

Şizofrenide yıkım olan ve olmayan hastaların immunolojik özellikler bakımından karşılaştırılması

Şebnem PIRILDAR,¹ Baybars VEZNEDAROĞLU,¹ Ender TERZİOĞLU,² Süha ÖZAŞKINLI,³ Fisun AKDENİZ,¹ Aysın NOYAN¹

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada şizofrenide yıkım olan (defisit) ve yıkım olmayan (non-defisit) hastaların immunolojik değişkenler bakımından karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya 56 hasta alınmıştır. Hastalar Carpenter ve arkadaşlarının Yıkım Sendromu Ölçütleri'ne göre, yıkım olan ve yıkım olmayan şeklinde iki gruba ayrılmışlardır. Hastalardan alınan kan örneklerinde lenfosit alt tipleri, kompleman 3 ve kompleman 4, IgA, IgG, IgM ve IgE düzeyleri araştırılmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırma verilerin niteliğine göre ki kare ve varyans analizi ile SPSS programı ile yapılmıştır. **Bulgular:** Yıkım olan grupta IgE düzeyi ortalamaları yıkım olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek ($p=0.02$), NK hücre (natural killer-doğal öldürücü hücre) aktivitesi ise düşük olarak bulunmuştur ($p<0.01$). Diğer immunolojik değişkenler bakımından iki grup arasında fark saptanmamıştır. **Sonuç:** Yıkım olan grupta IgE düzeyi yüksekliği otoimmün bir sürece ilişkin bir kanıt olabilir. IgE düzeyi yüksekliği Th2 tip immun yanıtla ilişkilidir. Allerjik ya da başka saptanabilmiş tıbbi bir hastalık olmadan IgE yüksekliği otoantikör yapımıyla ilişkilidir ve otoimmün bir süreci desteklemektedir. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi 2001; 2(4):197-203*)

Anahtar sözcükler: Şizofreni, otoimmünite, yıkım sendromu

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to compare deficit and non-deficit schizophrenic patients by means of immunological variables. **Method:** Fifty-six patients were enrolled in the study. They were divided into two groups as "deficit" and "nondeficit" according to "deficit syndrome" criteria reported by Carpenter et al. Plasma levels of Complement 3, Complement 4, IgA, IgG, IgM, IgA and Lymphocyte subgroups were examined in all patients. The SPSS programme was used to compare the immunological variables. **Results:** IgE levels of the deficit group were higher ($p<0.02$) and NK activity was lower ($p<0.005$) significantly when compared with the deficit group. **Conclusion:** There is a difference between the two groups with respect to immunological variables. The elevated IgE levels of the deficit group in the absence of an allergic reaction suggest that there may be an autoimmune process contributing to the ethiopathogenesis of the deficit syndrome, since elevated levels of IgE is associated with Th2 type immune response. (*Anatolian Journal of Psychiatry 2001; 2(4):197-203*)

Key words: Schizophrenia, autoimmunity, deficit syndrome

¹ Yrd.Doç.Dr., ³ Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İZMİR

² Prof.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, İmmunoloji Bilim Dalı, ANTALYA

Yazışma Adresi:

Dr. Şebnem PIRILDAR, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, 35100 Bornova/İZMİR

GİRİŞ

Son 10 yılda şizofrenide immun sistem işlevlerinde değişikliklerin bildirildiği çok sayıda çalışma vardır. Ancak şizofreni etyolojisinde doğrudan rol oynayan otoimmun bir sürecin varlığı kesin olarak ortaya konmamıştır.¹⁻³

Şizofrenide hücrel bağışıklık sistemine ilişkin bozukluklar, periferik kanda atipik lenfosit hücreler, mitojene anormal lenfoproliferatif yanıt ve T hücrelerinin sayı ve oranlarında değişiklikler şeklinde özetlenebilir.^{4,5}

Şizofrenik bozukluklu hastalarda en fazla araştırılmış immunolojik değişkenlerden biri NK (natural killer=doğal öldürücü) hücre aktivitesidir. De Lisi, şizofrenik bozukluk tanılı hastalarda NK hücre aktivitesinin yüksek olduğunu ve şizofrenili hastalarda kanser görülme riskinin düşük olmasının da buna bağlı olabileceğini bildirmiştir. Yovel ve arkadaşlarının çalışmasında da, şizofreni hastalarında NK hücre aktivitesinin yüksek olduğu ve sigara içme oranının yüksek olduğu bu grupta akciğer malignitesi de dahil tüm malignite oranlarının düşük olmasının bu şekilde açıklanabileceği ileri sürülmüştür.⁸ Ancak bulgular tartışmalıdır. NK hücre aktivitesinin normal olarak bulunduğu çok sayıda çalışma da vardır.^{6,7}

Şizofrenide immunolojik değişiklikler araştırılırken hastalığın klinik evresi de dikkate alınmalıdır. Akut alevlenme döneminde hastaneye yatırılan 14 şizofrenik bozukluk tanılı hastanın immunolojik özellikler bakımından incelendiği bir çalışmada, yatıştaki NK aktivitesinin 4. ve 8. haftalardaki NK aktivitesine göre düşük olduğu bildirilmiştir.⁹ Şizofreni hastalarında lenfosit alt tiplerine ilişkin de çok sayıda çalışma vardır. Akut şizofrenik bozukluk tanılı hastalarda T hücre yapısı ile ilgili olarak CD4(+) ve CD8(+) T hücrelerde azalma olduğu gösterilmiştir.¹⁰ Mc Allister ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise, şizofreni hastalarında CD5(+) B lenfositlerde artış olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hem klasik antipsikotikler, hem de klozapinle CD5(+) B lenfosit sayısının arttığı ve diğer lenfosit alt tiplerinin oranlarının değişmediği bildirilmiştir.¹¹ Printz ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde şizofrenili hastalarda CD5(+) B lenfosit sayısında artış olduğu bildirilmiştir.¹²

Theodoropolou ve arkadaşları şizofrenide saptanan antinükleer ve antisitoplazmik antikorlar, IL-2 yapımında azalma, IL-2 serum solubl reseptör konsantrasyonunda artma, IL-6 konsantrasyonunda artma ve hastalığın HLA anti-jenleri ile ilişkisinin sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi diğer otoimmun hastalıkların da karakteristik özellikleri olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmalarında hiç tedavi görmemiş kronik şizofreni hastalarında saptadıkları sitokinlerle ilgili değişikliklerin doğrudan hastalığın patofizyolojisi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.¹³

Schattner ve arkadaşlarının lenfosit alt tipleriyle şizofreni arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmasında ise şizofrenide otoimmun ya da viral hipotezi destekleyecek bulgu elde edilmediği bildirilmiştir.¹⁴

Şizofreni etiyopatogenezinde sıvısal bağışıklık sistemine ilişkin, sonuçları birbiriyle çelişen çok sayıda çalışma vardır. Ancak bu çalışmalarda şizofreniye özgü sonuçlar elde edilmemiştir. Değişik çalışmalarda IgG, IGA ve IgM düzeylerinde artış bildirilmiştir. Ancak elde edilen bulgular antipsikotik kullanımı, hastalığın klinik evresi gibi değişkenlerle ilişkili olabileceğinden, hastalığın etiyopatogenezini doğrudan ilişkilendirilmesi güçtür. Reichelt ve arkadaşları şizofreni hastalarında serum IgA düzeyini yüksek olarak saptamışlardır.¹⁵ De Lisi kendi çalışma sonuçlarının da bu bulgularla uyumlu olduğunu ve serum IgA düzeyi normal olan hastaların, IgA düzeyi yüksek olan hastalara göre tedaviye yanıtlarının ve prognozlarının olumlu olduğunu bildirmiştir. Öte yandan şizofreni hastalarında immunglobulin düzeylerinde değişiklik saptanmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁶

Şizofrenik bozukluk tanılı hastalarla yapılan immunolojik çalışmaların hemen tümü, bu hasta grubunu tek bir grup olarak ele alan ve normal bireylerle karşılaştıran çalışmalardır. Oysa, şizofreni belirtileri ve bu belirtilerin altında yatan etiyopatolojik süreçleriyle çeşitlilikler göstermektedir. Araştırmacılar çalışma sonuçlarının çeşitliliğini ve çelişkileri şizofrenik bozuklukta farklı hastalık alt tipleri ya da hastalığın farklı boyutlarının bir arada değerlendirilmesine bağlı olabileceğini öne sürmekte ve

bu alanda hastalığın klinik olasılıkla da etiyo-patolojik çeşitliliğini göz önünde bulunduran çalışmaların gerekliliğini vurgulamaktadırlar.¹⁷ Carpenter ve arkadaşlarının şizofrenide klinik çeşitliliğe ilişkin “Psikopatoloji Alanları” ve “Yıkım Sendromu” kavramları göreceli olarak yeni kavramlardır. Carpenter ve arkadaşları şizofrenide bağımsız olarak araştırılmasını önerdikleri beş psikopatoloji alanı tanımlamış ve yıkım (defisit) sendromu da araştırmaya değer bir psikopatoloji alanı olarak önermişlerdir. Bu şekilde şizofreni patofizyolojisi yerine özgün bir alanın patofizyolojisini araştırma imkanı doğmuştur. Carpenter ve arkadaşları negatif belirtilerin birincil ve ısrarlı olması durumunda “yıkım” (defisit) terimini önermişler ve “Yıkım Sendromu” kavramını psikiyatri gündemine getirmişlerdir.^{18,19}

AMAÇ

Şizofreninin heterojen bir bozukluk olduğu ve birden fazla “belirti kümesi - altta yatan etiyo-patolojik süreç” içerdiği düşünülmektedir. Bu önermeden yola çıkarak farklı şizofreni hasta gruplarının/şizofreninin farklı boyutlarının farklı immunolojik özellikler taşıdığı düşünülmektedir. Klinik özellikler, bilişsel özellikler ve beyin görüntüleme bulguları bakımından farklı olduğu gösterilmiş yıkım sendromunun immunolojik özellikler bakımından da farklı olacağı öngörülmüş ve yıkım sendromunun altında yatan etiyo-patolojik süreçlerde immunolojik değişikliklerin etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Hasta seçimi

Çalışmaya DSM-IV’e göre şizofrenik bozukluk tanısı konan, 15-60 yaşları arasında, gönüllü onay formu veren, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı’nda yataklı ve ayaktan birimlerde tedavi gören 56 hasta ardışık olarak alınmıştır. Nörolojik ya da immunolojik hastalık, alkol-madde kötüye kullanımı ya da ateşli bir hastalığın varlığı dışlama ölçütleridir.

Değerlendirmeler

DSM-IV kriterlerine göre şizofreni tanısı konarak çalışmaya dahil edilen her hastaya,

çalışmayı yürütenlerce hazırlanan bir form uygulanarak sosyodemografik veriler, hastalık ve ilaç öyküsü, uygulanan elektrokonvulsif tedavi sayısı ve aile öyküsü kaydedilmiştir. Şizofreni tanısı DSM-IV kriterlerine göre bir psikiyatri uzmanı tarafından klinik görüşme ile konmuştur. Antipsikotik ilaç dozları klorpromazin eşdeğeri olarak hesaplanmıştır.

Pozitif ve negatif belirtilerin değerlendirilmesinde Andreasen’in “Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği” (NBDÖ) ve “Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği” (PBDÖ) kullanılmıştır.

Hastalar Carpenter ve arkadaşlarının “Yıkım Sendromu Ölçütleri”ne (Kirkpatrick ve ark. 1993) göre “yıkım var” (defisit) ve “yıkım yok” (nondefisit) şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

İlaç yan etkilerinin değerlendirilmesinde “UKU Yan Etki Değerlendirme Ölçeği” kullanılmıştır.

Hastalardan alınan kan örneklerinde flow sitometri yöntemi ile lenfosit alt tipleri (CD3: total T hücresi, CD19: total B hücresi, CD4: T helper, CD8: T sitotoksik/supresor, AT: CD3 HLA-DR ya da aktif T hücresi), kompleman 3, kompleman 4 ve IgG, IgA, IgM, IgE düzeyleri araştırılmıştır. İmmunolojik araştırmalar Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmunoloji Laboratuvarı’nda nefelometre yöntemi ile (Benring Germany cihazı kullanılarak) gerçekleştirilmiştir. İmmunolojik değerlendirmeleri yapan araştırmacılar psikiyatrik değerlendirmelere ve psikiyatrik değerlendirmeleri yapan araştırmacılar immunolojik değerlendirmelere kördür.

İstatistiksel değerlendirme

Yıkım olan ve yıkım olmayan grupların karşılaştırılmasında kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için ki-kare ve sürekli değişkenler için varyans analizi SPSS bilgisayar istatistik programı ile uygulanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya E.Ü.T.F Psikiyatri AD.’da yatarak ve ayaktan tedavi gören 16 kadın ve 40 erkek olmak üzere 56 hasta alınmıştır. 28 hasta yıkım olan gruptadır ve yaş ortalaması 32.51 ± 8.87 , 28 hasta ise yıkım olmayan grupta yer

Tablo 1. Yıkım olan ve yıkım olmayan hastaların demografik ve bazı hastalık özellikleri bakımından karşılaştırılması

| Özellikler | Yıkım olan | Yıkım olmayan | p |
|----------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Yaş | 32.51±8.87 | 30.02±5.76 | 0.18 |
| Cinsiyet | E=21 K=7 | E=19 K=9 | 0.35 |
| Meslek | İş(+)=8 İş(-)=20 | İş(+)=22 İş(-)=6 | 0.0003 |
| Eğitim süresi | 9.69±2.82 | 11.83±3.56 | 0.0013 |
| Başlangıç yaşı | 21.86±6.24 | 23.82±5.46 | 0.1452 |
| Hastalık süresi (ay) | 84.27±71.43 | 72.26±50.65 | 0.0009 |
| Hastanede yatış süresi(ay) | 9.21±22.62 | 4.69±9.67 | 0.1991 |
| Antipsikotik dozu | 361.53±182.01 | 232.98±120.16 | 0.018 |
| EKT | 4.28±0.704 | 1.54±0.40 | 0.02 |

almaktadır ve yaş ortalaması 30.02±5.76 olarak saptanmıştır.

Yıkım olan ve yıkım olmayan hastaların değişik sosyodemografik veriler ve hastalık özellikleri bakımından karşılaştırılmasında, yıkım olan hastalarda yıkım olmayan gruba göre eğitim süresi daha kısa ($p<0.05$), hastalık süresi daha uzun ($p<0.05$), uygulanan EKT sayısı daha fazla ($p<0.02$), işsizlik oranı daha yüksek ($p<0.01$) bulunmuştur.

Yıkım olan grupta yer alan hastaların kullandığı antipsikotik dozları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0.05$). İki grup arasında cinsiyet, hastanede yatış süresi, yaş ve hastalık başlangıç yaşı bakımından fark saptanmamıştır.

İki grubun klinik belirtiler bakımından karşılaştırılmasında yıkım olan grupta hem negatif ($p<0.005$), hem de pozitif belirtiler ($p<0.005$) daha şiddetlidir.

İki grubun immunolojik değişkenler bakımından karşılaştırılmasında yıkım olan grupta IgE düzeyi yüksek ($p=0.02$), NK (natural killer) hücre aktivitesi düşük ($p<0.01$) olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Şizofrenik bozuklukta immunolojik özelliklerin araştırıldığı çalışmalarda, tüm hastaların tek bir grup olarak değerlendirilmesi bu alandaki çalışmaların önemli bir kısıtlılığıdır. Bu nedenle araştırmalarda hastalığın klinik çeşitliliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada hastalığın özgün bir boyutu olarak ele alınan “yıkım sendromu” olan ve olmayan hastalar arasında immunolojik özellikler bakımından farklılıklar saptanmıştır. Yıkım olan hastalarda yıkım olmayanlara göre IgE düzeyi daha yüksektir. Yıkım olan grupta saptanan IgE düzeyi yüksekliği, otoimmün bir süreç ile ilişkili olabilir. CD4(+) T hücreler salgıladıkları sitokinlere göre yardımcı “T hücre tip 1” (Th1) ve “T hücre tip 2” (Th2) olarak ayrılmaktadır. Th1 ve Th2 hücreleri, geç tip hipersensitivite reaksiyonunda rol almakta ve antikor oluşumuna yardım etmektedir. Th2 hücreleri tarafından oluşturulan IL-4, B hücreleri uyararak yoluyla IgE sentezini artırmaktadır. Yıkım olan grupta saptanan IgE düzeyi yüksekliğinin Th2 tip immun yanıtla ilişkili olabileceği düşünülebilir.^{20,21} Ramchand ve arkadaşları tedaviye dirençli şizofrenik bozukluk tanılı bir grup

Tablo 2. Yıkım olan ve yıkım olmayan hastaların immunolojik özellikler bakımından karşılaştırılması

| İmmunolojik özellikler | Yıkım olan | Yıkım olmayan | p |
|---------------------------|--------------|---------------|---------------|
| AT (aktif T hücresi) | 5.29±3.4 | 4.34±3.4 | 0.26 |
| C3 | 146.10±31.1 | 140.02±24.6 | 0.427 |
| C4 | 35.22±12.0 | 36.54±9.9 | 0.642 |
| CD19 (total B hücresi) | 8.91±4.1 | 8.28±4.1 | 0.536 |
| CD3 (total T hücresi) | 66.14±12.9 | 60.87±16.4 | 0.161 |
| CD4 (T helper) | 36.88±8.9 | 36.67±9.4 | 0.927 |
| CD8 (sitotoksik/supresor) | 30.29±7.1 | 30.38±6.4 | 0.95 |
| HLA-DR | 11.51±8.7 | 12.20±7.0 | 0.72 |
| NK | 11.75±6.2 | 17.13±8.7 | <0.01(f=7.15) |
| IgA (N= 70-400%mg) | 202.51±67.6 | 191.74±87.9 | 0.62 |
| IgG (N= 690-1400%mg) | 1187±198.7 | 1179±254.7 | 0.89 |
| IgM (N=34-240%mg) | 98.25±47.6 | 108.61±57.8 | 0.45 |
| IgE (N≤100) | 167.50±233.9 | 51.29±43.7 | <0.02(f=5.72) |

hastada IgE düzeylerinde yükseklik olduğunu bildirmişlerdir. Ramchand ve arkadaşları IgE düzeyi yüksekliğinin hastalığın bir alt tipi için belirteç olabileceğini öne sürmüşler ve hastalığın klinik çeşitliliğini göz önünde bulunduran çalışmaların gerekliliğini vurgulamışlardır.²² Şizofrenide sıvısal bağışıklık sistemine ilişkin diğer bir çalışmada IgA düzeyi yüksekliğinin tedaviye kötü yanıt ile ilişkili olduğunu bildirmesi, hastalığın farklı belirti boyutları ile immunolojik özelliklerin ilişkisini desteklemektedir.¹⁶

Bu çalışmada yıkım olan hasta grubunda NK hücre aktivitesi yıkım olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalmış olarak saptanmıştır. Literatürde şizofrenili hastalarda NK hücre aktivitesinde değişiklikler bildiren araştırmalar bulunmaktadır.^{5,6} Şizofrenili hastalarda NK aktivitesini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. NK hücre aktivitesinin antipsikotikler, psikososyal stresörler, sigara içimi gibi değişik faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. Bu nedenle bu bulgunun şizofre-

ni etiopatolojisi ile doğrudan ilişkisinden söz edebilmek güçtür, bu alandaki diğer araştırmalarla birlikte değerlendirilmelidir.

Çalışmaya alınan hastaların psikotrop ilaç kullanıyor olması nedeniyle, şizofreni etiopatogenezinde immunolojik mekanizmaların etkisi araştırılırken psikotrop ilaçların immun sisteme etkisi de dikkate alınmalıdır. Yıkım olan grupta hastalık süresi, hastanede yatış süresi ve kullanılan antipsikotik dozları daha yüksektir. Çalışmamızda iki grubun da antipsikotik kullanıyor olması ancak antipsikotik dozu gibi immunolojik özellikleri önemli derecede etkileyebilecek değişkenler bakımından eşlenmemiş olması çalışmanın ciddi bir kısıtlılığıdır. İki grup arasında hastalık süresi, hastanede yatış süresi, uygulanan EKT sayısı bakımından saptanan farklar da immun işlevler üzerine etkisi nedeniyle elde edilen verilerin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Öte yandan antipsikotiklere bağlı olarak ortaya çıkan immunolojik değişikliklerin şizofreni patofizyolojisinde enflamasyon ve hücrel bağışıklık

sisteminin rolüne ilişkin bir kanıt olabileceği, antipsikotiklerin şizofreni patofizyolojisinde rol oynayan immunolojik değişiklikleri düzenleyici etkileri olduğunu ileri süren araştırmalar da vardır.^{4,16} Sigara içme oranı yüksek olan şizofrenik bozukluk tanılı hasta grubunda, sigara

içiminin de immunolojik değişkenler üzerine etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmanın yukarıda söz edilen kısıtlılıkları nedeniyle, sonuçları bu alanda yapılan diğer çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde bir açılım getirebilir ve önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kirch DG: *Infection and autoimmunity as etiological factors in schizophrenia: a review and reappraisal. Schizophrenia Bull* 1993; 19:355-358.
2. Bessler H, Leventhal Z, Karp L ve ark: *Cytokine production in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenic patients. Biol Psychiatry* 1995; 38:297-302.
3. Maes M, Meltzer HY, Buckley E ve ark: *Plasma soluble interleukin-2 and transferrin receptor in schizophrenia and major depression. Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience* 1995; 244: 325-329.
4. Maes M, Basmans E, Ranjan R ve ark: *Lower plasma CC16, natural antiinflammatory protein and increased plasma interleukin-1 receptor antagonist in schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. Schizophrenia Res* 1996; 21:39-50.
5. De Lisi: *Is there a viral or immune dysfunction etiology to schizophrenia? Reevaluation decade later. Schizophrenia Res* 1996; 22:1-14.
6. Schindler L, Leroux M, Moises W ve ark: *Studies of cellular immunity, serum interferon titers and natural killer cell activity in schizophrenic patients. Acta Psychiatrica Scand* 1986; 73:651- 657.
7. Abdeljaber MH, Nair MP, Schork MA ve ark: *Depressed natural killer cell activity in schizophrenic patients. Immunol Invest* 1994; 23:259-68.
8. Yovel G, Siroto P, Mazeh D ve ark: *Higher natural killer cell activity in schizophrenic patients: the impact of serum factors, medication and smoking. Brain Behav Immun* 2000; 14(3):153-169.
9. Sasaki T: *Changes of immunological functions after acute exacerbation in schizophrenia. Biol Psychiatry* 1994; 35:173-178.
10. Achiron AT, Noy S, Pras E ve ark: *T cell subsets in acute psychotic schizophrenic patients. Biol Psychiatry* 1994; 35:27-31.
11. Mc Allister, Rapaport MH, Picker D ve ark: *Effects of short term administration of antipsychotic drugs on lymphocyte subsets in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:956-957.
12. Printz DJ, Strauss DH, Goetz R: *Elevation of CD5+ B lymphocytes in schizophrenia. Biol Psychiatry* 1999; 46(1):110-118.
13. Theodoropoulou ST, Spanakos G, Baxevanis CN ve ark: *Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated schizophrenic patients. Schizophrenia Research* 2001; 47:13-25.
14. Schattner A, Cori Y, Hahn T, Siroto P: *No evidence for autoimmunity in schizophrenia. J Autoimmun* 1996; 9(5):661-666.
15. Reichelt KL, Landmark J: *Specific IgA antibody increases in schizophrenia. Biol Psychiatry* 1995; 37:410-413.
16. De Lisi E, Weinberg D, Potkin S ve ark: *Quantitative determination of immunoglobulins in CSF and plasma of chronic schizophrenic patients. Br J Psychiatry* 1981; 139:513-518.
17. Zorilla LE, Cannon TD, Shutsel D ve ark: *Leukocytes and organ nonspecific autoantibodies in schizophrenics and their siblings: markers of vulnerability or disease. Biol Psychiatry* 1996; 40:825-833.
18. Carpenter WT: *Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. Am J Psychiatry* 1988; 145:578-583.
19. Carpenter WT: *The deficit syndrome. Am J Psychiatry* 1994; 151:327-329.

20. Gajewski TF, Cofman RL, Seymour BWP ve ark: Antiproliferative effect of IFN- γ in immune regulation; IFN- γ inhibits the proliferation of Th2 but not Th1 murine helper T lymphocyte clones. *J Immunology* 1988; 140:4245.
21. Nickerson P, Steurer W, Steiger J ve ark: Cytokines and the Th1/Th2 paradigm in transplantation. *Curr Opin Immunol* 1994; 6:757-764.
22. Ramchand R, Wei J, Ramchand C ve ark: Increased serum IgE in schizophrenic patients who responded poorly to neuroleptic treatment. *Life Science* 1994; 54:1579-1584.

38. ULUSAL PSİKİYATRİ KONGRESİ
22-27 Ekim 2002, Marmaris

Ana konu: PSİKİYATRİDE SİSTEMLERİN BÜTÜNLEŞMESİ

Bilimsel Yazışma Adresi

Yrd.Doç.Dr. M. Murat DEMET
Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı MANİSA
Tel: 0236 2350357, Faks: 0236 2396272
e-posta: psikiyatri2002@hotmail.com
web site: www.psikiyatri 2002.com

Kayıt ve Konaklama

Flap Tour Cinnah Caddesi, No.42 Çankaya/ANKARA
Tel: 0312 4420700, Faks: 0312 4407799
e-posta: aysin@flaptour.com.tr

BAHAR SEMPOZYUMLARI VI
24-28 Nisan 2002, Kemer/Antalya

15.02.2002 - Poster bildirilerinin; konferans, panel, forum, sunum özetlerinin; araştırma projelerinin son gönderilme tarihi; indirimli kayıt için son tarih

Bilimsel Konular, Kayıt ve Konaklama

Flap Tour Cinnah Caddesi, No.42 Çankaya/ANKARA
Tel: 0312 4420700, Faks: 0312 4407799
e-posta: aysin@flaptour.com.tr