarlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. LeY antijeni viral hepatit ve AIDS hastalarında da yükselmiştir ⁽¹⁶⁾.

Öte yandan interlökin 2 (IL-2) reseptörleri (akut enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklarda artış gösterirler) şizofreni yönünden konkordans gösteren ikizlerde normal kişilere göre daha yüksek bulunmuştur. Şizofreni yönünden diskordan olan ikizlerde de hasta olan eşin, normal eşe göre daha yüksek bir IL-2 değeri gösterdiği bildirilmiştir.

Şizofrenide humoral immüniteye yönelik araştırmalar hayli fazladır. Bir kısım araştırmacılar, akut ve kronik hastalarda IgG, IgA ve IgM düzeylerinde artış, diğerleri de IgG, IgA, IgM değerlerinde azalma tespit etmiştir. Şizofreni dışı bazı psikiyatrik hastalıklarda da örneğin depresyonda IgM düşüklüğü bildirilmiştir.

Antinükleer antikor (ANA) şizofrenide dikkat çekicidir. İlaçlara (nöroleptik ve lityum gibi) bağlı ANA artışı ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. ANA artışı, bazı uzamış ilaç tedavileri ile hastalığın ilk atağı ile birlikte belirginleşmektedir.

Şizofren hastalarda nöroleptiklerin immün sistem üzerinde değişik etkilerde bulunduğu bilinmektedir. Doğal öldürücü hücreler (natural killer) özellikle herpes enfeksiyonlarında önemlidir ve bilindiği gibi herpes enfeksiyonu, şizofreni etyolojisinde önemli bir noktayı oluşturur⁽³⁾.

Kontrollerle karşılaştırıldığında, şizofrenlerde daha çok NK aktivasyon azlığına rastlanmaktadır. Lenfosit aktivasyonundaki bu azalma özellikle herpes enfeksiyonlarına karşı duyarlılık artışını vurgular. Bu enfeksiyonlara yakalanmak serum interferon düzeylerini yükseltir. İnterferon düzeyinde yükselmenin şizofrenlerde de görüldüğü daha önceden bildirilmiştir.

Psikonöroimmünoloji: Şizofrenik hastalarda T hücresi interlökin-2 yapımında azalma, periferik lenfositlerin sayısında ve cevap verme seviyesinde düşme, nöronlarda anormal hücre sel ve humoral cevap ve beyne yönelik (antibeyin) antikorlar tespit edilmiştir. Bu veriler nörotoksik bir virüsün ya da endojen otoimmün bir bozukluğun etkileri olarak yorumlanabilir denmektedir⁽¹⁰⁾.

KAYNAKLAR

- Balcıoğlu İ: Endokrinolojik hastalıklarda psikiyatrik belirtiler. Yeni Symposium 1-2:39-45, 1988.
- Cantell K, Pulkkinen E, Elosuo R et al: Ann Clin Res 12:131-32, 1980.
- Ceylan EM: Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri. Şizofreni I. Cilt, Birinci Baskı, 150-223, 1993.
- De Lisi LE, Neckers LB, Weinberger DR, et al: Br J Psychiatry 139:513, 1981.
- Doksat KM, Balcıoğlu İ: Tiroid ve paratiroid hastalıklarında görülen psikiyatrik bulgular. Yeni Symposium 1:5-8, 1995.
- Gattaz WF: Biol Psychiatry 31:209-16, 1992.
- Hirschowitz J, Zemian FP, Garver DL: Am J Psychiatry 139:646-49, 1982.
- Kayaalp O: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 3. Cilt, Sayfa 2587, 3. Baskı, 1986.
- Kocabaşoğlu N, Balcıoğlu İ, Karaca E, Somay G: Nöropsikoendokrinoloji. Yeni Symposium 2-3:100-8, 1995.
- Köroğlu E: Şizofreni. Psikiyatri (7). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1996.
- Lal S: Growth hormone and schizophrenia. Psychopharmacology. The Third Generation of Progress Meltzer HY (ed). Raven Press, 809, 1987.
- Nasrallah HA, Olson SC, Mc Calley M, et al: Arch Gen Psychiatry 43:157-59, 1986.
- Revelley MA, de Bellerocche J, Recordati A, et al: Biol Psychiatry 2:413-20, 1987.
- Rose MR: Psychoendocrinology. In: William's Textbook of Endocrinology Seventh Edition, Wilson TD, Foster (eds), WB Saunders Company, USA, 653-81, 1985.
- Sarioğlu Y, Kaya T: Şizofrenik hastalarda ve normal kontrollerde serum DBH aktiviteleri, nöroleptik ilaçların serum DBH üzerine etkileri. I. Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu, İstanbul, 1991.
- Songar A, Kocabaşoğlu N, Balcıoğlu İ, Karaca E, Somay G: Psikiyatride laboratuvar tetkikleri. İÜ Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 1995.
- Şarman K, Doğan YB: Psikoendokrinoloji. Türkiye Klinikleri 41:78, 1984.
- Tayşi K, Say B: Dermatogliflikler. Tıbbi genetik. Hacettepe Üniv Yayınları, A-12, 1. Baskı 205-221, Ankara, 1975.
- Watson CG, Kucal T, Tilleskjær C, et al: Arch Gen Psychiatry 41:85, 1984.
- Yenson M: İnsan biyokimyası. Genişletilmiş 7. baskı. Ankara, 1995.