

Şizofrenili Olgularda Düşük Dereceli İnflamasyon, Lipit Düzeyleri ve Özkıyım Arasındaki İlişki

The relationship between low grade inflammation, lipid values and suicide in schizophrenia

Okan Ekinci¹, Asli Ekinci¹

1 Psikiyatri Anabilim Dalı, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uşak/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Özkıyım davranışının patofizyolojisinde inflamasyon ve lipit metabolizmasının rolüne ilgi son yıllarda artmaktadır. Nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve C reaktif protein (CRP) düşük dereceli inflamasyonun güvenilir ve yeni belirteçleri olarak sunulmaktadır. CRP ve NLR'nin şizofrenili olgularda değiştiği ve depresif bozukluklu olgularda ise özkıyım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada şizofrenili olgularda CRP, NLR ve lipit değerlerinin özkıyım davranışı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma grubu 128 hastadan oluştu. Bunlardan 24 ü özkıyım girişimi olan 104 ise özkıyım girişimi olmayan hastalardan oluşuyordu. NLR, CRP, PLR ve lipit değerleri geriye dönük olarak hastaların dijital dosya kayıtlarından elde edildi.

BULGULAR: Özkıyım girişimi olan şizofrenili olgularda olmayanlara kıyasla CRP ve NLR değerlerinin karıştırıcı faktörler kontrol edildikten sonra dahi anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Regresyon analizi iki değişkenin şu anki özkıyım girişimini ön gördüğünü gösterdi: A)Geçmiş özkıyım öyküsü B)CRP.

SONUÇ: Bu çalışma şizofrenili olgularda CRP ile şu anki özkıyım ile ilişkisini bildiren ve CRP'nin özkıyım girişimi için bir biyolojik belirteç olabileceğini öne süren ilk çalışmadır. CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinin şizofrenide özkıyım davranışındaki kesin rolleri belirlemek için daha geniş örneklemli ileriye dönük desende çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: C reaktif protein, Nötrofil lenfosit oranı, şizofreni, lipit

ABSTRACT

OBJECTIVE: The role of inflammation and lipid metabolism in the pathophysiology of suicidal behavior has received particular attention in recent years. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and CRP has been demonstrated as a new and more reliable indicator of low-grade inflammation. CRP and NLR have been found to be altered in schizophrenia and have been related to suicidality in patients with depressive disorders. We aimed to explore the roles of NLR, C-reactive protein (CRP) and serum lipid levels on suicidal behavior in patients with schizophrenia.

MATERIALS AND METHODS: The study group consisted of 128 inpatients diagnosed with schizophrenia (24 suicide attempters (SA) and 104 non-suicide attempters (NSA)). NLR, PLR, CRP and lipid values were retrospectively obtained from digital inpatient records.

RESULTS: CRP levels and NLR were substantially higher in patients with SA than in subjects with NSA even after adjusting the confounding factors. The logistic regression included two predictive variables for suicide status in patients with schizophrenia A) previous suicidal history B) CRP.

CONCLUSION: This is the first study claiming that CRP may be a trait marker for suicidal vulnerability via a relationship between CRP and a recent suicide attempt in patients with schizophrenia. Future prospective studies are needed to determine the exact roles of CRP, and other inflammatory markers on suicidal behavior in schizophrenia.

Key Words: C reactive protein, Neutrophil to lymphocyte ratio, schizophrenia, lipid

GİRİŞ

Şizofreni, kronik seyirli, ciddi yeti yitimine yol açan, etiolojisinde biyolojik ve psikososyal birçok faktörün rol oynayabildiği ağır bir ruhsal bozukluktur. Şizofreni hastalarının %20-50'sinde özkıyım girişimi görülmektedir. Bunların %10-15'i ölümlerle sonuçlanmaktadır (1-3). Özkıyım davranışı psikotik olgular arasında genel nüfusa oranla

daha yaygındır ve yaygınlık kültüre ve ülkeye göre farklılık arz etmektedir. Ülkemizde şizofrenili olgular arasında ABD ve Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında özkıyım oranı daha düşük olmakla birlikte son yıllarda bu oranda bir artış izlenmektedir(4-6). Şizofrenide özkıyım davranışı ile ilgili çeşitli risk faktörleri ve belirleyiciler ortaya atılmıştır. Çalışmalarda psikiyatrik tanı aldıktan sonraki ilk bir yılın,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Okan Ekinci, MD, Uşak Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği, 64100 Uşak/Türkiye

E-Posta/E-Mail: drokanekinci@yahoo.com || Tel: +90 276 224 0494

Received/Geliş Tarihi: 24 Tem 2018|| **Accepted/Kabul Tarihi:** 31 Tem 2018

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



özellikle de ilk üç ayın özkıyım için çok riskli olduğu bulunmuştur. Şizofreni hastalarında eşlik eden depresyon, bekar olma, erkek cinsiyet, kötü tedavi uyumu, önceki özkıyım girişimi, yüksek zekâ, yüksek eğitim düzeyi ve iyi iç görüye sahip olmanın özkıyım riskini arttığı bulunmuştur (3).

Son yıllarda özellikle duygudurum bozukluklarında immün sistem değişiklikleri ile özkıyım davranışı arasındaki ilişki olabileceği ile ilgili çeşitli kanıtlar öne sürülmektedir. Özkıyım girişimi olan depresif olguların hem periferik hem santral sinir sistemi düzeyinde artmış inflamasyon düzeylerine sahip oldukları bildirilmektedir. Özellikle immün yanıtın sitokinler ve kompleman faktörleri üzerinde yaptığı değişikliklerle özkıyım davranışı arasındaki ilişki sık olarak araştırılmış ve tutarlı bulgular elde edilmiştir (7,8). Bununla birlikte sitokinleri ve kompleman faktörlerini ölçmenin maliyeti ve kısa yarı ömürlü moleküller olmaları nedeni ile inflamasyon ve immün sistem cevabını daha kolay ve güvenilir ölçebilecek yöntemlere ihtiyaç olduğu anlaşılmış ve C reaktif protein (CRP) ve daha güncel olarak nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve Platelet/lenfosit oranı (PLR) bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle düşük dereceli inflamasyon ve özkıyım arasındaki ilişki duygudurum bozukluklarında çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bu çalışmalarda inflamasyonun belirteçleri olan CRP düzeyleri , NLR ve PLR yükselmesi ile özkıyım arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir Bu değişkenlerin duygudurum bozukluklarında özkıyım için ucuz biyolojik belirteçler olabileceği ve taramada kullanılabileceği de ortaya atılmıştır (9-11).

Diğer yandan şizofrenili olgularda kan lipit düzeyleri ile hem ruhsal bozukluğun ciddiyetinin hem de özkıyım davranışının ilişkisini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (11,12). Bu çalışmalar özellikle total kolesterol ve LDL seviyelerindeki düşüklükle özkıyım ilişkisine vurgu yapmışlardır. Azalmış santral ve periferik kolesterol düzeylerinin serotonerjik sistemde transmisyonu azalttığı bildirilmiş ve bu mekanizmanın özkıyım-lipit metabolizması ilişkisini açıklayabileceğini öne sürülmüştür. Bununla birlikte şizofrenili olgularda özkıyım lipit metabolizması arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (13,14).

Bu verilere karşılık şizofrenide özkıyım davranışının etiyojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Şizofrenide düşük dereceli inflamasyonun iyi bilinen

belirteçlerinden CRP ile hastalık seyri ve saldırgan davranış arasındaki ilişki olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu hasta grubunda hem CRP hem de inflamasyonun daha güvenilir belirteçlerinden sayılan NLR ve PLR oranı ile özkıyım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır (9). Özkıyım şizofrenide erken ölümlerin en sık nedenidir. Bu biyokimyasal belirteçlerle özkıyım ilişkisini bulmak hem ucuz hem de tarama amaçlı olarak kullanılmaları da göz önüne alındığında bu hasta grubunda özkıyım davranışını öngörmede klinisyenlere çok fayda sağlayabilir. Dolayısı ile biz bu çalışmada lipit değerleri ile eş zamanlı olarak inflamasyon belirteçlerinin şizofreni olgularında özkıyım ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. İlk olarak, şizofreni olgularında özkıyım ile düşük dereceli inflamasyon parametreleri arasında pozitif yönde ilişki olacağını hipotez ettik. Diğer yandan çalışmamızın plazma lipit değerleri ile özkıyım arasında literatürde sıklıkla bulunan ilişkiyi destekleyeceğini hipotez ettik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel nitelikte geriye dönük bir dosya tarama çalışmasıdır. Çalışma Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde 1 Ocak 2015-30 Haziran 2018 tarihleri arasında yatırılarak tedavi görmüş şizofreni tanılı olguların yatış sırasındaki biyokimyasal , ve klinik verileri dijital kayıtlardan geriye doğru taranarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesinden etik kurul onayı alınmıştır. Anabilim dalımızda her yatan hastadan rutin olarak hemogram, biyokimya, CRP ve kan lipit paneli alınır. Ayrıca her hastanın boy ve kilosu ölçülerek kaydedilir. Bunların yanı sıra hastaların sosyodemografik özellikleri, alkol-madde ve sigara kullanım alışkanlıkları yatış sırasında sorgulanır ve dosyaya kaydedilir. Hastaların yatış esnasında 12 saatlik açlık sonrası rutin olarak alınan biyokimyasal parametrelerden C reaktif protein (CRP), Hemogram ve Lipit paneli (kolesterol, trigliserid (TG), Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) çalışmamızda kullanıldı. Bu değerler hastanın 12 saatlik açlık süresi sonunda toplanan ve aynı gün değerlendirilen kan numunesinden elde edilen değerlerdir.

Çalışmaya yukarıdaki tarih aralığında kliniğimize yatmış son 15 gün içinde özkıyım girişimi olan (öyküden ve diğer kliniklerden girişim sonrası refere edilen hastalar) ve olmayan tüm Şizofrenili olgular dahil edilmiştir. Özkıyım

öyküsü hastanın kendisinden ve yakınlarından detaylı sorgulanıp elde edildi. Birden fazla yatışı olan hastalarda son yatıştaki veriler referans alındı. Toplamda 190 hastanın kaydına ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri;

- 1 Ocak 2015- 30 Haziran 2018 tarihleri arasında yatırılarak tedavi görmüş olmak;
- Şizofreni tanısı almış olmak;
- 18-65 yaş arasında olmak;
- CRP düzeyi 11 in altında olmak (Akut tıbbi durumları dışlamak için) olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri;

- Ek alkol-madde kötüye kullanımı yada bağımlılığı olmak;
- Zeka geriliği, ve/veya bilişsel bozukluk;
- Kronik fiziksel hastalığa sahip olmak,
- Süreğen steroid ve NSAİİ ilaç kullanımı;
- Dosya bilgileri ya da laboratuvar parametreleri eksik olmak şeklinde belirlendi.

Bu ölçütlere göre başlangıçta dahil edilen 190 hastadan 35'i dosya verileri eksik olduğu için çalışma dışı bırakıldı. 8 hasta yine dijital kayıt incelemelerinde madde ve/veya alkol kullanımı ya da bağımlısı olması nedeni ile, 4 hasta mental retardasyon komorbiditesi nedeni ile 3 hasta olası Kişilik bozukluğu komorbiditesi nedeni ile ve 2 hastada bilişsel bozukluk eş tanısı nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. 10 hasta eşlik eden kronik hastalık, CRP>11 olması ve süreğen NSAİİ ilaç kullanımı nedeni ile çalışmadan dışlandı. Sonuçta 128 hastanın dijital kayıtları ile çalışmaya devam edildi. Hastaların tüm dijital kayıtları detaylı olarak incelendi, epikriz bilgileri irdelendi. Geçmiş dahili ve cerrahi poliklinik, yatan hasta kayıtları ile psikiyatrik kayıtları ve laboratuvar sonuçları, kronik hastalıkları olup olmadığı kaydedildi.

Hastayı takip eden Psikiyatri uzmanının tanısı ve geriye dönük incelenen poliklinik kayıtlarına dayanılarak tanıları doğrulandı. İlgili kayıtlar iki psikiyatri uzmanı tarafından ayrıntılı incelenmiş, sonuçta hastaların yaş, cinsiyet, yatış süresi, Beden kitle indeksi, sigara içme durumu, önceki özkiyim girişimleri ve eş tanılar açısından verileri kaydedildi. Hemen ardından hastanın CRP düzeyleri, Hemogram parametrelerinden nötrofil, trombosit ve lenfosit değerleri, kolesterol, trigliseridler, LDL ve HDL kolesterol değerleri dijital kayıtlardan incelendi ve veri sistemine kaydedildi. NLR ve PLR değerleri dijital olarak

hesaplanmış ve yeni birer parametre haline dönüştürülmüştür. Kliniğimizde her hastadan rutin olarak 12 saat açlıktan sonra sabah 08:00 da kan örnekleri alınmıştır. Son 15 gün içinde özkiyim girişimi olan hastalar tıbbi olarak stabilize edildikten sonra yatan hasta kliniğimize kabul edilmiştir.

İstatistik;

Elde edilen veriler SPSS 16.0 programına girildi. Kategorik değişkenler ki kare testi ile karşılaştırıldı. Güvenlik aralığı %95 olarak alındı ve p değeri<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Varyans homojenitesi için Lvene testi ve dağılımların normalliğini test etmek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Sayısal değişkenler dağılım durumları ve varyans homojeniteleri incelendikten sonra Student T test yada Mann Whitney test kullanıldı. İnflamasyon parametreleri ile lipit paneli arasındaki ilişki dağılım durumları dikkate alınarak Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Değişkenlerin şu anki özkiyim girişimini öngörüp görmediğini belirlemek için Lojistik regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza toplamda 128 hasta dahil oldu. Bunlardan 40 'ı kadın (%31), 88 (%69) i erkekti. 128 hastanın 24 tanesi (%19) özkiyim girişiminde bulunmuştu. Özkiyim girişimi için seçilen yöntemlere göre dağılıma bakıldığında 18 tanesinin yüksek dozda ilaç alarak, 4 tanesi ası yoluyla ve 2 tanesi ise kesici aletle özkiyim girişiminde bulunduğu saptandı. Özkiyim girişiminde bulunan hastaların yaş ortalamaları 38,2± 5,6 iken bulunmayan olguların 38,9±10,1 idi (t=2,29; p=0,053). İki grup cinsiyet, medeni durum, yaşanılan yer ve sosyoekonomik durum açısından karşılaştırdıklarında aralarında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Özkiyim girişimi olan vakaların 16 sının (%66) daha önce özkiyim öyküsü olduğu, özkiyim girişimi olmayan grupta ise hiçbir vakanın daha önce girişim öyküsü olmadığı saptandı (X²=79,23, p<0,001). Diğer yandan özkiyim girişimi olan vakaların beden kitle indeksi (BKİ) ortalamaları 22,3±2,7 iken olmayan vakaların 23,6±2,6 idi (t(126)=2,18; p=0,03)). Gruplar arasında hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla 24,7±6,5 ve 25,1±6,2 t=0,18, p=0,32; 14,2±2,1 ve 13,9±2,9, t=0,86, p=0,21) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

		ÖKG- (n=104)	ÖKG+ (n=24)	İstatistik	p
		Ort.± SD	Ort± SD		
	Yaş	38,9±10,1	34,0±5,6	T=2,29 Df=126	0,023
	Eğitim süresi (yıl)	6,15±1,78	7,0±1,44	T=-2,16 Df=126	0,033
	Hastalık başlangıç yaşı	24,7±6,5	25,1±6,2	T=0,18 Df=126	0,32
	Hastalık süresi	14,2±2,1	13,9±2,9	T=0,86 Df=126	0,21
	Beden kitle indeksi	23,5±2,6	22,2±2,7	T=2,18 Df=126	0,031
		n (%)	n (%)		
Cinsiyet	K	32 (31)	8 (33)	X ² =0,807 df=1	0,81
	E	72 (69)	16 (67)		
Medeni durum	Bekar	91 (88)	21 (87)	X ² =0,78 df=1	0,56
	Evli	13 (22)	3 (23)		
Sosyo-ekonomik düzey	Düşük	70 (67)	12(50)	X ² =2,54 df=1	0,156
	Orta	34 (33)	12(50)		
Yaşanılan yer	Köy	50 (48)	8 (33)	X ² =1,89 df=2	0,389
	Kasaba	24 (23)	8 (33)		
	Şehir	30 (29)	8 (33)		
Sigara	Yok	37 (35)	8 (33)	X ² =0,043 df=1	0,84
	Var	67 (65)	16 (67)		
Geçmiş özkıyım öyküsü	Yok	104 (100)	8 (33)	X ² =79,23 df=1	<0,001
	Var	0 (0)	16 (67)		

ÖKG+: Öz Kıyım Girişimi Olan Şizofrenili Hastalar **ÖKG-:** Öz Kıyım Girişimi Olmayan Şizofrenili Hastalar. **Ort.± SD:** Ortalama artı eksi standart sapma **K:** Kadın **E:** Erkek

İki grubun plazma lipit düzeyleri karşılaştırıldığında TG, HDL ve Total kolesterol değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak plazma LDL değerleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. Özkıyım girişimi olan olguların LDL değerleri 86,9± 17,8 iken girişim olmayan olguların 101,9±34,1 idi (t=2,1, p=0,03). Farklılık BKİ, yaş ve cinsiyet açısından kontrol edildikten sonra ortadan kalktı (F=2,68, df=2, P=0,104). Düşük dereceli inflamasyon parametreleri açısından iki grup incelendiğinde gruplar arasında CRP değerleri açısından anlamlı farklılık olduğu saptandı. Özkıyım girişimi olan olguların CRP değerleri olmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. (t=-8,65,df=126, p<0,001). Özkıyım girişimi olan olguların CRP değerleri 7,17 ±4,04 iken olmayan olguların 2,12 ±2,11 idi. Bu farklılık karşılaştırma BKİ, sigara içme durumu, yaş ve cinsiyet açısından kontrol edildikten sonra da devam etti

(F=95,1, p<0,001). Diğer yandan özkıyım girişimi olan olguların NLR değerleri 2,3 ±0,25 iken 2,0 ±0,7 idi. İki grup karşılaştırıldığında NLR değerleri açısından anlamlı farklılık olduğu bulundu (t=-3,4, p<0,001). Farklılık BKİ, sigara içme durumu, yaş ve cinsiyet açısından kontrol edildikten sonra da devam etti (F=4,08, P=0,04). Gruplar arasında PLR değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Özkıyım girişimi olan ve olmayan hastaların inflamasyon ve lipit profillerinin karşılaştırılması

	ÖKG- (n=104)	ÖKG+ (n=24)	Statistic	p	MANCOVA P ²
	Ort.± SD	Ort.± SD			
Total kolesterol	171,3±43,3	163,2±31,9	T=0,865 Df=126	0,389	F=0,053 P=0,818
LDL	101,9±34,1	86,9±17,8	T=-2,1 Df=126	0,039*	F=2,67 P=0,104
HDL	40,9±8,9	39,6±4,6	T=0,71 Df=126	0,48	F=0,101 P=0,75
Trigliserid	145,4±93,2	126,6±18,1	T=0,98 Df=126	0,33	F=0,09 P=0,76
CRP	2,12±2,11	7,17±4,04	T=-8,65 Df=126	<0,001**	F=95,1 p<0,001**
NLR	2,00±0,70	2,29±0,25	T=-3,38 Df=105	<0,001**	F=4,08, P=0,04*
PLR	117,4±40,1	112,9±24,6	t= 0,51 df=126	0,60	F=0,06 P=0,81

ÖKG+: Öz Kıyım Girişimi Olan Şizofrenili Hastalar **ÖKG-:** Öz Kıyım Girişimi Olmayan Şizofrenili Hastalar. **Ort.± SD:** Ortalama artı eksi standart sapma **P²=Yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme durumu kontrol edildikten sonraki P değeri (MANCOVA)**

Şizofrenili olgularda şu anki özkıyım davranışının belirleyicilerini saptamak için lojistik regresyon analizi uygulandı. İleriye yönelik aşamalı seçim yöntemi kullanıldı. Modele literatürde özkıyım için belirleyici olduğu bildirilen ve çalışmamızda anlamlı bulduğumuz tüm değişkenler dahil edildi. Model ikinci adımda özkıyım girişimi olan vakaları %87 ön gördürebilirken, olmayan vakaları %95,2 ön gördürebildi. (X²=139,24 df=1 p<0,001). Son adımda iki değişkenin şu anki özkıyım davranışını anlamlı olarak ön gördüğü bulundu; 1)Geçmiş özkıyım öyküsü, 2)CRP düzeyleri (sırasıyla, B=-5,83 DF=1 P<0,001 ve B=-0,713 df=1, p<0,001) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların lojistik regresyon analizinde şu anki özkıyım girişiminin belirleyicileri

	B	Wald	df	P	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)
Model 1						
Özkıyım öyküsü	-2,565	48,872	1	<0,001	0,077	0,037 0,158
Model 2						
Özkıyım öyküsü	-5,826	24,379	1	<0,001	0,003	0,000 0,030
CRP	0,713	17,012	1	<0,001	2,040	1,454 2,863

TARTIŞMA

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar özkıyım girişimi olan ve olmayan şizofrenili olgularda lipit ve inflamasyon parametrelerinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızın en temel bulgusu özkıyım girişimi olan şizofrenili olgularda, olmayanlara göre inflamasyon belirteçlerinin anlamlı olarak yüksek olması ve karıştırıcı değişkenler kontrol edildikten sonra da bu farklılığın devam etmesiydi. Ayrıca LDL seviyeleri de özkıyım girişimi olan grupta daha yüksekti. Ancak LDL düzeylerindeki farklılık karıştırıcı değişkenler kontrol edildikten sonra ortadan kalktı.

Çalışmamızda bulduğumuz yatan şizofrenili olgulardaki özkıyım oranı (%19) literatür verileri ile uyumluydu. Özkıyım girişimi olan şizofrenili olgularda daha yüksek eğitim süresi olduğu dikkat çekiciydi. Bu bulgu daha önceki literatür bulgularını desteklemektedir (1,2). Eğitim seviyesi arttıkça özkıyım oranının artması bu hastaların daha iyi iç görüye sahip olmaları ve depresyon gelişimine daha yatkın olmaları ile açıklanabilir. Ayrıca eğitim seviyesinin artması bireylerde hastalığın yarattığı kaybın daha fazla algılanmasına neden olur ve bu durum özkıyım eğilimin arttırabilir (15). Diğer yandan çalışmamızda özkıyım olgularının daha genç yaşta olduğu saptandı. Daha önce de bildirildiği gibi şizofreni olgularında hastalığın ilk zamanları özkıyım açısından en riskli dönemlerdir. Erken yaşlarda yüksek işlevsellik düzeyinin ani kaybı, hastalığın yarattığı umutsuzluk ve kayıp algısı ile baş etme becerilerinin düşüklüğü genç hastalarda özkıyım eğilimini arttırıyor olabilir. Çalışmamızda, geçmişteki özkıyım girişimleri ile şu anki özkıyım girişimi arasında bulunan güçlü ilişki literatürde hem şizofreni hem de tüm psikiyatrik hastalıklar için iyi bilinen bir antitedir (16). Geçmiş özkıyım girişimleri şu anki özkıyım davranışı için en önemli risk faktörüdür. Klinisyenler bu bakımdan şizofrenili olguları değerlendirirken geçmişteki özkıyım girişimlerinin varlığını mutlaka sorgulamalıdır.

Şizofrenili olgularda kan lipit parametrelerinden sadece LDL düzeyleri ile özkıyım girişimi arasında anlamlı ilişki saptadık. Özkıyım girişimi olan olguların LDL seviyeleri anlamlı olarak diğer gruptan düşüktü. Ancak bu ilişki BKİ değerleri kontrol edildikten sonra kayboldu. Literatürde total kolesterol ve LDL seviyelerindeki düşüklüğün özkıyım ile ilişkisini bildiren yayınlar bulunmaktadır (17,18). Kolesterol sinir sisteminin önemli bir yapıtaşdır. Ayrıca serotonerjik sistemle de

yakından ilişkilidir. Kolesterol düzeylerindeki düşüklüğün serotonerjik aktivasyonu azaltmak yoluyla ve nöral sistemde hücre membranında fosfolipid metabolizma bozukluğu yaratarak, membran akışkanlığını ve nöral işleyişi bozduğu ve özkıyım girişimine yatkınlık oluşturduğu öne sürülmüştür. (19-21). Kan lipit parametrelerinin diyetten etkilenmesi olasıdır. Ancak çalışmamızda diyetten en çok etkilenen lipit olan TG düzeyleri açısından iki grup arasında farklılık olmaması, LDL değerlerinin diyet davranışından çok etkilenmediğini düşündürülebilir. Bununla birlikte karıştırıcı değişkenler kontrol edildikten sonra anlamlı LDL değerlerindeki farklılığın ortadan kalkması özkıyım için zayıf bir belirteç olabileceğini de düşündürmektedir. Bunu destekler biçimde literatürde şizofrenili olgularda kolesterol ve LDL parametreleri ile özkıyım arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (14,21). Çalışmamızda beden kitle indeksinin özkıyım girişimi olan olgularda anlamlı olarak düşük olması bu ilişkinin zayıflığını açıklayabilir. Daha önce literatürde düşük BKİ ve düşük oranda metabolik sendroma sahip olmanın şizofrenili olgularda daha yüksek özkıyım oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (22,23). Ancak tümüyle bakıldığında çalışmamızın kesitsel ve geriye dönük deseni bu konuda yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Çalışmamızda inflamasyonun önemli göstergesi CRP ve NLR ile özkıyım arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. Ayrıca CRP düzeylerinin şizofrenili olgularda şu anki özkıyım girişiminin belirleyicisi olduğu bulundu. Karıştırıcı faktörler kontrol edildikten sonra da bu inflamasyon belirteçlerindeki yüksekliğin istatistiksel anlamının devam etmesi durumsal belirteçler olmadıklarını ve özkıyım belirleyicisi olarak şizofrenili olgularda kullanılabileceklerine işaret eder. Şizofrenide CRP düzeyinin arttığını bildiren çalışmaların yanı sıra herhangi bir ilişki olmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalardan bazıları inflamasyonun kognitif fonksiyonlarla ve semptomlarla ilişkisine de vurgu yapmıştır (32-37). Diğer yandan şizofrenili olgularda NLR düzeyinin sağlıklı kontrollere karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu ve psikopatoloji ciddiyeti ile de ilişkili olabileceği bildirilmektedir (38,39). Bununla birlikte depresif olgularda hem CRP düzeyinin hem de NLR düzeylerinin özkıyım ile ilişkisi bildirilmekte ise de günümüze kadar şizofreni olgularda böyle bir ilişki bildirilmemiş olması bulgularımız hakkında yorum yapmayı güçleştirmektedir.

İnflamasyonla özkıyım davranışı arasındaki ilişki duygudurum bozukluklarında çok sık çalışılmış bir alandır. Yüksek inflamasyon düzeylerinin özkıyım için bir risk faktörü olduğu bildirilmiş, daha da önemlisi başta CRP olmak üzere inflamasyon belirteçlerinin özkıyım girişimini öngörmek için kullanılabileceği öne sürülmüştür (7, 24). Black ve miller (8) çalışmalarında özkıyım girişimi olan bireylerin plazmasında IL1b ve IL6'nın artarken IL 2 düzeyinin düştüğünü bildirmiştir. Otopsi çalışmalarında özkıyım kurbanı depresif olguların daha önce özkıyım davranışı ile ilişkilendirilmiş beyin bölgelerinde (dorsolateral prefrontal korteks, orbitofrontal korteks) artmış sitokin ekspresyonu gösterilmiştir (25,26). İnflamasyonun depresif olgularda özkıyım iki yönlü bir mekanizma ile neden olabileceği öne sürülmüştür. Birincisi inflamasyon sitokinler ve diğer inflamasyon elemanları aracılığıyla santral sinir sisteminde değişiklik yaparak doğrudan özkıyım düşüncelerini arttırabilir, ikincisi ise özkıyım davranışı sonrası inflamasyon ortaya çıkar. Özkıyım davranışının zemininde çoğu zaman yer alan umutsuzluk ve psikolojik stresin inflamasyonu arttırdığının gösterilmesi ikinci ihtimalin daha olası olduğunu düşündürmektedir (27-30). Bu iki olasılığın yanı sıra şizofrenide CRP düzeyleri ile depresyon arasında çok yakın zamanda bildirilen ilişki çalışmamızda ki özkıyım-inflamasyon ilişkisini açıklayıcı bir diğer faktör olabilir (31).

SONUÇ

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar olduğu göz ardı edilemez. Birincisi örneklem küçüklüğü ve vakaların tek bir merkezden seçilmesi bulguların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Çalışmanın geriye dönük ve kesitsel deseni bulgularla neden sonuç ilişkisi kurmayı ve yorum yapmayı güçleştirmektedir. Nedensellik hakkında yorum yapmak için uzun dönemli ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Olguların çoğunluğunun psikotrop ilaç kullanımı olması inflamasyon ve lipit parametreleri üzerinde etki yaratmış olabilir. İnflamasyon parametreleri ile yakından ilişkili sitokin seviyelerinin çalışmaya dahil edilmemesi de önemli bir kısıtlılıktır. İlerideki çalışmalarda daha geniş inflamasyon paneli ile özkıyım ilişkisi çalışılmalıdır. Sonuçta bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız şizofrenide inflamasyonla özkıyım arasında anlamlı bir ilişkiye işaret etmektedir. Çalışmamızın bulguları özellikle CRP düzeylerinin şizofrenide özkıyımın ucuz ve kolay

bakılabilen bir belirleyicisi olarak klinisyenlere fayda sağlayabileceğine işaret etmektedir, ancak uzun dönemli ve ileriye dönük araştırmalarla doğrulanması gerekli bir bulgudur

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: *** ** ** ** ** ** **

KAYNAKLAR

1. Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, et al. Risk Factors for Suicide in Schizophrenia: Systematic Review and Clinical Recommendations. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 130(6): 418-26.
2. Alvarado-Esquivel C, Sanchez-Anguiano LF, AmaudGil CA, Hernandez-Tinoco J, Molina Espinoza LF, Rabago-Sanchez E. Socio-Demographic, Clinical and Behavioral Characteristics Associated with a History of Suicide Attempts among Psychiatric Outpatients: A case Control Study in a Northern Mexican City. *Int J Biomed Sci.* 2014; 10(1): 61-8. 45.
3. Gupta S, Black DW, Arndt S, Hubbard WC, Andreasen NC. Factors Associated with Suicide Attempts Among Patient with Schizophrenia. *Psychiatric Services.* 1998; 49(10): 1353-5.
4. Westermeyer JF, Harrow M, Marengo JT. Risk for suicide in schizophrenia and other psychotic and nonpsychotic disorders. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:259-66.
5. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:247-53.
6. Devlet İstatistik Enstitüsü Başkanlık. Özkıyım İstatistikleri 2002. Ankara: Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası; 2002.
7. Janelidze S, Mattei D, Westrin A, Tra "skman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immun* 2011;25:335-9.
8. Black C, Miller BJ. Meta-analysis of cytokines and chemokines in suicidality: distinguishing suicidal versus nonsuicidal patients. *Biol Psychiatry.* 2015;78(1):28-37
9. Courtet P, Jausseant I, Genty C, Dupuy AM, Guillaume S, Ducasse D, Olié E (2015) Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. *Eur Neuropsychopharmacol.* 25(10):1824-1831.
10. Ekinci O, Ekinci A. The connections among suicidal behavior, lipit profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: a specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Nord J Psychiatry.* 2017;71(8):574-580.
11. Misiak B, Kiejna A, Frydecka D. Higher total cholesterol level is associated with suicidal ideation in first-episode schizophrenia females. *Psychiatry Res.* 2015; 226(1):383-8.
12. Baek JH, Kang ES, Fava M, et al. Serum lipids, recent suicide attempt and recent suicide status in patients with major

depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 51:113-118.

13. De Graca Cantarelli M, Tramontina AC, Leite MC, Goncalves CA. Potential neuro-chemical links between cholesterol and suicidal behavior. *Psychiatry Res.* 2014;220:745-51.

14. Park S, Yi KK, Na R, Lim A, Hong JP. No association between serum cholesterol and death by suicide in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder, or major depressive disorder. *Behavioral and Brain Functions* 2013; 9: 45

15. Montross LP, Zisook S, Kasckow J. Suicide among patients with schizophrenia: a consideration of risk and protective factors. *Ann. Clin. Psychiatry* 17, 173-182 (2005).

16. Carlborg A, Winnerbäck K, Jönsson EG, Jokinen J, Nordström P. Suicide in schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10(7):1153-64.

17. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003; 108, 208-214.

18. Marcinko D, Popovic-Knapic V, Franic T, et al. Association of cholesterol and socio-demographic parameters with suicidality in the male patients with schizophrenia. *Psychiatria Danub.* 2008; 20: 390-395.

19. Diaz-Sastre Carmen, Baca-Garcia Enrique, Perez-Rodriguez Maria M, et al. Low plasma cholesterol levels in suicidal males: a gender- and body mass index-matched case-control study of suicide attempters and non-attempters. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31:901-5.

20. De Leon J, Mallory P, Maw L, Susce MT, Perez-Rodriguez MM, Baca-Garcia E. Lack of replication of the association of low serum cholesterol and attempted suicide in another country raises more questions. *Ann Clin Psychiatry.* 2011;23:163-70.

21. da Graça Cantarelli M, Nardin P, Buffon A, et al. Serum triglycerides, but not cholesterol or leptin, are decreased in suicide attempters with mood disorders. *J Affect Disord* 2015; 172: 403-409.

22. Vuksan-Cusa B, Marcinko D, Nad S, Jakovljevic M. Differences in cholesterol and metabolic syndrome between bipolar disorder men with and without suicide attempts. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33:109-12

23. Mukamal KJ, Wee CC, Miller M. BMI and rates of suicide in the United States: an ecological analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17(10):1946-50.

24. O'Donovan A, Rush G, Hoatam G, et al. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2013;30: 307-14.

25. Pandey GN, Rizavi HS, Ren X, et al. Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 57-63.

26. Tonelli LH, Stiller J, Rujescu D, et al. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 198-206.

27. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but

cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35: 664-675

28. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:46-56.

29. Dickerson SS, Gable SL, Irwin MR, et al. Social-evaluative threat and proinflammatory cytokine regulation: an experimental laboratory investigation. *Psychol Sci* 2009;20:1237-1244.

30. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psych Bull* 2004;130:355-391

31. Faugere M, Micoulaud-Franchi JA, Faget-Agius C, Lançon C, Cermolacce M, Richieri R. High C-reactive protein levels are associated with depressive symptoms in schizophrenia. *J Affect Disord.* 2018; 225:671-675.

32. Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri S, Fatania HR. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2009;169:56-61.

33. Barzilay R, Lobel T, Krivoy A, Shlosberg D, Weizman A, Katz N. Elevated C-reactive protein levels in schizophrenia inpatients is associated with aggressive behavior. *Eur Psychiatry.* 2016 ;31:8-12.

34. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:261-5.

35. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. C-reactive protein is elevated in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 143:198- 202.

36. Fan X, Pristach C, Liu EY, Freudenreich O, Henderson DC, Goff DC. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;149:267-71.

37. Fawzi MH, Fawzi MM, Fawzi MM, Said NS. C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;190:91-7.

38. Kulaksizoglu B, Kulaksizoglu S. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12:1999-2005.

39. Yüksel RN, Ertek IE, Dikmen AU, Göka E. High neutrophil-lymphocyte ratio in schizophrenia independent of infectious and metabolic parameters. *Nord J Psychiatry.* 2018; 12:1-5.