

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Okan ÇALİYURT

**KONVERSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
PROİNFLAMATUVAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Utkan TİYEKLİ

EDİRNE - 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesindeki değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Ercan ABAY'a, tezimin yöneticisi olan, eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Okan ÇALIYURT'a, eğitimim süresince değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Erdal VARDAR ve Doç. Dr. Cengiz TUĞLU'ya, çalışmamın laboratuvar aşamasında yardımları için N. Dilek TİYEKLİ'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TARİHÇE	3
KONVERSİYON BOZUKLUĞU	4
KONVERSİYON BOZUKLUĞUNDA NÖROBİYOLOJİK TEMELLER.....	8
PSİKONÖROİMMÜNOLOJİ.....	13
GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR	24
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	36
ÖZET	37
SUMMARY	39
KAYNAKLAR	41
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BDNF:	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CRH:	Corticotropin Releasing Hormone
EBV:	Ebstein-Barr Virüs
ELISA:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HPA:	Hipotalamo-Pitüiter Adrenal
IL-1β:	İnterlökin-1 beta
IL-6:	İnterlökin-6
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
TNF-α:	Tümör Nekroz Faktör-alfa

GİRİŞ VE AMAÇ

Konversiyon bozukluğu, semptom veya bozuklukların istemli motor ve/veya duyuşal işlevleri etkilediği, başka bir tıbbi durumu düşündüren, ancak hastalığın öncesinde stres etkenlerinin bulunmasıyla belirli bir ruşsal bozukluktur (1).

Ruşsal bozuklukların tanısıl ve sayımsal el kitabı tanı sistemine göre konversiyon bozukluğu somatoform bozukluklar başlığı altında sınıflandırılır (2). Son yıllarda somatoform bozukluklar üzerine yapılan araştırmalar, psikolojik etkenlerle oluşun ve herhangi bir organik etiyooloji ile açıklanamayan bu bozuklukların olası organik nedenlerini araştırmaya yönelmiştir (3,4). Bunların bir kısmı psikonöroimmünoloji çalışma alanı içerisinde yer alan immünolojik araştırmalar içerisinde yer almaktadır.

Konversiyon bozukluğu, psikolojik stres etkenleri sonucunda tetiklenmektedir. Stres ile proinflatuvar sitokinlerin tetiklendiği, bu sitokinlerin ise organik bozukluklarda rol aldıkları bilinmektedir (5-8). Stres, beyinde Hipotalamo-Pitüiter Adrenal (HPA) aksı üzerinden kortizol salınımı tetiklemekte, kortizol da beyinde özellikle amigdala ve hipokampus gibi bellekle ilgili bölgeleri aktive etmektedir (9). Organizmanın tehlike etkenini tanımı ve daha sonra aynı tehlike etkeni ile karşılaşması halinde, kendini savunma amacıyla hızlıca aktive olan bu mekanizmanın nasıl çalıştığı ise henüz tam olarak bilinmemektedir. Konversiyon bozukluğunda ortaya çıkan psödonörolojik semptomlar, kişinin organizmasına yönelik tehdit oluşturucu stresli yaşam olayları ve psikolojik çatışmalarla ortaya çıkmaktadırlar (1,10-12).

Konversiyon bozukluğunda serumda bulunan ve beyni etkileyen faktörlere ilişkin çalışmalar kısıtlıdır. Ülkemizde Deveci ve ark. (12) konversiyon bozukluğu ve depresyon

hastalarında “Brain-Derived Neurotrophic Factor” (BDNF) düzeylerini karşılaştırmalı olarak incelemişler, araştırmacılar bu iki psikiyatrik bozukluk ile BDNF düzeyleri arasında tutarlı bir ilişki olabileceğini öngörmüşlerdir.

Konversiyon bozukluğu hastalarında yineleme sık görülür. Bu kişilerin 1/4-1/5’inde bir yıl içinde yineleme ortaya çıkar ve tek bir yineleme daha sonra da atakların ortaya çıkacağına öngörülmesini sağlar (1,11). Bu hastalara tanı konulmasında yaşanan zorluklar, hastalar ile iletişim kısıtlılığı ve psikososyal desteklerin yetersizliği hastaların tekrar tekrar acil servis ve ayaktan başvurularına, gereksiz birçok tetkik yapılmasına ve gereksiz ilaç tedavilerine yol açmaktadır.

Konversiyon bozukluğu tedavisinde, içgörü yönelimli destekleyici veya davranışçı terapi yardımıyla hastalığın düzelmesine önemli ölçüde yardımcı olunabilir. Ancak bu bozukluğun nörofizyolojik mekanizmalarının anlaşılması da, konversiyon bozukluğu tedavisinde hekime yol gösterici olacaktır. İmmünoloji alanındaki gelişmelerin ve psikiyatrik bozukluklarla immünoloji arasındaki ilişkileri ortaya çıkaran çalışmaların sayısı gittikçe artmaktadır. Çalışmalar, son yıllarda bu iki alanı birleştirmekte ve immünolojinin bir alt dalı olarak, bu alan psikonöroimmunoloji alt başlığı altında tanımlanmaktadır (4,6,13-20). Bugüne kadar organik temelleri henüz tam olarak belirlenememiş ve toplum ruh sağlığı açısından belirgin bir önemi olan konversiyon bozukluğunun özellikle immünolojik yönlerine dair bir çalışma yapılmamıştır.

Somatoform bozuklukların immunolojisi ve sitokinlerle ilişkisi üzerine yapılan araştırma sayısı son derece kısıtlıdır (3). Somatoform bozuklukların alt grubu olan konversiyon bozukluğunun sitokinlerle ilişkisini ele alan bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada, stres ile ortaya çıktığı bilinen konversiyon bozukluğu ile proinflatuvar sitokinler arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu araştırmanın amacı, konversiyon bozukluğu olan hastaların akut dönemindeki proinflatuvar sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi ve bu düzeylerin akut dönem geçtikten sonra ve konversiyon bozukluğu olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Dört bin yıldan beri tanınan histeri, Hipokrat zamanında, uterusun bedende dolaşımı ile ilişkili olarak görülmüş ve histeri kelimesi uterus kelimesinden türetilmiştir. Galen konuyu uterusun cinsel içerikli organik bir hastalığı olarak ele almıştır. Büyük histeri salgınlarının izlendiği orta çağda ve rönesans döneminde ise, bu hastalar şeytanla ilintili kişiler olarak kabul edilmişlerdir (21). Ancak, 17. yüzyıl başında hastalığın beyinle ilişkisi kurulmuş ve Sydenham, histeriyi kadınlarda görülen, ruhsal ve fiziksel belirtilerle giden bir hastalık olarak tanımlamıştır (22). Briquet 1859'da bir sendrom olarak tanımladığı bu hastalığın merkezi sinir sistemi işlevi bozulmasıyla oluştuğunu ileri sürmüştü ve cinsellikle olan bağlantısını kabullenmemiştir (23). Charcot, “hysteria major” olarak adlandırdığı histeriyi üç ayrı faz içerisinde tanımlamış, dinamik ve işlevsel bir bozukluktan bahsetmiştir (24). Babinski, histeride temel noktanın kendi kendine telkin olduğunu, kişinin kendi isteğinin önemli rol oynadığını belirtmiş ve histeriyi temaruz tanısı içine dahil etmeye çalışmıştır (25). Charcot'un öğrencisi Pierre Janet, hastalığın nörolojik kökenli olmadığını söylemiştir. Ona göre psikolojik sentez işlevinde bir zayıflama ile bilinçaltında oluşan daralma sonucu, kişilikte bir bölünme eğilimi (dissosiasyon) oluşmakta ve böylelikle kişiyi rahatsız eden duygular bölünme aracılığıyla bilinçten izole edilmektedir (26).

Freud, Breuer ile birlikte psikanalizle ilgili olarak ortaya koyduğu bilinçdışı, psişik çatışma, fantezi ve transfer gibi kuramlara histerinin nedenini açıklama konusunda önemli yer

vermiştir. Ancak, Freud tüm psikodinamik açıklamaların histeri konusunda tam anlamıyla doyurucu olmadığını kabul etmiştir (21).

Histeri teriminin çok karmaşık sendromları içermesi, tam bir tanımlamasının yapılamaması, terimin kendisinin kişiyi suçlayıcı, kötileyici anlam yüklenmiş olması nedeniyle artık tıp dilinde kullanılmaması eğilimi son yıllarda güçlenmektedir. Ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı-III, ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı-IV ve hastalıklar ve sağlık problemlerinin uluslararası istatistiksel sınıflaması-10'da bu terim artık bırakılmıştır (10).

KONVERSİYON BOZUKLUĞU

Tanım

Konversiyon bozukluğu, istemli motor veya duysal sistemleri etkileyen, nörolojik ya da diğer tıbbi durumları taklit eden, belirtilerin başlamasına ya da alevlenmesine ruhsal etkenlerin öncülük ettiği bir rahatsızlıktır (27). Konversiyon bozukluğunda semptom veya bozukluklar kasıtlı oluşturulmamakta, madde ile ilişkili olmamakta, ağrı ve cinsel belirtilerle sınırlı kalmamaktadır. Konversiyon bozukluğunda kazanç psikolojiktir; sosyal, maddi veya yasal değildir (1).

Klinik Özellikler

Konversiyon bozukluğu tanısı alan hastalar daha çok motor semptomlar, duyu semptomları, nöbetler ya da bunların bir bileşkesini gösterirler. Ancak tek tek ataklar göz önünde bulundurulduğunda daha çok tek bir semptom görülür ancak zamanla diğer konversiyon semptomları da ortaya çıkabilir (11).

Ortaya çıktığı bildirilen motor semptomlar koordinasyon ya da denge bozukluğu, paralizi ya da lokalize zayıflık, tremor, yutma güçlüğü ya da boğazda yumru hissi (globus histerikus), afoni ve idrar retansiyonudur. Ortaya çıktığı bildirilen duyu semptomları arasında ise halüsinasyonlar, dokunma ya da ağrı duysusu kaybı, çift görme, körlük ve sağırılık yer alır. Bunların yanı sıra istemli motor ya da duyu bileşkeleri olan katılmalar ya da nöbetler de sık görülür (28).

Motor Semptomlar

Motor belirtiler arasında psikojenik tremor ya da sallanma, psikojenik distoni, koordinasyon bozukluğu, ataksi, fonksiyonel paralizi ya da bölgesel motor güçsüzlük, afoni, globus histerikus, ve üriner inkontinans bulunur. Konversiyon bozukluğunun klasik bir belirtisi olan globus histerikus, yutkunma fonksiyonunu zorlayan ve hastalar tarafından genellikle boğazda yumru varlığı şeklinde tanımlanan bir belirtidir. Astazi-abazi ise ayakta duramama yürüyememe anlamına gelen ve sendeleyici biçimde yürüme ve sallanma ile karakterize bir yürüyüş bozukluğudur (29).

Duyu Semptomları

Konversiyon bozukluğunda, özellikle ekstremitelerde olmak üzere anestezi ve parestezi sık görülür. Bütün duyu organları tutulabilir. Bu bozukluğun dağılımı, merkezi ya da periferik nörolojik hastalıkların dağılımı ile genellikle uyumlu değildir. Aynı zamanda bu belirtiler özel duyu organlarında da görülebilir ve dolayısıyla sağırılık ve körlüğe yol açabilir (30). Görme halüsinasyonları (psödohalüsinasyonlar) da görülebilir. Çoğu kez stresli yaşam olayları sonrasında ortaya çıkarlar. Bu halüsinasyonların gerçek olmadığına ilişkin içgörü genellikle korunmuştur (31).

Nöbet Semptomları

Yalancı nöbet, konversiyon bozukluğunun diğer bir semptomudur. Gerçek epilepside görülenlerden farklı olarak yalancı nöbetler ekstremitelerin ritmik klonik hareketleri ile belirli değildir. Hastalar kontrollerini tümüyle kaybetmiş gibi görünürler, yatak örtülerini darmadağın bir hale getirirler, kollarını ve bacaklarını bırakmalarıyla birlikte gürültüyle düşerler ancak nadiren kendilerini yaralarlar, dillerini ısırırlar ve idrar ya da dışkılarını kaçırlar. Bu katılmalar birkaç dakika sürebilir ve sanki hastada tam bir tepkisizlik hali vardır. Muayene eden kişinin ekstremitelerini hareket ettirmeye zorlamasına karşı koyarlar. Gözleri kapalıdır, gözkapakları çoğu kez titrer ve göz kapaklarının açılması girişimlerine gayretle karşı koyarlar. Hastaların katılmaları geçtikten ve artık tepki veriyor olmaya başladıktan sonra, katılmaları sırasında çevrelerinde ne olup bittiğini çoğu kez anımsayabilirler ya da olan bitenler kendilerine anımsatılabilir. Ayrıca, yalancı nöbet sonrasında pupil ve öğürme refleksi alınır ve hastada nöbet sonrasında prolaktin konsantrasyonlarında bir artma görülmez (11).

Diğer yandan, konversiyon bozukluğu semptomları organik hastalıkları çok iyi taklit edebilir, dolayısıyla ayırıcı tanı yapmak zor olabilir. Organik bir hastalığın semptomları, konversiyon bozukluğuna bağlı mekanizmalarla uzayabilir. Epileptik bir nöbet sonrasında,

bunları taklit eden yalancı nöbetlerin sürdüğü görülebilir. Geçirilmiş organik bir bozukluğun varlığı, daha sonra aynı şekilde konversiyon semptomlarının ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Yalancı nöbetlere sahip hastaların %20'sinde daha öncesinde epileptik nöbet öyküsünün olduğu bildirilmiştir (32).

Hastalar yukarıda sayılan konversiyon belirtilerine ve bu belirtilerin ortaya çıkardıkları sonuçlara karşı aldırılmaz bir tutum içerisinde olabilirler. Bu durum "la belle indifference" (güzel aldırılmazlık) olarak adlandırılmaktadır (33).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin'e Göre Konversiyon Bozukluğu Tanı Ölçütleri (2)

- A. İstemli motor ya da duyu işlevlerini etkileyen, nörolojik ya da diğer bir genel tıbbi durumu düşündüren bir ya da birden fazla semptom ya da bozukluğun olması.
- B. Bu semptom ya da bozukluğa psikolojik etkenlerin eşlik ettiği yargısına varılır, çünkü bu semptom ya da bozukluğun başlaması ya da alevlenmesi öncesinde çatışmalar ya da diğer stres etkenleri vardır.
- C. Bu semptom ya da bozukluk amaçlı olarak ortaya çıkartılmamakta ya da bu tür semptomları varmış gibi davranılmamaktadır (Yapay Bozuklukta ya da Simülasyonda [Temaruz] olduğu gibi).
- D. Yeterli bir incelemeden sonra, bu semptom ya da bozukluk genel tıbbi bir durum ya da bir maddenin doğrudan etkileri ile ya da kültürel olarak uygun bulunan bir davranış ya da yaşantı olarak tam açıklanamaz.
- E. Bu semptom ya da bozukluk, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur ya da tıbbi değerlendirmeyi gerektirir.
- F. Bu semptom ya da bozukluk ağrı ya da cinsel işlev bozukluğu ile sınırlı değildir, sadece Somatizasyon Bozukluğunun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Semptom ya da bozukluğun tipini belirtiniz:

Motor semptom ya da bozukluk gösteren: (Örn. koordinasyon ya da denge bozukluğu, paralizi ya da lokalize güçsüzlük, yutma güçlüğü ya da "boğazda yumru hissi", afoni ve üriner retansiyon).

Duyu semptomu ya da bozukluğu gösteren: (Örn. dokunma ya da ağrı duyumu kaybı, çift görme, körlük, sağırlık ve halüsinasyonlar).

Katılmalar ya da nöbetler gösteren: İstemli motor ya da duyu komponentleri olan nöbetler ya da katılmaları kapsar.

Karışık görünüm sergileyen: Birden fazla kategorinin semptomları varsa.

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin'e Göre Ayırıcı Tanı

Konversiyon semptomlarını değerlendirirken yaşanan başlıca zorluk, gizli kalmış olabilecek nörolojik ya da diğer genel tıbbi durumların ve madde kullanımının yol açtığı etiyolojilerin dışlanmasıdır. Genel tıbbi durumların (örn. multipl skleroz, miyastenia gravis) uygun bir biçimde değerlendirilmesi; o sıradaki görünümün özenle gözden geçirilmesini, genel bir tıbbi öykü alınmasını, nörolojik ve genel fizik muayeneleri, alkol ve diğer maddelerin kullanımının araştırılması da içinde olmak üzere uygun laboratuvar incelemelerinin yapılmasını kapsamalıdır.

Semptomlar ağrı ya da cinsel işlev bozukluğuyla sınırlı ise konversiyon bozukluğu yerine sırasıyla ağrı bozukluğu ya da bir cinsel işlev bozukluğu tanısı konur. Konversiyon semptomları sadece somatizasyon bozukluğunun gidişi sırasında ortaya çıkıyorsa ek bir konversiyon bozukluğu tanısı konmamalıdır (27). Semptomlar başka bir ruhsal bozuklukla (şizofreni, diğer psikotik bozukluklar ya da duygudurum bozukluğunda görülen katatonik semptomlar ya da somatik sanrılar ya da bir panik atağı sırasında görülen yutma güçlüğü gibi) daha iyi açıklanıyorsa konversiyon bozukluğu tanısı konmaz (2).

Hipokondriyazisde kişi psödonörolojik semptomlarının altında yatan ciddi hastalıkla uğraşp dururken konversiyon bozukluğunda kişinin ilgi odağı sergilediği semptom üzerinedir. Vücut dismorfik bozukluğunda önem verilen konu ise istemli motor ya da duyu işlevindeki bir değişiklikten çok görünümdeki hayali ya da ufak bir kusurdur.

Konversiyon bozukluğu dissosiyatif bozukluklarla da birtakım özellikleri paylaşır. Her iki bozukluk da nörolojik işlev bozukluğunu düşündüren semptomları kapsarlar ve bunların ortak bir geçmişleri de olabilir. Aynı kişide hem konversiyon, hem dissosiyatif semptomlar ortaya çıkarsa her iki tanı birlikte konmalıdır (29).

Yapay bozuklukta temel güdü hasta rolünü benimsemek ve tıbbi değerlendirme ve tedavi yapılmasını sağlamakken, simülasyonda görevden kaçmak, yasal takipten kurtulmak ya da ilaç sağlamak gibi daha belirgin amaçlar içerir (11).

Gidiş ve Prognoz

Konversiyon bozukluğu, çocukluktan yaşlılığa dek hemen her yaşta görülebilmesine rağmen en sık 15-35 yaş arasında görüldüğü bildirilmektedir (34). Ülkemizde psikiyatri polikliniğine veya birinci basamağa başvuran erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda konversiyon bozukluğu oranları %4.5-32 olarak bulunmuştur (35,36). Ülkemizde birinci basamak hekimleri sorunlarını bedenselleştiren konversiyon hastalarını tanımakta zorlanmaktadırlar (37). Konversiyon bozukluğu, ergenlik öncesi dönemde kız ve erkeklerde eşit oranlarda görülürken ergenlik sonrası dönemlerde kızlarda 2-19 kat daha sık görülmektedir (35,38). Konversiyon bozukluğu, kırsal kesimde yaşayan, eğitim düzeyi, sosyoekonomik durumu ve zeka düzeyi düşük kişilerde daha sık görülür (39).

Konversiyon bozukluğu hastalarının büyük çoğunluğunda başlangıç semptomları birkaç gün içinde ile bir aydan daha kısa bir süre içinde yatıştır. Hastaların % 75'inde başka bir konversiyon atağı görülmezken, % 25'inde stres dönemlerinde yeni ataklar ortaya çıkar. Hastaneye yatırılan bireylerin çoğunda semptomlar bir hafta içinde düzelir (11).

Konversiyon bozukluğu semptomları ne kadar uzun sürerse prognoz o kadar kötüdür. Körlük ve afoni gibi semptomların prognozu daha iyidir; ancak nöbet ve tremor gibi semptomların prognozu daha kötüdür. İyi prognoz göstergeleri; belirtilerin ani başlaması, başladığı sırada kolayca belirlenen bir stres kaynağının olması, tedaviye erken başlanması, hastanın entellektüel düzeyinin ve terapistle işbirliğinin iyi olması, birlikte başka bir psikiyatrik ya da tıbbi bozukluğun bulunmaması ve hastanın ikincil kazançlarının fazla olmayışdır (21).

Stres, konversiyon bozukluğuna zemin hazırlayan temel bir faktör olması yanında bu bozukluğu tetiklemede ve süregelenleşmesinde de önemli bir etkidir.

KONVERSİYON BOZUKLUĞUNDA NÖROBİYOLOJİK TEMELLER

Konversiyon bozukluğuna ilişkin yapılan çalışmalarda, aralarında limbik sistem, prefrontal korteks ve singulat korteks gibi yapıların bulunduğu stres sistemine ait birçok nörobiyolojik yolakta fizyolojik değişikliklerin varlığı saptanmıştır. Yakın dönemde yapılan

nörogörüntüleme çalışmalarında, psikolojik süreçlerle tetiklenen konversiyon bozukluğunda nörofizyolojik bir temelin olduğuna işaret edilmektedir (40,41).

Nörogörüntüleme ve elektroensefalogram yöntemleriyle konversiyon hastalarının araştırıldığı yedi çalışmada yapılan bir gözden geçirmede, emosyonel stres ile ilişkili ortaya çıkan frontal kortikal ve limbik aktivasyonun bir sonucu olarak inhibitör bazal ganglia-talamokortikal devrelerin çalıştığı, böylece bilinçli duyusal ve motor işlemede bir eksikliğin ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (42). Bu gözden geçirmede yer alan çalışmalar ile diğer çalışmalar aşağıda özetlenmektedir.

İşlevsel görüntüleme çalışmalarından elde edilen veriler, konversiyon bozukluğunda istemli hareket (volition) ve algılama (perception) ile ilgili nöral devrelerin konversiyon bozukluğunda bozulmaya uğradıkları öne sürülmüştür (40). Frontal-subkortikal devreler birçok insan davranışında aracı olan yapılardır (43). Orbitofrontal korteks amigdala, talamus ve diğer kortikal yapıları koordine eden bir kontrol merkezi görevini üstlenmektedir. Hem orbitofrontal korteks hem de anterior singulat korteks emosyonel ve merkezi yürütücü işlevleri yönetmektedirler. Anterior singulat korteksin bilinçliliğin sürdürülmesinde rolünün yanı sıra emosyonel farkındalık ile bu kortikal bölgeye olan kan akımı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (44).

Başlangıç niteliğindeki kanıtlar, konversiyon reaksiyonları sırasında birincil algılamının korunduğunu ancak anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks ve limbik beyin bölgelerinin işleyişlerinde bir bozulma nedeniyle duyu ve motor planlamanın düzenlenmesinde bir bozukluk olduğunu göstermektedir (40). Ayrıca, konversiyon paralizisi sırasında motor kontrolde yer alan frontal ve subkortikal bölgelerin pozitron yayımlı tomografi ile görüntülenmesi ile glukoz tutulumlarında azalma (45), konversiyon anestezisi sırasında somatosensör kortekslerin fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile aktivasyonlarında azalma (46) ve konversiyon körlüğü sırasında vizüel kortekste fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile aktivasyonlarında azalma varlığı saptanmıştır (47).

Tiihonen ve ark. (44) sol tarafta histerik hemiparezi ve hemiparalizi belirtilerine sahip bir hastada sağ parietal bölgede hipoperfüzyon varlığını tanımlamış, ardından Yazıcı ve Kostakoğlu (48), bu çalışmayı destekler biçimde astazi-abazi belirtilerine sahip 5 konversiyon bozukluğu hastasında tek foton yayımlı bilgisayarlı tomografi ile dominant hemisferde temporal ve parietal serebral kan akımında perfüzyon defektlerinin olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışma, Drake'in (49) dominant hemisferde temporal ve parietal perfüzyon defektlerinin olduğunu gösterdiği çalışması ile de uyumludur.

Spence ve ark. (45) konversiyon bozukluğu hastalarında hareket sırasında sol dorsolateral prefrontal korteks etkinliğinde azalma varlığını pozitron yayımlı tomografi ile ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada, istemli olarak felç izlenimi veren hastalardan farklı olarak konversiyon bozukluğu hastalarında sağ ön prefrontal korteks etkinliğinde azalma ortaya çıkmıştır. Araştırmacılar, dorsolateral prefrontal korteksin yüksek düzeyde iradi hareketlerin gerçekleştirilmesinden sorumlu merkezlerden birisi olduğunu ve konversiyon bozukluğu hastalarında bu iradi hareketlerin gerçekleştirilmesinde bir güçlük olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Marshall ve ark.'nın (50) gerçekleştirdiği bir çalışmada, sol hemiparalizi bir kadın hastada paralize olmuş bacağına hareket ettirmesi için çaba sarf ettiğinde sağ primer motor korteksin aktive olmadığı ancak sağ anterior singüler korteks ve sağ orbitofrontal korteks bölgelerinde belirgin aktivasyonların varlığı saptanmıştır. Hipnoz tekniğiyle sol bacakta paralizi ortaya çıkarılan bir erkek hastanın alındığı benzer başka bir çalışmada da yine sağ anterior singüler korteks ve orbitofrontal korteks bölgelerinde artmış aktivasyon varlığı ve motor ve premotor kortekste aktivasyonun olmadığı saptanmıştır (41). Bu çalışmalardan elde edilen bilgilerin ışığında yapılan bir gözden geçirmede anterior singüler korteks ve orbitofrontal korteks aktivasyonlarının istemli hareketleri engelledikleri öne sürülmüştür (51).

Vuilleumier ve ark. (52) konversiyon bozukluğu olan hastalarda beyin kanlanması incelemişler, emosyonel streslerin striatotalamokortikal devreyi amigdala ve orbitofrontal korteksten köken alan uyarılar aracılığıyla engelleyerek motor hareket bozukluklarına neden olabileceklerini öne sürmüşlerdir.

Olaya ilişkin potansiyeller, beyin işlevlerinin elektroensefalogram ile birlikte nörofizyolojik bir ölçümüdür. Bu potansiyeller arasında P300 psikiyatrik hastalıkların araştırılmasında en sık kullanılan olaya ilişkin potansiyel bileşenidir. Bu potansiyel, hedef olan veya olmayan bir uyarıya ilgili karar vermede yer alan bilişsel süreç sonunda oluşmaktadır (53). Lorenz ve ark. (54) ellerine elektriksel uyarı verilen konversiyon hastaları ile sağlıklı gönüllülerin elektroensefalogramdaki değişimlerini inceleyerek P300 potansiyelleri karşılaştırmışlardır. Gönüllülerden ellerine gelen elektriksel uyarıyı yokmuş gibi saymaları istenmiş ve elektroensefalogramda olaya ilişkin gönüllülerde P300 potansiyelinde aktivasyon varlığı saptanmıştır. Bu potansiyel konversiyon hastalarında saptanamamıştır.

Stres Yanıtı

Stres yanıtında beyin ana merkezdir ve bu karmaşık işlem serebral korteks, limbik sistem, talamus, hipotalamus, pitüiter gland ve retiküler aktive edici sistemin etkileşimiyle ortaya çıkar. Serebral korteks biliş, tetikte olma, odaklanma ve dikkatte rol alırken, limbik sistem stresin emosyonel bölümünde rol alır. Talamus, duyuşal girdinin alınması ve dağıtılmasında önemli bir merkezdir. Hipotalamus ise endokrin ve otonomik sinir sistemi yanıtlarını düzenler. Nöroendokrin yanıtta “Corticotropin Releasing Hormone” (CRH) ile otonomik sinir sisteminin sempatik kısmını regüle eden lokus seruleus-norepinefrin yolağı önemlidir. Hipotalamustan salgılanan CRH strese karşı bir dizi adaptif fizyolojik ve davranışsal yanıtı harekete geçirir. Ön hipofiz hormonları CRH'nin kontrolü altındadırlar. CRH etkisiyle hipofizden salgılanan adrenokortikotropik hormon adrenallerden glukokortikoid (kortizol) salıverilmesine neden olur ve bu hormon beyne geri dönerek stres yanıtında etkili rol oynar (55).

Kortizol reseptörleri beyinde yaygın olarak prefrontal korteks, amigdala, hipokampus ve hipotalamusta bulunur. Kronik kortizol salınımı ile istenmeyen anıların kodlanması ve bilinçsiz olarak geri çağırılması pekiştirilirken bu anıların bilinç düzeyine erişmesini sağlayan, bilişsel süreçleri ve programları yöneten medial prefrontal korteksin subgenual parçası baskılanmaktadır (9).

Stres çoğu zaman zarar verici olarak tanımlanmasına rağmen canlıyı savaş-kaç (fight or flight) tepkisi olarak adlandırılan ve olası tehlikelerden korumaya yönelik bir tepki yaratmaktadır. Stresin kronik olduğu durumlarda ise beyin buna uyum sağlayacak biçimde yapısal ve işlevsel bir plastiklik göstermektedir. Kısa dönemde glukokortikoid ve katekolaminlerin akut biçimde artışları anıların güçlü duygularla birlikte oluşmasını sağlar, fakat kronik olduğunda stres hormonları bilişsel işlevlerde bozulma ve hipokampus gibi beyin yapılarında değişime neden olabilmektedir (56).

Stresle ilgili yapılan çalışmalar daha çok beyindeki bazı bölgelere odaklanmıştır. Bu bölgeler hipokampus, amigdala ve prefrontal kortektir.

Stres Yanıtında Yer Alan Nöroanatomik Bölgeler

Papez Halkası: Emosyonların davranışsal bölümleri somatik motor sistem, otonom sinir sistemi ve sekretuar hipotalamus tarafından kontrol edilmektedir. 1930'lu yıllarda James Papez isimli bir Amerikalı nörolog tarafından beynin mediyal duvarında korteks ile

hipotalamus arasında bağlantıyı sağlayan ve emosyonların oluşmasında rol alan bir emosyon sisteminin varlığını öne sürmüştür. Bu sistemde yer alan yapılar ise neokorteks, singulat korteks, talamus anterior çekirdeği, hipokampus ve hipotalamustur. Bu sistem içerisinde korteks emosyonların deneyim haline gelmelerini, hipotalamus ise emosyonların davranışsal ekspresyonunu sağlayan yapılardır. Papez halkası aynı zamanda limbik sistem olarak adlandırılmaktadır (9).

Amigdala-Hipokampus: Temporal lob içerisinde gömülü olan ve emosyonların oluşması sırasında anksiyete belleği şeklinde ön bilgiyi depoladığı öne sürülen çekirdekler kompleksidir. Amigdalaya afferentler aralarında tüm beyin loblarının neokortekslerinin, hipokampusun ve singulat girusun yer aldığı birçok yoldan ulaşmaktadırlar. Ventral amigdalofugal yolak ve stria terminalis isimli iki ana yolak amigdalayı hipotalamusa bağlamaktadır. Birçok çalışma sonucunda, amigdala içerisinde yer alan nöronların ağrı ile ilgili uyarınları öğrenebildikleri ve bu tür bir öğrenme sonucunda da bir korku yanıtı oluşturabildikleri gösterilmiştir. Amigdala duygusal anıların anlam kazandırıldığı, ağrı ile öğrenme, ağrıyı hatırlama, anksiyete ve korku gibi duyguların şekillendiği merkezi bölgedir. Hayvan çalışmaları, kronik immobilizasyon gibi streslerin bazolateral amigdala içerisinde bulunan stellat ve piramidal nöronlarda dallanma artışına sebep olduğu, ancak önceden belirlenemeyen stres durumunda ise amigdalada atrofi meydana geldiğini göstermiştir (57,58). Erişkin farelerde yapılan bir çalışmada, prenatal dönemde strese maruz kalmanın benzer şekilde amigdalada nöron ve glia artışına neden olduğu saptanmıştır (59).

Amigdala kompleks olan, kesin olarak ayrılmış ve hoşlanmayan anıları saklayamaz. Bu anıları hipokampus ve striatum gibi yapılara sonradan acil durumlarda kullanmak amacıyla gönderir. Aslında ana bellek merkezi hipokampustur. Hipokampus ile beraber amigdala spatial (uzaysal) bir bellek oluştururlar. Bu bellek bilinçdışıdır. Tam olarak şekillenmemiştir ve tehlikeli durumların fark edilmesini sağlayan emosyonel bir bellektir (9). Beynin stresle ilgili en çok çalışılmış olan bölümü hipokampustur. Bunun nedeni, bu bölgenin stres hormonlarıyla ilgili reseptörlerin en yoğun olduğu bölge olarak belirlenmesidir (56). Hipokampus öğrenme ve bellek işlevlerinde rol oynamanın yanı sıra adrenokortikotropik hormon salgılanması gibi işlevlerin kontrolü açısından da önemlidir (60). Akut stres durumunda farelerde hipokampusta sinaptik uzun dönem potansiyalizasyonun baskılandığı, böylece anıların oluşumu ve öğrenme için gerekli yeni

sinaps oluşumunun engellendiği gösterilmiştir (61). Hayvanların yeni bir ortama konması gibi acı vermeyen stresörlerde hipokampusta hızlı ve geri dönüşlü dendrit kaybıyla giden in vivo plastiklik ortaya çıkmaktadır (62). Kronik veya tekrarlayan stres etkenleriyle ise, hipokampusta ve dentat girusta sinaptik gelişimde baskılanma olmakta ve dendritik atrofi ortaya çıkmaktadır (63,64). Dentat girusdaki granül hücreleri diğer beyin bölgelerinin aksine erişkin yaşamda da çoğalabilirler. Bununla birlikte, kortikosteroidler granül hücrelerinin proliferasyonlarını güçlü bir şekilde baskılamaktadır. Özellikle hayvan çalışmaları prenatal ve postnatal dönemde yaşanan stresin ve kortikosteroid düzeyindeki artışın erişkin dönemde de bu hücrelerin proliferasyonlarını etkilediğini ve nörojenezin baskılandığını göstermiştir (65,66).

Prefrontal Korteks: Beynin yaklaşık 1/3'ünü kaplayan ve yaşamsal olarak stres yanıtının karşısında yer alan, bilişsel, davranışsal, affektif ve fizyolojik yanıtları belirleyen yapıdır. Prefrontal korteks ile stres sistemi birbirinin uyarılmasını inhibe ederler. Birçok durumda prefrontal korteks, stres sistemine karşı durarak, akut-tehdit edici bir duruma karşı, rölatif olarak serbest bir çevrenin farkındalığını sağlayan bir yapıdır. Özellikle medial prefrontal korteksin stres yanıtında hipotalamusun paraventriküler nükleusunu, medial amigdala ve medial nucleus tractus solitariusu kontrol ettiği yönünde bulgular mevcuttur (67,68). Ayrıca, prefrontal bölgede uzun süreli stresin dendrit atrofisine neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (69,70).

PSİKONÖROİMMÜNOLOJİ

Daha önceleri bağışıklık (immün) sisteminin sadece organizmaya yabancı etkenlerin yayılımına karşı savunmada önemi olan bir otonom savunma sistemi olduğu düşünülmele birlikte aynı zamanda sinir sisteminden bağımsız çalışmakta olduğu şeklinde yaygın bir görüş bulunmaktaydı. Son 25 yılı aşkın yürütülen çalışmalarla birlikte aslında beynin bağışıklık sistemini etkilediği, bunun yanı sıra nöral ve endokrin fonksiyonların ve davranışın bağışıklık sistemi tarafından etkilendiği ortaya çıkarılmıştır (19).

Bağışıklık sistemi organizmaya ait olmadığı algılanan materyallere karşı organizmayı korumayı amaçlayan karmaşık birçok doku ve hücre kombinasyondan oluşmaktadır. Genel olarak bağışıklık sistemi iki temel mekanizma aracılığıyla işlev göstermektedir: humoral ve hücre-aracılı bağışıklık. Humoral bağışıklıkta antijenik değişikliklere karşı yanıt olarak B

lenfositleri tarafından üretilen antikorlar yer alırken, hücre-aracılı bağışıklıkta ise T lenfositleri ve monositler tarafından üretilen peptidler olan sitokinler yer almaktadır (71).

Psikonöroimmünoloji, psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların fizyopatolojilerinin temelinde nöroimmünolojik değişikliklerin yer aldığını öne süren interdisipliner bir çalışma alanıdır (20). Besedovsky (72), bu nöroimmün etkileşim için bazı açıklayıcı ölçütler öne sürmüştür. Bunlar:

- a) Hormonlar ve nörotransmitterler bağışıklıkla ilişkili çoğu olayı düzenlemelidirler.
- b) Bağışıklık hücreleri hormonlar ve nörotransmitterler için reseptör oluşturmalarıdır.
- c) Bağışıklık işlevi endokrin ve Merkezi Sinir Sistemi (MSS) işlevlerindeki değişikliklerden etkilenmelidirler.
- d) Nöroendokrin işlevlerdeki dalgalanmalar bağışıklıkta değişikliklerle sonuçlanmalı, ayrıca bağışıklık aktivitesinde dalgalanmalar da nöroendokrin değişikliklerle sonuçlanmalıdır. Bu nedenle dinamik bir bağışık-nöroendokrin ilişkinin var olması gerekir.
- e) İmmün aktivasyonu takip eden nöral değişikliklerin bağışıklık sistemine ait hücreler tarafından üretilen kimyasal mesajcılar tarafından yönetilmelidirler.
- f) İmmünolojik aktivasyonun hemen sonrasında bağışıklık işlevini değiştirmek için nöroendokrin sinyallere geribildirim sağlamalıdır.
- g) Aktive bağışıklık sistemine ait sinyallere yanıt verildiğini gösterir bir biçimde, hipotalamus gibi beyin bölgelerindeki nöral aktivitelerde değişiklikler olmalıdır.

Şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada, bu ölçütlerin sağlandığını gösterir bir biçimde psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda bağışıklık değişikliklerin ortaya çıktığı kanıtlanmıştır. Psikonöroimmünoloji alanında sıklıkla işaret edilen sitokinler arasında proinflamatuvar sitokinler olan Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α), İnterlökin-1 beta (IL-1 β) ve İnterlökin-6 (IL-6) yer almaktadır (15). Diğer hücreler ise hedef hücreleri lizise uğratan “natural killer” (NK) hücreleridirler (73).

Stres yanıtı-psikonöroimmünoloji: Çevreyle etkileşim halindeyken organizmalar birçok uyarana karşı karşıya kalırlar. Beyin bu etkileşimleri yorumlar ve bunları sonuçlandırır. Çoğu etkileşim nötral ya da pozitif olarak algılanır. Bununla birlikte, fizyolojik

ya da psikolojik sebeplerle bazı uyaranlar tehdit edici olarak algılanırlar. Her iki durumda stres yanıtı olarak bilinen koordine bir yanıt başlatılır. Bu reaksiyon homeostazisin sürdürülmesini hedef alan çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirilir. Stres yanıtının önemli bir komponenti HPA aksıdır. Hem IL-6 hem de TNF- α , HPA aksının aktivitesini uyarmakta ve bu sitokinlerin sekresyonları glukokortikoidler tarafından baskılanmaktadır (74).

“Corticotropin releasing hormone” strese karşı davranışsal, nöral, nöroendokrin yanıtların yanı sıra bağışıklık yanıtlarında da yer almaktadır. Bir seri çalışmada, akut merkezi CRH dozlarının doğal ve hücrel bağışıklık yanıtlarında kuvvetli düzeyde azalmaları indüklediği ve ex vivo yöntemlerle gösterildiği üzere ilk kez bu peptidin beyinde periferel bağışıklıkta yer alan değişiklikleri koordine etmede rol aldığı gösterilmiştir (75-77).

Yeni bir antijene antikor yanıtı olarak adlandırılan ve bağışıklık sisteminin in vivo faaliyetleri üzerine CRH etkilerinin ortaya konması açısından başka çalışmalar da yapılmıştır. Çözünür bir T-hücre sine-bağımlı protein antijeni ile bağışıklık lanma sonrasında özgül antikor yanıtına ait kinetikler ölçülmüş ve merkezi yüksek CRH dozlarının bağışıklık lanma sırasında immünglobulin M ve immünglobulin G özgül antikor yanıtlarında kuvvetli azalmaların ortaya çıkmasını indüklediği bulunmuştur (78). Bu verilerin ışığında, stres ya da depresyon gibi CRH salınımının olduğu koşullarda, uygun antikor düzeylerinin sentezinde bir gecikmeye ve konağın bir infektif bir ajana karşı bağışıklık yanıtında yetmezliğe yol açacak biçimde in vivo hücrel bağışıklık yanıtında down-regülasyon ortaya çıktığı söylenebilir (79).

Ayrıca, davranış ve stres üzerine CRH'nin etkilerini ortadan kaldırdığı bilinen gaba amino bütirik asid reseptör agonistleri (benzodiazepinler) tarafından CRH'nin bağışıklık üzerine etkileri antagonize edilebilmektedir. Bu durum, davranışsal ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde gaba amino bütirik asid reseptör mekanizmaları ile CRH arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğunu desteklemektedir (80).

Stres yanıtının doğrudan ya da dolaylı mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıktığı ikinci bölümü de sempatik sinir sistemidir. Beyinde lokus seruleus norepinefrin ve enkefalin salınmasını sağlamakta, böylece sempatik sinir sistemi nöronları aktive olmakta ve epinefrin, norepinefrin ve enkefalin gibi hormonlar salınmaktadır. Aynı zamanda, adrenal medulla da bu hormonların birçoğunun salınması için uyarılmaktadır. Monositlerin ve lenfositlerin aralarında epinefrin ve norepinefrin gibi hormonların bulunduğu birçok stres hormonu

reseptörlerine sahip oldukları da gösterilmiştir. Ayrıca, sempatik noradrenerjik sinir liflerinin doğrudan bağışıklık sistemine ait olan lenfoid organları innerve ettikleri de gösterilmiştir (81).

Bağışıklık-nöroendokrin sistem etkileşimleri sadece doğrudan nöral aktivasyonla değil, aynı zamanda kimyasal mesajcılar aracılığıyla da kolaylaştırılmaktadır. Bunlar arasında daha önce de bahsedilen ve sitokinler olarak bilinen stres hormonları vardır. Sitokinlerin, bağışıklık ve nöroendokrin sistemler arasında primer bir iletişim mekanizması olduklarına inanılmaktadır (71). Stres ile birçok sitokinin salınması ve üretilmesi ilişkilendirilmiştir. Glukokortikoidlerin ve katekolaminlerin artışları bağışıklık sistemine ait birçok hücrenin hareketini etkilemektedir. Akut stres ya da akut glukokortikoid salınımı aracılığıyla olarak lenfositler, monositler ve doğal öldürücü hücreler kanda azalırken cilt gibi bazı dokularda artmaktadır (82,83).

Anksiyetenin bağışıklık işleviyle bağlantılı olduğunu gösteren diğer bir bulgu da benzodiazepin reseptörlerinin bağışıklık hücreleri üzerinde bulunmasıdır. Diazepam ya da midazolam verilmesinin, farelerde stresle-indüklenmiş bağışıklık işlevindeki azalmaya karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Stres koşulları altında benzodiazepin agonistleri nöronal reseptörlerle etkileşime girerek glukokortikoid ile indüklenmiş immünsüpresyondan korumaktadır (84).

En ciddi stresörlerden birisi olarak kabul edilen yakın kaybının da hücresele bağışıklıkta kuvvetli derecede bir azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur (85,86).

Rief ve ark. (3) çalışmalarında, depresyon ile somatizasyon bozukluğu arasında belirgin immünolojik farklılıklar bulmuşlardır. Bu çalışmada somatizasyon hastalarında depresyon hastalarına ve kontrollere göre azalmış lenfositik aktivite ve IL-6 düzeylerine rastlanmıştır.

Hayvanlarda beyinde opiat peptidlerin salınımlarının stresle-indüklenmiş doğal öldürücü hücre aktivitesinin baskılanmasına aracı oldukları bulunmuştur (87). Irwin ve Miller (88) tarafından yapılan bir gözden geçirmede, ciddi yaşam stresleri ile karşılaşan kişilerde doğal öldürücü hücre aktivitesinde ve diğer hücresele bağışıklık yanıtlarında düşüşler kapsamlı bir biçimde değerlendirilmiştir. Bu tür stresörlere karşı depresif semptomlarla belirtildiği üzere ortaya çıkan psikolojik yanıtın şiddeti ile doğal öldürücü hücre aktivitesi arasında belirgin bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Hayvanlarda yapılan erken dönem çalışmalarda stresin enfeksiyöz hastalıkların yanı sıra inflamatuvar hastalıklara karşı artmış yatkinlik ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (89).

Stres, influenza virüsü ile enfekte farelerde virüse-özgü antikor üretimini geciktirmiş ve herpes simpleks virüsü ile inoküle hayvanlarda doğal öldürücü hücre aktivitesini ve sitotoksik T lenfosit gelişimini baskılamıştır (90). Başka bir çalışmada, latent herpes simpleks virüsü enfeksiyonuna ve aynı zamanda da sosyal hiyerarşide bozulmaya sahip bir fare kolonisinde kavgacı (agonistik) davranışlar artmış, HPA aksta aktivasyon gözlenmiş ve farelerin büyük çoğunluğunda latent HSV enfeksiyonu reaktive olmuştur (91). NK-duyarlı bir tümör modelinde farklı birçok stresörün doğal öldürücü hücre aktivitesini azalttığı ve akciğer metastazlarını arttırdığı bulunmuştur (92).

Tıp öğrencilerinin sınavları sırasında elde edilen plazmalarda yapılan çalışmalarda, Epstein-Barr Virüs (EBV) reaktivasyonu gösterecek şekilde, bu plazmalarda EBV viral kapsid antijenine özgü immünoglobulin düzeylerinde artışların varlığı saptanmıştır (93-95). Ayrıca stres, EBV ile uyarılmış polimorfonükleer hücre proliferasyonunu ve EBV-özgül sitotoksik T lenfosit aktivitesini inhibe etmiştir (94,96). Ülkemizde yakın zamanda latent EBV enfeksiyonuna sahip askerlerde yapılan bir çalışmada stres hormonları ile enfeksiyonun reaktivasyonu ve virüse-özgü antijenler arasında belirgin bir korelasyonun olduğu saptanmıştır (97).

Psikolojik stresin aşılarla karşı bağışıklık yanıtını da değiştirdiği bildirilmiştir (98-100). Daha yüksek psikolojik stres düzeyleri ile ilk hepatit B aşısı enjeksiyonu sonrasında daha düşük serokonversiyon varlığı ilişkilendirilmiştir (98). Ayrıca, daha fazla sosyal desteğe sahip olan öğrenciler olmayanlara kıyasla daha yüksek hepatit B yüzey antijeni ve polimorfonükleer hücre proliferasyonu göstermişlerdir (100).

Sitokinler-merkezi sinir sistemi-psikiyatrik bozukluklar: Sitokinler, periferal bağışıklık sistemi ile MSS arasında bilgi alışverişini yönetirler. Bir dereceye kadar kan-beyin bariyerinden aktif transporta uğrar ve aynı zamanda aktive astrositlerden ve mikroglia hücrelerinden salınırlar. MSS üzerine en çok etkisi olduğu bilinen sitokinler arasında IL-1 β , interlökin-2, IL-6 ve TNF- α sayılmaktadır. Başka hücreleri, diğer sitokinlerin üretilmesi için aktive edebilmeleri nedeniyle sitokinler bir iletişim ağı vazifesi görürler. Son yapılan çalışmalarla, özellikle nörotransmisyon üzerine olan etkileri nedeniyle psikiyatrik bozukluklarla sitokinlerin bağlantılı olabileceği gösterilmiştir.

Aktive bağışıklık hücreleri tarafından salınan sitokinler, mesajcı moleküller bağışıklık sistemine ait hücresel etkileşimleri düzenlemekle birlikte HPA aksını hem etkilerler hem de

bu akstan etkilenirler (72). Her ne kadar, sitokinlerin hangilerinin hangi beyin bölgelerini tam olarak aktive ettikleri henüz tamamen kesinleşmiş olmasa da, sitokinlerin özellikle hastalık davranışına ve bilişsel işlevlere ilişkin davranışsal etkileri psikonöroimmünolojide ana odak noktası haline gelmiştir (101).

Merkezi sinir sisteminde yer alan sitokinler şu farklı düzenleyici mekanizmalarda yer almaktadırlar (6):

1. İnflamatuvar bir hastalık sırasında MSS'de bağışıklık sürecinin başlatılması
2. Kan-beyin bariyerinin düzenlenmesi
3. Hasar sonrasında iyileşme ve tamir mekanizmaları
4. Hipotalamo-pitüiter adrenal aksda endokrin sistemin düzenlenmesi
5. Dopaminerjik, serotonerjik, noradrenerjik ve kolinerjik nörotransmisyon üzerine farklı uyarıcı ve inhibitör etkilerin oluşturulması.

Sitokinler MSS'de farklı yollarla aktive olurlar. Hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi, IL-1 β (102), interlökin-2 (103) ve TNF- α (104) gibi sitokinler aktif transport mekanizmalarıyla kandan MSS'ye geçmektedirler. Glial hücreler antijenle karşılaşınca sitokin salgılar. Ayrıca, MSS'de sitokin salınımı bazı nörotransmitterler tarafından uyarılabilmektedir. Noradrenalin, astrositlerden doza bağımlı bir biçimde in vitro IL-6 salınımını uyarmaktadır (105).

Merkezi sinir sisteminin bağışıklık işlevinde astroglia, mikroglia ve nöronlar: MSS'de en geniş hücre popülasyonunu oluşturan astrositler nöronların hemen yanında bulunurlar ve sıklıkla bu nöronları sararlar. Bu yerleşimin varlığı, astrositler ve nöronal işlevler arasında yakın bir ilişkinin bulunduğunu gösterir. MSS'nin destek ve savunma hücreleri olan mikroglia hücreleri ve astrositler aktivasyonları sonrasında değişik paternlerde sitokinler salılabilmektedir (106). Bu hücreler, aynı zamanda insan doku uygunluk antijeni molekülleri (107) veya T-hücre reseptörleri (108) gibi bağışıklık sistemine ait reseptörleri de üretmektedirler.

Nöronlar üzerinde sitokin reseptörlerinin bulunması, sitokinlerin nöral işlevler üzerine doğrudan etkilerinin olduğunu göstermektedir. Hayvan çalışmaları, IL-1 β reseptörü içeren nöronların hipotalamus ve hipokampus gibi MSS'nin değişik bölgelerinde bulduklarını göstermiştir (109).

Konversiyon bozukluğunda proinflamatuvar sitokin düzeylerinin incelendiği herhangi bir immünolojik çalışma yoktur. Bu çalışmada, stresle tetiklendiği bilinen konversiyon bozukluğu ile kanda bulunan proinflamatuvar sitokin düzeyleri arasında bir ilişkinin bulunabileceğini öngördük. Bu hipotezimizi test etmek amacıyla konversiyon bozukluğu hastalarının konversiyon atakları sırasında ve sonrasında bu hastalardan alınan serumlar ile sağlıklı kontrollerden alınan serumlarda proinflamatuvar sitokin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma, 1 Eylül 2009 - 1 Eylül 2010 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, bunun yanı sıra Nöroloji ve Psikiyatri yataklı servislerinde tedavi görmekte olan, ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı, dördüncü baskı, yeniden gözden geçirilmiş tam metin tanı ölçütlerine göre konversiyon bozukluğu tanısını karşılayan toplam 35 hastada ve 30 sağlıklı kontrolde yapıldı.

Araştırma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 25/06/2009 tarih ve 12 sayılı oturumunda TÜTFEK-2009/173 sayılı protokolle onaylandı (Ek-1). Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden araştırma için destek alındı (TÜBAP No: 123).

Hastalar ve sağlıklı kontroller çalışma hakkında ayrıntılı olarak sözlü bilgilendirildi ve etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanmış ‘‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’’ ile yazılı onayları alındı (Ek-2).

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, medeni halleri, eğitim durumları, çalışıyor olup olmadıkları sorgulandı. Hastalar akut konversiyon atakları sırasında ve konversiyon ataklarından sonra olmak üzere en az iki kez psikiyatrik görüşmeye alındı. Gerekli hallerde ek psikiyatrik görüşmeler yapıldı. Hastaların ve kontrollerin bağışıklık işlevlerini etkileyebilecek herhangi bir genel tıbbi hastalığın olup olmadığını belirlemek için gerekli olduğunda diğer klinikler tarafından konsülte edilmeleri sağlandı.

ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ

1. 18-65 yaş arası kadın ve erkek hastalar,
2. Ruhsal bozuklukların tanısall ve sayımsal el kitabı, dördüncü baskı, yeniden gözden geçirilmiş tam metin tanı ölçütlerine göre konversiyon bozukluğu olan hastalar.

ARAŞTIRMADAN DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ

1. Proinflatuvar sitokinleri etkileyecek herhangi bir otoimmün, psikiyatrik, nörolojik veya organik rahatsızlığın olması,
2. Araştırma sırasında hastaların ve kontrollerin en az iki hafta öncesine kadar bu dönemde herhangi bir enfeksiyonla karşılaşmış olmaları,
3. Gebelik,
4. Hasta ve kontrollerin en az iki hafta öncesine kadar bu dönemde herhangi bir ilaç kullanıyor olmaları,
5. Son 6 aylık dönemde aktif veya pasif bir immünizasyon öyküsünün olması,
6. Başka bir eksen I psikiyatrik bozukluğun bulunması,
7. Mental retardasyon ve gelişimsel gerilik bulunması.

İŞLEM

Laboratuvar Testleri

Bu araştırmada, konversiyon bozukluğunun ortaya çıktığı akut safhada katılımcılardan ikişer tüp toplam 10 cc kan alındı ve bu kanlar uygun laboratuvar koşullarında 2500 devirde 12 dakika santrifüj edilerek serum haline getirildi. Konversiyon bozukluğu atağının geçmesi ve semptomların ortadan kalkması sonrasında, tekrar ikişer tüp 10 cc kan alınarak aynı işlemler gerçekleştirildi. Bu iki dönem arasında hastalara psikoterapotik destek verilerek, gerekli olduğunda psikiyatri servisinde takipleri sağlandı. Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin her birinden ikişer tüp toplam 10 cc kan alındı ve yine aynı koşullarda santrifüj edilip serum haline getirildi. Elde edilen tüm serumlar -80°C'de "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" (ELISA) yöntemi ile çalışılıncaya kadar saklandılar. Kontrol grubu seçimi gönüllülük ilkesine göre yapıldı.

Elde edilen tüm serumlar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında bulunan İmmünoloji Laboratuvarında proinflamatuvar sitokin düzeylerinin (TNF- α , IL-1 β , IL-6) değerlendirilmesi ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Tümör Nekroz Faktör-Alfa Düzeyi Ölçümü

Serum TNF- α düzeyleri ELISA yöntemi (Invitrogen, KHC3011, Kaliforniya, ABD) ile ölçüldü. Veriler optik dansitometride okundu (Biotek uQuant Microplate Spectrophotometer Vermont, ABD). Ölçüm duyarlılığı (minimum tespit edilebilir miktar düzeyi) 1.7 pg/ml olarak bulundu.

İnterlökin 1 Beta Düzeyi Ölçümü

Serum IL-1 β düzeyleri ELISA yöntemi (Invitrogen, KHC0011, Kaliforniya, ABD) ile ölçüldü. Veriler optik dansitometride okundu (Biotek uQuant Microplate Spectrophotometer Vermont, ABD). Ölçüm duyarlılığı (minimum tespit edilebilir miktar düzeyi) 1 pg/ml olarak bulundu.

İnterlökin-6 Düzeyi Ölçümü

Serum IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi (Invitrogen, KHC0061, Kaliforniya, ABD) ile ölçüldü. Veriler optik dansitometride okundu (Biotek uQuant Microplate Spectrophotometer Vermont, ABD). Ölçüm duyarlılığı (minimum tespit edilebilir miktar düzeyi) 2 pg/ml olarak bulundu.

GEREÇLER

Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim düzeyi gibi bilgiler içeren, hastaların sosyodemografik özelliklerini değerlendirmek amacıyla kullanılan formdur.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Verilerin istatistiksel analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na ait S0064 Minitab Release paket programı (Lisans no: wcp 1331.00197) kullanılarak yapıldı. Grupların tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız iki grup arasındaki farkların t testi "Independent Samples

Student-t”, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında “Pearson Chi-square” testi kullanıldı. Gruplar içindeki tekrarlı değişken ölçümleri bağımlı iki grup arasındaki farkların t testi “Paired Samples Student-t” testi ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı, dördüncü baskı, yeniden gözden geçirilmiş tam metin tanı ölçütlerine göre konversiyon bozukluğu tanısını karşılayan 35 kişilik hasta grubunun konversiyon atağı dönemi verileri ile 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunun verileri değerlendirildi. Hasta grubunda bulunan 35 kişiden 30'unda akut konversiyon atağı sonrasında ikinci kez serum toplanarak bu veriler atak sonrası veriler olarak değerlendirildi. Bir hastanın konversiyon atağı sonrasında gebe kalması nedeniyle, diğer dört hastanın sosyal sorunları nedeniyle konversiyon atağı sonrası verilerine ulaşılamadı.

Hastaların 30'u (%85.7) kadın, 5'i (%14.3) erkekti, 25'i evli (%71.4), 10'u bekar (%28.6), 18'i (%51.4) çalışıyor, 17'si (%48.6) çalışmıyordu, 18'i (%51.4) yüksek eğitim düzeyine (lise ve üniversite), 17'si (%48.6) düşük eğitim düzeyine (ilkokul ve ortaokul) sahipti (Tablo 1). Hastaların yaş ortalaması 28.69 ± 8.35 olarak saptandı (Tablo 2).

Kontrol grubundaki katılımcıların 26'sı (%86.7) kadın, 4'ü (%13.3) erkekti, 20'si evli (%66.7), 10'u bekar (%33.3), 21'i (%70.0) çalışıyor, 9'u (%30.0) çalışmıyordu, 16'sı (%53.3) yüksek eğitim düzeyine (lise ve üniversite), 14'ü (%46.7) düşük eğitim düzeyine (ilkokul ve ortaokul) sahipti (Tablo 1). Kontrollerin yaş ortalaması 28.57 ± 5.28 olarak saptandı (Tablo 2).

Her iki grubun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında her iki grubun benzer olduğu saptandı ($t=0.0067$, $df=63$, $P=0.94$) (Tablo 2).

Her iki grubun cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi ve çalışma durumu dağılımları karşılaştırıldı. Her iki grup, bu demografik verilerin dağılımları açısından benzer bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Konversiyon ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Konversiyon grubu		Kontrol grubu		Pearson χ^2 testi	P değeri
	N	%	N	%		
CİNSİYET					0.012	0.91
Kadın	30	85.7	26	86.7		
Erkek	5	14.3	4	13.3		
MEDENİ DURUM					0.17	0.67
Bekar	10	28.6	10	33.3		
Evli	25	71.4	20	66.7		
ÖĞRENİM DURUMU					0.023	0.87
Düşük (ilkokul+ortaokul)	17	48.6	14	46.7		
Yüksek (lise+üniversite)	18	51.4	16	53.3		
ÇALIŞMA DURUMU					2.32	0.12
Çalışıyor	18	51.4	21	70.0		
Çalışmıyor	17	48.6	9	30.0		

Tablo 2. Konversiyon ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları

YAŞ	N	Ortalama	Standart sapma
Hasta	35	28.69	8.35
Kontrol	30	28.57	5.28

* (t=0.0067, df=63, P=0.94)

Hastaların konversiyon tipleri ve konversiyon atağı sırasında alınan örnek ile akut konversiyon döneminin bitmesi sonrasında semptomsuz dönemde ikinci alınan örnek arasında geçen zaman gün olarak Tablo 3'te gösterilmiştir. 6, 9, 23, 25 ve 26 numaralı olgulardan sadece akut konversiyon atakları sırasında örnek alınmıştır. Her iki kan örneğinin alınması arasında geçen süre ortalama 6.7 gündür.

Bütün hastaların ve kontrol grubunun serum TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeyleri sırasıyla Tablo 4 ve Tablo 5'de gösterilmiştir. Tablo 4'te 1. ölçümler akut konversiyon atağı sırasında bulunan sitokin düzeylerini, 2. ölçümler ise konversiyon sonrası semptomsuz dönemi yansıtmaktadırlar.

Hastaların akut konversiyon atakları sırasında serumlarında bulunan TNF- α düzeyleri ile kontrollere ait TNF- α düzeyleri, bağımsız iki grup arasındaki farkların t testi ile karşılaştırılmış ve kontrollerde hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ortalama değerler saptanmıştır (t=-2.35, df=63, P=0.022) (Tablo 6).

Tablo 3. Hastaların konversiyon tipleri ve her iki kan örneği alınması arasında geçen süre

SIRA NO	Dönemler arası zaman (gün)	Konversiyon tipi
1	2	Globus histerikus
2	4	Afoni
3	20	Karışık görünüm sergileyen
4	10	Tremor
5	14	Genel paralizi
6	.	Globus histerikus
7	10	Globus histerikus
8	7	Afoni
9	.	Genel paralizi
10	3	Hemiparezi
11	1	Yalancı nöbet
12	5	Körlük
13	25	Yalancı nöbet
14	2	Globus histerikus
15	2	Yalancı nöbet
16	2	Görme bozukluğu
17	1	Tremor
18	3	Karışık görünüm sergileyen
19	3	Lokalize paralizi
20	2	Vertigo
21	8	Globus histerikus
22	3	Globus histerikus
23	.	Afoni
24	2	Afoni
25	.	Globus histerikus
26	.	Yalancı nöbet
27	10	Genel paralizi
28	17	Karışık görünüm sergileyen
29	2	Karışık görünüm sergileyen
30	20	Yalancı nöbet
31	4	Lokalize paralizi
32	7	Genel paralizi
33	7	Psödodistoni
34	5	Afoni
35	2	Tremor

Tablo 4. Konversiyon grubunun tümör nekroz faktör-alfa, interlökin-1 beta ve interlökin-6 düzeyleri

SIRA NO	TNF- α 1. ölçüm	TNF- α 2. ölçüm	IL-1 β 1. ölçüm	IL-1 β 2. ölçüm	IL-6 1. ölçüm	IL-6 2. ölçüm
1	36.4	26.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
2	45.4	27.4	10.1	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
3	44.4	24.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
4	22.4	25.4	Ölçülemedi	18.2	Ölçülemedi	Ölçülemedi
5	34.4	68.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
6	27.4	-	Ölçülemedi	-	Ölçülemedi	-
7	42.4	36.4	11.2	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
8	37.4	48.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
9	24.4	-	Ölçülemedi	-	Ölçülemedi	-
10	41.4	29.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
11	18.4	78.4	Ölçülemedi	1.2	Ölçülemedi	Ölçülemedi
12	22.4	29.4	Ölçülemedi	10.6	Ölçülemedi	Ölçülemedi
13	27.4	17.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
14	29.4	58.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
15	19.4	67.4	Ölçülemedi	4.6	Ölçülemedi	Ölçülemedi
16	32.4	20.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
17	28.4	39.4	Ölçülemedi	1	Ölçülemedi	Ölçülemedi
18	19.4	41.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
19	27.4	35.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
20	19.4	40.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
21	30.4	48.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
22	15.4	35.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
23	8.4	-	Ölçülemedi	-	Ölçülemedi	-
24	22.4	3.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
25	30.4	-	Ölçülemedi	-	Ölçülemedi	-
26	24.4	-	Ölçülemedi	-	Ölçülemedi	-
27	26.4	30.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
28	15.4	32.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
29	35.4	31.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
30	29.4	42.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
31	51.4	36.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
32	31.4	26.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
33	30.4	26.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
34	16.4	68.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi	Ölçülemedi
35	16.4	21.4	Ölçülemedi	2.7	Ölçülemedi	Ölçülemedi

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa; **IL-1 β :** İnterlökin-1 beta; **IL-6:** İnterlökin-6.

* Ölçülemedi: Kullanılan kitlerin minimum değerlendirme düzeyinin altında kalan değerler tespit edilememiştir.

** Tüm ölçümler pg/ml cinsinden verilmiştir.

Tablo 5. Kontrol grubunun tümör nekroz faktör-alfa, interlökin-1 beta ve interlökin-6 düzeyleri

SIRA NO	TNF- α	IL-1 β	IL-6
1	23.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
2	29.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
3	53.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
4	60.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
5	47.4	1	Ölçülemedi
6	43.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
7	15.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
8	24.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
9	40.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
10	12.4	Ölçülemedi	26.9
11	17.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
12	24.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
13	38.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
14	275.4	Ölçülemedi	33.5
15	55.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
16	25.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
17	27.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
18	17.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
19	15.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
20	29.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
21	21.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
22	14.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
23	52.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
24	36.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
25	37.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
26	42.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
27	45.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi
28	40.1	Ölçülemedi	Ölçülemedi
29	30.3	Ölçülemedi	Ölçülemedi
30	29.4	Ölçülemedi	Ölçülemedi

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa; **IL-1 β :** İnterlökin-1 beta; **IL-6:** İnterlökin-6.

* Ölçülemedi: Kullanılan kitlerin minimum değerlendirme düzeyinin altında kalan değerler tespit edilememiştir.

** Tüm ölçümler pg/ml cinsinden verilmiştir.

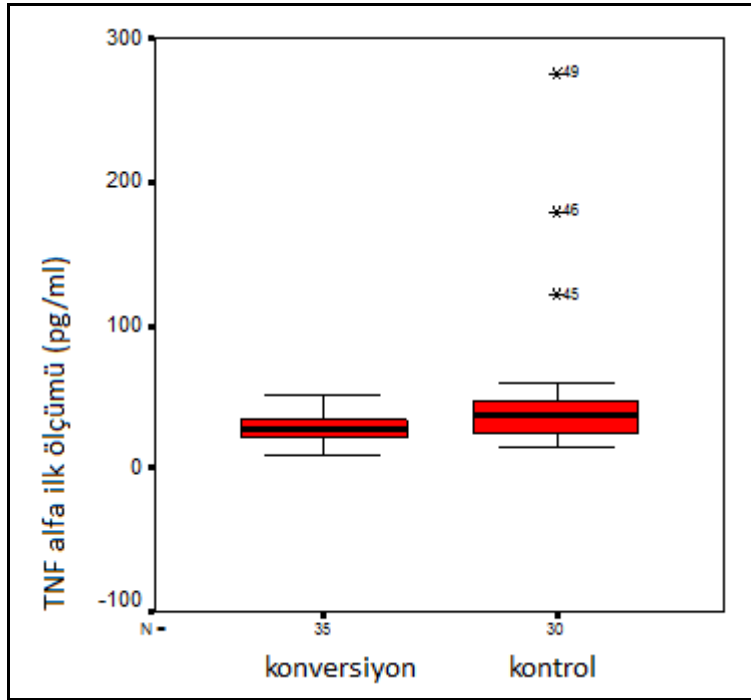
Kontrollerde ortalamaya göre standart sapmayı arttıran ve ortalamayı yükselten 3 aşırı değerin olduğu belirlenmiştir (Şekil 1). Bu üç değerin çıkarılması sonrasında tekrar her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve anlamlılıkta bir bozulma saptanmamıştır.

Konversiyon döneminde ve sonrasında serum TNF- α düzeyleri, bağımlı iki grup arasındaki farkların t testi ile karşılaştırılmış ve konversiyon dönemine göre konversiyon sonrası dönemde anlamlı derecede ortalama değerlerde artış saptanmıştır ($t=-2.142$, $df=29$, $P=0.041$) (Tablo 7).

Tablo 6. Konversiyon grubu ile kontrol grubunun tümör nekroz faktör alfa düzeyleri ortalamalarının karşılaştırılması

Hasta - kontrol	N	Ortalama (pg/ml)	Standart sapma
Hasta	35	28.11	9.73
Kontrol	30	49.89	53.80

*(t=-2.35, df=63, P=0.022)



Şekil 1. TNF- α ilk ölçümü (akut konversiyon atağı) ile kontrollerin ortalamalarının karşılaştırılması.

Tablo 7. Konversiyon döneminde ve sonrasında tümör nekroz faktör-alfa düzeylerinin karşılaştırılması

TNF	N	Ortalama (pg/ml)	Standart sapma
TNF 1. ölçüm	30	28.97	9.78
TNF 2. ölçüm	30	37.23	16.98

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa.

*(t=-2.142, df=29, P=0.041)

Konversiyon grubu ile kontrollere ait serum IL-1 β değerleri bağımsız iki grup arasındaki farkların t testi karşılaştırılmış ve kontrollerin ortalaması oldukça düşük olmasına rağmen gruplar benzer bulunmuştur (t=1.250, df=63, P=0.216) (Tablo 8). Konversiyon dönemi ile sonrası, bağımlı iki grup arasındaki farkların t testi ile karşılaştırıldığında ortalama

artış olmasına rağmen değişim anlamlılık düzeyine erişememiştir ($t=-0.635$, $df=29$, $P=0.530$) (Tablo 9).

Tablo 8. Konversiyon grubu ile kontrol grubunun interlökin-1 beta düzeylerinin karşılaştırılması

IL-1 β	N	Ortalama	Standart sapma
Hasta	35	0.61	2.51
Kontrol	30	0.03	0.18

IL-1 β : İnterlökin-1 beta.

* ($t=1.250$, $df=63$, $P=0.216$).

Tablo 9. Akut konversiyon döneminde ve sonrasında interlökin-1 beta düzeylerinin karşılaştırılması

IL-1 β	N	Ortalama	Standart sapma
IL-1 β 1. ölçüm	30	0.71	2.70
IL-1 β 2. ölçüm	30	1.27	3.83

IL-1 β : İnterlökin-1 beta.

* ($t=-0.635$, $df=29$, $P=0.530$).

Hasta grubu ile kontrollere ait serum IL-6 değerleri değerlendirildiğinde hasta grubunda ölçümlerinin tamamının eşik değerlerin altında kalması nedeniyle istatistiki değerlendirme yapılamamıştır.

Bu çalışmaya katılan hastaların demografik verileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların demografik verileri

SIRA NO	PROTOKOL	HASTA ADI	YAŞ	CİNSİYET	MEDENİ DURUM	EĞİTİM DÜZEYİ	ÇALIŞMA DURUMU
1	402410	A.F.	40	Kadın	Evli	Ortaokul	Çalışıyor
2	403473	H.U.	24	Kadın	Evli	İlkokul	Çalışmıyor
3	227458	Ü.K.	30	Kadın	Bekar	Üniversite	Çalışıyor
4	369076	A.G.	27	Erkek	Bekar	Üniversite	Çalışıyor
5	409338	E.A.	27	Kadın	Evli	İlkokul	Çalışıyor
6	410353	N.Ç.	19	Kadın	Bekar	Lise	Çalışmıyor
7	238073	İ.G.	30	Kadın	Evli	İlkokul	Çalışmıyor
8	147646	H.G.	30	Kadın	Evli	İlkokul	Çalışmıyor
9	414982	S.U.	28	Kadın	Evli	İlkokul	Çalışıyor
10	363129	D.Ş.	20	Kadın	Bekar	Lise	Çalışıyor
11	382101	Ç.E.	20	Kadın	Bekar	Lise	Çalışmıyor
12	348579	N.G.	32	Kadın	Evli	Üniversite	Çalışıyor
13	303142	E.T.	22	Erkek	Bekar	Lise	Çalışmıyor
14	278369	F.B.	28	Kadın	Evli	Lise	Çalışıyor
15	428177	H.Y.	25	Kadın	Evli	İlkokul	Çalışmıyor
16	420576	H.G.	40	Erkek	Evli	İlkokul	Çalışıyor
17	434674	M.S.	19	Kadın	Bekar	Lise	Çalışmıyor
18	434649	G.U.	30	Kadın	Evli	Lise	Çalışmıyor
19	355793	F.Y.	43	Kadın	Evli	Lise	Çalışıyor
20	436139	H.B.	54	Kadın	Evli	İlkokul	Çalışmıyor
21	436534	N.C.	24	Kadın	Evli	Lise	Çalışmıyor
22	436994	Z.G.	26	Kadın	Bekar	Lise	Çalışıyor
23	257643	M.T.	18	Kadın	Bekar	Ortaokul	Çalışmıyor
24	135464	M.E.	36	Kadın	Evli	Lise	Çalışıyor
25	200738	A.G.	30	Kadın	Evli	Lise	Çalışıyor
26	311086	G.B.	19	Kadın	Evli	Lise	Çalışmıyor
27	435387	N.O.	29	Kadın	Evli	İlkokul	Çalışıyor
28	439279	A.U.	35	Kadın	Evli	Ortaokul	Çalışmıyor
29	439801	P.D.	30	Kadın	Evli	İlkokul	Çalışmıyor
30	86751	H.O.	25	Erkek	Evli	İlkokul	Çalışıyor
31	235313	M.Y.	31	Erkek	Evli	Lise	Çalışıyor
32	264111	A.K.	21	Kadın	Evli	Ortaokul	Çalışmıyor
33	239387	E.B.	22	Kadın	Bekar	Lise	Çalışıyor
34	441253	S.S.	23	Kadın	Evli	Üniversite	Çalışıyor
35	258335	S.K.	47	Kadın	Evli	İlkokul	Çalışmıyor

TARTIŞMA

Bu çalışmada, konversiyon bozukluğu olan hastaların akut konversiyon dönemlerinde ve konversiyon dönemi sonrasında kanlarındaki proinflamatuvar sitokin düzeylerindeki olası değişimler değerlendirilmiş ve bu sitokin düzeyleri ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır.

Konversiyon semptomlarının ortaya çıktığı sırada alınan kanlar ile kontrol grubunun kanlarında TNF- α düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda, kontrollere göre akut konversiyon atağı sırasında hastalarda ortalama TNF- α düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Akut konversiyon dönemi ile konversiyon dönemi sonrası karşılaştırıldığında, akut konversiyon dönemi geçtikten sonra TNF- α 'nın yükseldiği gözlenmiş ve konversiyon sonrası döneme göre konversiyon döneminde ortalama serum TNF- α düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

İnterlökin 1 beta ve IL-6 açısından hastalar ile kontrolleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. IL-1 β ve IL-6 ortalama değerleri, kullanılan ELISA kitlerinin saptayabilecekleri düzeylerin altında kalmıştır.

Stres ile proinflamatuvar sitokinlerin tetiklendiği ve bu sitokinlerin organik bozukluklarda rol aldıkları bilinmektedir (5-8,110). Stres, beyinde HPA aksı üzerinden kortizol salınmasını tetiklemekte, kortizol ise beyinde özellikle amigdala ve hipokampus gibi bellekle ilgili bölgeleri aktive etmektedir (9). Kortizol ve glukokortikoidler bağışıklık sistemine ait hücreleri baskılamaktadırlar (75).

Psikonöroimmün bakış açısı ile somatizasyon belirtilerine açıklama getirmeye çalışan Dantzer (4), insanların ve hayvanların beyinlerinde doğal immün sistem tarafından yönetilen

ve vücudun birçok kısmından gelen tehlike sinyallerini algılayan moleküler ve hücrenel bir sistemin varlığından bahsetmiştir. Bu sistem, tehlikeyle ilişkisi olan ağrı deneyiminde de önemli rol oynamaktadır. Bu sistemde yer alan sitokinler, patojenlerin ya da tehlike sinyallerinin karşısında beyinde organizmanın kendisini korumasına yönelik motivasyonel bir sinyal olarak işlev göstermektedirler. Dantzer (4), duyarlanmış bir beyin sitokin sisteminin tehlike sona erdikten sonra da, daha az devre dışı kalma olasılığının olduğunu ve böylece dışarıdan gelen immün olmayan uyarılarla daha kolay tetiklenebileceğini öne sürmektedir.

Watkins ve Maier'e (111) göre ağrı, immün sistem hücreleri tarafından yönetilen ve beyinle karşılıklı etkileşim içerisinde olan bir hastalık davranışı komponentidir. Tekrarlayıcı stresörler ve sitokin tedavileri ile karşılaşmanın psikopatoloji gelişimi açısından beyin üzerine etkilerine ise Anisman ve ark. (112) tarafından değinilmiştir.

Ülkemizde Tuğlu ve ark. (113) çalışmalarında depresyon ile proinflatuvar sitokinler arasındaki ilişkiyi vurgulanmışlar ve TNF- α düzeyleri ile depresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyonun varlığını saptamışlardır.

Depresyon etiyojisi açısından daha önceden çevresel stresörlere maruz kalmanın beyin sitokin sisteminin aktivasyonu ile birlikte depresyona duyarlılaşmada rolünün olduğu Tilders ve Schmidt (114) tarafından belirtilmiştir.

Rief ve ark. (3), depresyon ile somatizasyon hastaları arasında belirgin immünolojik farklılıklar bulmuşlardır. Somatizasyon hastalarında, depresyon hastalarına ve kontrollere nazaran azalmış lenfositik aktivite ve IL-6 düzeylerine rastlanmıştır (3). Tuğlu ve ark. (113), Tilders ve Schmidt (114) depresyonda sitokin sisteminin aktive olduğunu öne sürerlerken, Rief ve ark. (3) çalışmalarında her iki hastalık arasında yüksek komorbidite oranlarına rağmen (115) depresyon hastalarından farklı olarak somatizasyon hastalarında sitokin düzeylerinin azaldığını bulmuşlardır. Aynı zamanda, bu çalışmada bir anti-sitokin olan CC16 düzeylerinin depresyon hastalarında azalma eğilimi göstermesi, somatizasyon hastalarında ise kontrollere ve depresyon hastalarına nazaran artması bu çalışmada somatizasyonu depresyondan ayıran bir bulgu olması bakımından ilginçtir (3). Bu çalışmanın sonucunda, somatizasyon bozukluğu hastalarında sitokin düzeylerinin azalmış olması, diğer bir somatoform bozukluk alt kümesi olan konversiyon bozukluğuna sahip hastalarda gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmamızın sonuçları ile örtüşmektedir.

Konversiyon bozukluğunda serumdaki değişiklikleri araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Deveci ve ark. (12) konversiyon bozukluğu ve depresyon hastalarında BDNF

düzeylerini karşılaştırmalı olarak incelemişler, serum BDNF değerlerinde sağlıklı kontrollere göre depresyonda ve konversiyonda istatistiksel olarak anlamlı düşüklükler bulmuşlardır. BDNF, nöronların sağkalımlarını arttıran ve beyinde özellikle hipokampus ve serebral korteks içerisinde yer alan bir nörotrofindir (116). Stres altında BDNF geninin ekspresyonu baskılanmaktadır (117).

Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada, Tunca ve ark. (118) konversiyon bozukluğu olan 25 hasta ve 8 sağlıklı gönüllüye deksametazon supresyon testi uygulamışlardır. Çalışma sonucunda konversiyon bozukluğunda yüksek bazal kortizol düzeyleri gösterilememiş, ancak supresyonda azalma varlığı gösterilmiştir. Aynı araştırmacılar daha sonra başka bir çalışmada, 18 yalancı nöbet geçiren hasta ile 8 sağlıklı kontrolde serum kortizol düzeylerini araştırmış ve yalancı nöbet sırasında alınan serumlarda sağlıklı kontrollere göre artmış ortalama kortizol düzeylerinin olduğunu saptamışlardır (119). Bakvis ve ark. (120) travma öyküsü olan ve olmayan yalancı nöbet hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırmışlar, hastalarda kontrollere göre artmış bazal kortizol değerleri saptamışlardır. Bu çalışmada, bir diğer sonuç olarak, travma öyküsü olan yalancı nöbet hastalarında travma öyküsü olmayanlara göre artmış bazal kortizol değerlerinin olduğu saptanmıştır. Bu üç çalışmadan elde edilen bilgilerle konversiyon bozukluğunda bazal kortizol düzeyinin ve atak sırasındaki kortizol düzeyinin sağlıklı kişilere göre artmış olduğu belirlenmektedir.

Kortizol birçok proinflamatuvar sitokin ve kemokinin üretilmesini baskılamasının yanı sıra antiinflamatuvar proteinlerin üretilmelerini de indüklemektedir (121). Kortizol salınımı stres ile tetiklenmektedir. Akut minör stresörler, pozitif ve immüniteyi artırıcı olarak algılanırlarken, bulgular uzamış kronik stresin ise immünosüpresif etkisi olduğu yönündedir (79). Kortizolün bağışıklık sistemini baskılayıcı olan rolü çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlarla tutarlıdır. Çalışmamızda akut konversiyon atağı sırasında proinflamatuvar sitokinlerin konversiyon belirtilerinin kaybolması sonrasında ve sağlıklı kontrollere göre azalmış olması bağışıklık sisteminin akut konversiyon atağı sırasında baskılandığını düşündürmektedir.

Konversiyon bozukluğunun, öncesinde çatışma veya diğer stresörlerin bulunması nedeniyle psikolojik etkenlerle ilişkili olduğu düşünülen bir hastalıktır. Konversiyon bozukluğunun stresle tetiklenen bir bozukluk olması nedeniyle, stres ile ilişkili yolların konversiyon bozukluğunda rol aldıkları düşünülebilir. Stres üzerine yapılan psikonöroimmünolojik araştırmalarda, kortizolün ve HPA aksınının bağışıklık sistemi hücreleri ve salgıladıkları sitokinler

üzerine etkilerinin gösterilmiş olması bize konversiyon bozukluklarının nörobiyolojisinde bağışıklık sisteminin de rol aldığını düşündürmüştür. Aynı zamanda, bu yollarda yer alan MSS bölümleri ve hücrelerinde sitokin reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Daha önceden yapılmış olan nörogörüntüleme çalışmalarında konversiyon bozukluğunda stresle ilişkili yollarda beyin kanlanmasında ve aktivasyonlarında değişiklikler gözlenmiştir (42). Bu bilgiler doğrultusunda konversiyon bozukluğunun etiyolojisinin açıklanmasına ışık tutacağı düşünülen bu çalışmayı gerçekleştirdik.

Çalışmamızda olgu sayısının az olması, tanı ve ayırıcı tanıda DSM-IV-TR eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme formu gibi yapılandırılmış bir görüşme çizelgesinin kullanılmamış olması, hasta ve kontrol grubunda IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin kullanılan ELISA kitlerinin saptayabilecekleri düzeylerin altında kalması, elde edilen verilerin değerlendirilmesi sırasında bazı aşırı değerlerin saptanmış olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır ve bu bulgular ışığında verilerin değerlendirilmesi uygun olacaktır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, konversiyon bozukluğu olan hastaların akut konversiyon dönemlerinde ve konversiyon dönemi sonrasında kanlarında proinflamatuvar sitokin düzeylerindeki değişimler değerlendirilmiş ve bu sitokin düzeyleri ile sağlıklı kontrollerin kanlarında bulunan proinflamatuvar sitokin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

1. Konversiyon bozukluğunun akut dönemi ile kontrol grubunun serum TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında, hastalarda ortalama TNF- α düzeyleri düşük bulunmuştur.
2. Konversiyon bozukluğunun akut dönemi ile konversiyon sonrası dönem karşılaştırıldığında, akut konversiyon döneminde ortalama serum TNF- α düzeyleri düşük bulunmuştur.
3. İnterlökin 1 beta ve IL-6 açısından hastalar ile kontroller karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

ÖZET

Bu araştırmanın amacı konversiyon bozukluğu olan hastaların akut konversiyon dönemleri sırasında proinflamatuvar sitokin düzeylerinin (Tümör Nekroz Faktör alfa, İnterlökin 1 beta, İnterlökin 6) değerlendirilmesi ve de bu sitokin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, ayrıca Nöroloji ve Psikiyatri yataklı servislerinde tedavi görmekte olan, Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı, dördüncü baskı, yeniden gözden geçirilmiş tam metin tanı ölçütlerine göre konversiyon bozukluğu tanısını karşılayan 35 hasta ile 30 sağlıklı kontrolde serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri değerlendirilmiştir. Konversiyon hastalarında akut dönem sonrasında tekrar proinflamatuvar sitokin düzeyleri değerlendirilip olası değişim araştırılmıştır.

Konversiyon bozukluğunun ortaya çıktığı akut dönem ile kontrol grubunun serum Tümör Nekroz Faktör alfa düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda hastalarda ortalama tümör nekroz faktör alfa düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklük bulunmuştur.

Akut konversiyon dönemi ile konversiyon sonrası dönem karşılaştırıldığında ise konversiyon sonrası döneme göre akut konversiyon döneminde ortalama serum Tümör Nekroz Faktör alfa düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüklük bulunmuştur.

Serum İnterlökin 1 beta ve İnterlökin 6 düzeyleri açısından hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması sonucunda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak akut konversiyon dönemlerinde proinflamatuvar sitokinlerden Tümör Nekroz Faktör alfa düzeyinin düşük olduğu ve akut dönem geçtikten sonra normale yaklaştığı ve akut stres ile ilişkili olduğu bilinen konversiyon semptomlarının stres etkisi ile olduğu bilinen immün baskılama göstermiş olabileceği sonucuna varılmıştır. Önümüzdeki dönemde konversiyon bozukluğunun ayırıcı tanısında immünolojik yöntemlerin kullanılması ve tedavisinde immün yaklaşımların ön plana çıkması beklenebilir.

Anahtar kelimeler: Konversiyon, sitokin, tümör nekroz faktör alfa, interlökin-1 beta, interlökin-6

PROINFLAMMATORY CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH CONVERSION DISORDER

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate proinflammatory cytokine levels (Tumor Necrosis Factor alpha, Interleukin 1 beta, Interleukin 6) in conversion disorder patients during their acute periods and to compare these cytokine levels with a healthy control group.

In this study, serum proinflammatory cytokine levels in 35 patients meeting conversion disorder according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision diagnostic criteria who admitted Emergency Unit and Psychiatry Outpatient Clinic as well as who were hospitalized in Neurology and Psychiatry inpatient services of Trakya University Faculty of Medicine and 30 healthy controls were evaluated. Possible changes in proinflammatory cytokine levels were evaluated again, after their acute period in conversion disorder patients.

Statistically significant decreased serum Tumor Necrosis Factor alpha levels were obtained when compared with healthy controls and these levels increased after acute conversion period in conversion disorder.

There were no statistically significant difference between groups in serum Interleukin 1 beta and Interleukin 6 levels.

In conclusion, Tumor Necrosis Factor alpha levels are decreased in conversion period and approximated to normal levels after acute period, besides, conversion symptoms may suppress immune functions which are known to be a result of stress. In the future, it can be

expected that immunological findings would be part in diagnosis and treatment of conversion disorder.

Key words: Conversion, cytokine, tumor necrosis factor alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6

KAYNAKLAR

1. Hollifield MA. Konversiyon bozukluğu. Sadock BJ, Sadock VA (Çeviri editörleri: H. Aydın, A. Bozkurt). Kaplan ve Sadock Klinik Psikiyatri. 8. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2007. s.1814-5.
2. Amerikan Psikiyatri Birliği (Çeviri: E. Köroğlu). Ruhsal bozuklukların tanısai ve sayımsai el kitabı, yeniden gözden geçirilmiş tam metin (DSM-IV-TR). 4. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği;2007. s.717-25.
3. Rief W, Pilger F, Ihle D, Bosmans E, Egyed B, Maes M. Immunological differences between patients with major depression and somatization syndrome. *Psychiatry Res* 2001;105:165-74.
4. Dantzer R. Somatization: a psychoneuroimmune perspective. *Psychoneuroendocrinology* 2005;40:947-52.
5. Black PH. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun* 2002;622-53.
6. Muller N, Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22(1):1-33.
7. Peters ML, Godaert GL, Ballieux RE, Brosschot JF, Sweep FC, Swinkels LM et al. Immune responses to experimental stress: effects of mental effort and uncontrollability. *Psychosom Med* 1999;61(4):513-24.

8. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand?. *Brain Behav Immun* 2001;15(1):7-24.
9. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Chemical control of brain and the behaviour. In: *Neuroscience Exploring The Brain*. Second Edition. Lippincott Williams and Wilkins; 2001. s.497-505.
10. Öztürk OM. Nevrotik, stresle ilgili ve somatoform Bozukluklar. *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*. 10. Baskı. Ankara: Feryal Matbaası; 2004. s.389-95.
11. Köroğlu E. *Psikozoloji tanımlayıcı klinik psikiyatri*. Ankara: HYB Yayıncılık; 2004:388-94.
12. Deveci A, Aydemir O, Taskin O, Taneli F, Esen-Danaci A. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in conversion disorder: Comparative study with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61(5):571-3.
13. Prolo P, Chiappelli F, Fiorucci A, Dovio A, Sartori ML, Angeli A. Psychoneuroimmunology: new avenues of research for the twenty-first century. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:400-8.
14. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Psychoneuroimmunology: can psychological interventions modulate immunity?. *J Consult Clin Psychol* 1992;60(4):569-75.
15. Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology: cross-talk between the immune and nervous systems. *J Neurol* 2007;254(Suppl 2):8-11.
16. Cohen N, Kehrl H, Berglund B, O'Leary A, Ross G, Seltzer J et al. Psychoneuroimmunology. *Environ Health Perspect* 1997;105(Suppl 2):527-9.
17. Ader R. Psychoneuroimmunology. *ILAR J* 1998;39(1):27-9.
18. Kemeny ME. Psychobiological responses to social threat: evolution of a psychological model in psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2009;23(1):1-9.
19. Ader R. On the development of psychoneuroimmunology. *Eur J Pharmacol* 2000;405(1-3):167-76.
20. Irwin MR. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery. *Brain Behav Immun* 2008;22(2):129-39.
21. Işık E. *Nevrozlar. Histerik nevrozdan somatoform ve dissosiyatif Bozukluklara doğru*. Ankara: Kent Matbaa; 1996. s.281-2.

22. Sander L.Gilman, Helen King, Roy Porter, G.S.Rousseau, Elaine Showalter. A Strange Pathology: Hysteria in the Early Modern World. In: Hysteria Beyond Freud. University of California Press; 1993. p.91-5.
23. Illis LS. Hysteria. Spinal Cord 2002;40(7):311-2.
24. Critchley EM, Cantor HE. Charcot's hysteria renaissance. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;289(6460):1785-8.
25. Bruno E, Horacio SM, Yolanda E, Guillermo GR. The articles of Babinski on his sign and the paper of 1898. Neurol India 2007;55(4):328-32.
26. Van der Hart O, Horst R. The Dissociation Theory of Pierre Janet. J Trauma Stress 2010;2(4):3-4.
27. Sayar K, Işık H. Somatoform Bozukluklar. Güncel Klinik Psikiyatri. Ankara: Golden Print Matbaası; 2008. s.276-7.
28. Çevik A. Konversiyon Bozukluğu. Psikiyatri Dünyası 1999;1:11-4.
29. Cloninger RC, Okucu M. Somatoform and Dissociative Disorders. In: The Medical Basis of Psychiatry. Humana Press Totowa NJ; 2008. p.190-2.
30. Brown RJ, Cardena E, Nijenhuis E, Sar V, Van der Hart O. Should conversion disorder be reclassified as a dissociative disorder in DSM V?. Psychosomatics 2007;48(5):369-78.
31. Reisman B, Servis M. Conversion disorder with pseudohallucinations. Am J Psychiatry 1996;153(6):838-9.
32. Rowan AJ. Diagnosis and Management of Nonepileptic Seizures. In: The Comprehensive Evaluation and Treatment of Epilepsy. Academic Press; 1997. p.177-9.
33. Stone J, Smyth R, Carson A, Warlow C, Sharpe M. La belle indifference in conversion symptoms and hysteria: systematic review. Br J Psychiatry 2006;188:204-9.
34. Chandrasekaran R, Goswami U, Sivakumar V, Chitralkha. Hysterical neurosis--a follow-up study. Acta Psychiatr Scand 1994;89(1):78-80.
35. Uğuz Ş, Toros F. Konversiyon bozukluğunda sosyodemografik ve klinik özellikler. Turk Psikiyatri Derg 2003;14(1):51-2.
36. Sağduyu A, Rezaki M, Kaplan İ. Sağlık ocağına başvuran hastalarda disosiyatif (konversiyon) belirtiler. Turk Psikiyatri Derg 1994;5:291-4.

37. Göka E, Dönbak S. Sorunlarını bedenselleştiren hasta (somatizer): tanı güçlükleri ve tedavi yaklaşımları. *Psikiyatri Psikol Psikofarmakol Derg* 1993;1(4):326-37.
38. Bhatia MS, Vaid L. Hysterical aphonia-an analysis of 25 cases. *Indian J Med Sci* 2000;54:335-8.
39. Alkın T, Tunca Z. Konversiyon bozukluğu. Güleç C, Köroğlu E (Editörler) *Psikiyatri Temel Kitabı*. 1. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1997. s.537-44.
40. Black DN, Seritan AL, Taber KH, Hurley RA. Conversion hysteria: lessons from functional imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16(3):245-51.
41. Halligan PW, Athwal BS, Oakley DA, Frackowiak RS. Imaging hypnotic paralysis: implications for conversion hysteria. *Lancet* 2000;355(9208):986-7
42. Harvey SB, Stanton BR, David AS. Conversion disorder: towards a neurobiological understanding. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2(1):13-20.
43. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50(8):873-80.
44. Tiihonen J, Kuikka J, Viinamaki H, Lehtonen J, Partanen J. Altered cerebral blood flow during hysterical paresthesia. *Biol Psychiatry* 1995;37(2):134-5.
45. Spence SA, Crimlisk HL, Cope H, Ron MA, Grasby PM. Discrete neurophysiological correlates in prefrontal cortex during hysterical and feigned disorder of movement. *Lancet* 2000;355(9211):1243-4.
46. Mailis-Gagnon A, Giannoylis I, Downar J, Kwan CL, Mikulis DJ, Crawley AP et al. Altered central somatosensory processing in chronic pain patients with "hysterical" anesthesia. *Neurology* 2003;60(9):1501-7.
47. Werring DJ, Weston L, Bullmore ET, Plant GT, Ron MA. Functional magnetic resonance imaging of the cerebral response to visual stimulation in medically unexplained visual loss. *Psychol Med* 2004;34(4):583-9.
48. Yazici KM, Kostakoglu L. Cerebral blood flow changes in patients with conversion disorder. *Psychiatry Res* 1998;83(3):163-8.
49. Drake ME, Jr. Conversion hysteria and dominant hemisphere lesions. *Psychosomatics* 1993;34(6):524-30.
50. Marshall JC, Halligan PW, Fink GR, Wade DT, Frackowiak RS. The functional anatomy of a hysterical paralysis. *Cognition* 1997;64(1):1-8.

51. Stonnington CM, Barry JJ, Fisher RS. Conversion disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163(9):1510-7.
52. Vuilleumier P, Chicherio C, Assal F, Schwartz S, Slosman D, Landis T. Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss. *Brain* 2001;124(6):1077-90.
53. Karagöz M, Alkaç ÜY, Ergen N, Eradamlar N, Alpkan L. Psikiyatrik hastalıklarda elektrofizyolojik (P300) yöntemler. *Düşünen Adam Psikiyatri Nöroloji Bilim Derg* 2005;18(4):210-6.
54. Lorenz J, Kunze K, Bromm B. Differentiation of conversive sensory loss and malingering by P300 in a modified oddball task. *Neuroreport* 1998;9(2):187-91.
55. Kılıçoğlu A. Stres ve beyindeki etkileri: bir gözden geçirme. *Yeni Symp Psikiyatri Nörol Davran Bilim Derg* 2007;45(3):134-8.
56. McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res* 2000;886(1-2):172-89.
57. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Brain Res Rev* 1997;24(1):1-27.
58. Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci* 2002;22(15):6810-8.
59. Salm AK, Pavelko M, Krouse EM, Webster W, Kraszpulski M, Birkle DL. Lateral amygdaloid nucleus expansion in adult rats is associated with exposure to prenatal stress. *Brain Res Dev Brain Res* 2004;148(2):159-67.
60. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991;12(2):118-34.
61. Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1992;106(2):274-85.
62. Diamond DM, Fleshner M, Ingersoll N, Rose GM. Psychological stress impairs spatial working memory: relevance to electrophysiological studies of hippocampal function. *Behav Neurosci* 1996;110(4):661-72.
63. Stamp J, Herbert J. Corticosterone modulates autonomic responses and adaptation of central immediate-early gene expression to repeated restraint stress. *Neuroscience* 2001;107(3):465-79.

64. Joels M, Karst H, Alfarez D, Heine VM, Qin Y, Van RE et al. Effects of chronic stress on structure and cell function in rat hippocampus and hypothalamus. *Stress* 2004;7(4):221-31.
65. Owen D, Andrews MH, Matthews SG. Maternal adversity, glucocorticoids and programming of neuroendocrine function and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(2):209-26.
66. Karten YJ, Olariu A, Cameron HA. Stress in early life inhibits neurogenesis in adulthood. *Trends Neurosci* 2005;28(4):171-2.
67. Spencer SJ, Buller KM, Day TA. Medial prefrontal cortex control of the paraventricular hypothalamic nucleus response to psychological stress: possible role of the bed nucleus of the stria terminalis. *J Comp Neurol* 2005;481(4):363-76.
68. McDougall SJ, Widdop RE, Lawrence AJ. Medial prefrontal cortical integration of psychological stress in rats. *Eur J Neurosci* 2004;20(9):2430-40.
69. Radley JJ, Rocher AB, Janssen WG, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH. Reversibility of apical dendritic retraction in the rat medial prefrontal cortex following repeated stress. *Exp Neurol* 2005;196(1):199-203.
70. Radley JJ, Morrison JH. Repeated stress and structural plasticity in the brain. *Ageing Res Rev* 2005;4(2):271-87.
71. McEwen BS, Biron CA, Brunson KW, Bulloch K, Chambers WH, Dhabhar FS et al. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res Brain Res Rev* 1997 Feb;23(1-2):79-133.
72. Berkenbosch F, Van OJ, Del RA, Tilders F, Besedovsky H. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science* 1987;238(4826):524-6.
73. Moretta L, Bottino C, Pende D, Mingari MC, Biassoni R, Moretta A. Human natural killer cells: their origin, receptors and function. *Eur J Immunol* 2002;32(5):1205-11.
74. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332(20):1351-62.
75. Irwin MR, Vale W, Britton KT. Central corticotropin-releasing factor suppresses natural killer cytotoxicity. *Brain Behav Immun* 1987;1(1):81-7.
76. Strausbaugh H, Irwin M. Central corticotropin-releasing hormone reduces cellular immunity. *Brain Behav Immun* 1992;6(1):11-7.

77. Irwin M, Jones L, Britton K, Hauger RL. Central corticotropin releasing factor reduces natural cytotoxicity. Time course of action. *Neuropsychopharmacology* 1989;2(4):281-4.
78. Hauger RL, Irwin MR, Lorang M, Aguilera G, Brown MR. High intracerebral levels of CRH result in CRH receptor downregulation in the amygdala and neuroimmune desensitization. *Brain Res* 1993;616(1-2):283-92.
79. Agarwal SK, Marshall GD, Jr. Stress effects on immunity and its application to clinical immunology. *Clin Exp Allergy* 2001;31(1):25-31.
80. Irwin M, Hauger RL, Britton K. Benzodiazepines antagonize central corticotropin releasing hormone-induced suppression of natural killer cell activity. *Brain Res* 1993;631(1):114-8.
81. Felten DL, Felten SY, Carlson SL, Olschowka JA, Livnat S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. *J Immunol* 1985;135(2):755-65.
82. Dhabhar FS, McEwen BS. Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity. *J Immunol* 1996;156:2608-15.
83. Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, Spencer RL. Effects of stress on immune cell distribution: dynamics and hormonal mechanisms. *J Immunol* 1995;154:5511-27.
84. Zavala F. Benzodiazepines, anxiety and immunity. *Pharmacol Ther* 1997;75(3):199-216.
85. Bartrop RW, Luckhurst E, Lazarus L, Kiloh LG, Penny R. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 1977;1(8016):834-6.
86. Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M, Thornton JC, Stein M. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *JAMA* 1983;250(3):374-7.
87. Shavit Y, Lewis JW, Terman GW, Gale RP, Liebeskind JC. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* 1984;223(4632):188-90.
88. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun* 2007;21(4):374-83.
89. Amkraut AA, Solomon GF, Kraemer HC. Stress, early experience and adjuvant-induced arthritis in the rat. *Psychosom Med* 1971;33(3):203-14.
90. Sheridan JF, Dobbs C, Jung J, Chu X, Konstantinos A, Padgett D et al. Stress-induced neuroendocrine modulation of viral pathogenesis and immunity. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:803-8.

91. Padgett DA, Sheridan JF, Dorne J, Berntson GG, Candelora J, Glaser R. Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(12):7231-5.
92. Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer* 1999;80(6):880-8.
93. Glaser R, Rice J, Sheridan J, Fertel R, Stout J, Speicher C et al. Stress-related immune suppression: health implications. *Brain Behav Immun* 1987;1(1):7-20.
94. Glaser R, Pearson GR, Bonneau RH, Esterling BA, Atkinson C, Kiecolt-Glaser JK. Stress and the memory T-cell response to the Epstein-Barr virus in healthy medical students. *Health Psychol* 1993;12(6):435-42.
95. Glaser R, Pearl DK, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB. Plasma cortisol levels and reactivation of latent Epstein-Barr virus in response to examination stress. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19(8):765-72.
96. Glaser R, Pearson GR, Jones JF, Hillhouse J, Kennedy S, Mao HY et al. Stress-related activation of Epstein-Barr virus. *Brain Behav Immun* 1991;5(2):219-32.
97. Coskun O, Sener K, Kilic S, Erdem H, Yaman H, Besirbellioglu AB et al. Stress-related Epstein-Barr virus reactivation. *Clin Exp Med* 2010;10(1):15-20.
98. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Bonneau RH, Malarkey W, Kennedy S, Hughes J. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom Med* 1992;54(1):22-9.
99. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, Sheridan JF. The influence of psychological stress on the immune response to vaccines. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:649-55.
100. Jabaaij L, Grosheide PM, Heijtkink RA, Duivenvoorden HJ, Ballieux RE, Vingerhoets AJ. Influence of perceived psychological stress and distress on antibody response to low dose rDNA hepatitis B vaccine. *J Psychosom Res* 1993;37(4):361-9.
101. Dantzer R, Aubert A, Bluthé RM, Gheusi G, Cremona S, Laye S et al. Mechanisms of the behavioural effects of cytokines. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:83-105.
102. Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG. Interleukin-1 alpha in blood has direct access to cortical brain cells. *Neurosci Lett* 1993;163(1):41-4.
103. Banks WA, Kastin AJ. The interleukins-1 alpha, -1 beta, and -2 do not acutely disrupt the murine blood-brain barrier. *Int J Immunopharmacol* 1992;14(4):629-36.

104. Gutierrez EG, Banks WA, Kastin AJ. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *J Neuroimmunol* 1993;47(2):169-76.
105. Norris JG, Benveniste EN. Interleukin-6 production by astrocytes: induction by the neurotransmitter norepinephrine. *J Neuroimmunol* 1993;45(1-2):137-45.
106. Benveniste EN. Inflammatory cytokines within the central nervous system: sources, function, and mechanism of action. *Am J Physiol* 1992;263(1 Pt 1):C1-16.
107. Hickey WF, Kimura H. Perivascular microglial cells of the CNS are bone marrow-derived and present antigen in vivo. *Science* 1988;239(4837):290-2.
108. Maddon PJ, Dalgleish AG, McDougal JS, Clapham PR, Weiss RA, Axel R. The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain. *Cell* 1986;47(3):333-48.
109. Breder CD, Dinarello CA, Saper CB. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* 1988;240(4850):321-4.
110. Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annu Rev Psychol* 1993;44:53-85.
111. Watkins LR, Maier SF. The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu Rev Psychol* 2000;51:29-57.
112. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Sensitization associated with stressors and cytokine treatments. *Brain Behav Immun* 2003;17(2):86-93.
113. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;170(4):429-33.
114. Tilders FJ, Schmidt ED. Cross-sensitization between immune and non-immune stressors. A role in the etiology of depression? *Adv Exp Med Biol* 1999;461:179-97.
115. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999 Oct 28;341(18):1329-35.
116. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990;9(8):2459-64.
117. Altar CA. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20(2):59-61.

118. Tunca Z, Fidaner H, Cimilli C, Kaya N, Biber N, Yeşil Z ve ark. Konversiyon Bozukluklarında Deksametazon Supresyon Testi. Turk Psikiyatri Derg 1995;6(1):30-4
119. Tunca Z, Ergene Ü, Fidaner H, Cimilli C, Özerdem A, Alkın T et al. Reevaluation of serum cortisol in conversion disorder with seizure (pseudoseizure). Psychosomatics 2000;41:2-3.
120. Bakvis P, Spinhoven P, Giltay EJ, Kuyk J, Edelbroek PM, Zitman FG et al. Basal hypercortisolism and trauma in patients with psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsia 2010;51(5):752-9.
121. Barnes, PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. Clin Sci 1998 94, 557-72.

EKLER

EK 1



T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

Sayı: B.30.2.TRK.0.20.01.00/ 107-744

02 TEMMUZ 2009

Konu:

PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Yerel Etik Kurulumuza başvurusunu yaptığınız 25.06.2009 tarih ve 12 sayılı oturumunda görüşülmüş olup, alınan 39 no.lu karar ekte sunulmuştur.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Murat DİKMENÇİL
Dekan

Ek: 1

39-Fakültemiz Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Okan ÇALIYURT'un yürütücüsü olduğu "Konversiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Proinflatuar Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi" adlı TÜTFEK 2009/175 protokol no.lu Dr. Utkan TİYEKLİ'nin tez çalışmasının görüşülmesi.

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2009 / 173
	PROTOKOL ADI	Konversiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Proinflamatuvar Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Okan ÇALIYURT
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Psikiyatri Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP)
	FAZİ	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.06.2009		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	18.06.2009		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce
OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe	<input type="checkbox"/> İngilizce	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12 / 39	Tarih: 25.06.2009
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Okan ÇALIYURT'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Utkan TİYEKLİ'nin tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması ve TÜBAP onay yazısının Kurulumuza gönderilmesinden sonra çalışmanın başlatılmasına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI						
Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu						
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	izinli
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	izinli
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	izinli
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	katılmadı

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENGİL
Dekan

EK2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Konversiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Proinflamatuvar Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesidir. Bu araştırmanın amacı konversiyon bozukluğu olan hastaların akut dönemdeki proinflamatuvar sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi ve de bu düzeylerin konversiyon bozukluğuna sahip olmayan bir kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmada, konversiyon bozukluğu geliştiği sırada sizden ön koldan alınacak iki tüp toplam 10 cc kanın uygun laboratuvar koşullarında değerlendirilmesi ve de konversiyon bozukluğu atağının sonrasında sizin isteğiniz halinde servis takibi veya poliklinik kontrolünde tekrar muayeneniz ile beraber iki tüp 10 cc kan alınarak değerlendirilmesi ve de proinflamatuvar sitokin düzeylerinin ELISA yöntemiyle karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Bu çalışmada yer almanız için öngörülen süre iki gün olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 30-40 arasında değişmekte ve de 20-30 arasındaki bir kontrol grubundan oluşmaktadır.

Bu araştırma ile ilgili olarak konversiyon atağınız sırasında klinik görüşmeye katılma, kan verme ve de poliklinik veya servis kontrolü sırasında tekrar görüşmeye katılma ve tekrar kan verme sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada sizin için kan verme sırasında kolda kan alınmaya bağlı morarma ve ağrı gibi riskler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir; ancak sizin için beklenen yararlar ayrıntılı klinik değerlendirme ve de konversiyon atağınızın problemsiz bir şekilde düzelmesi ve psikolojik çatışmalarınızın çözümlenmesi açısından psikiyatrik gözlem ve takiptir. Size bu çalışmada herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmayacaktır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Araş. Gör. Dr. Utkan TİYEKLİ tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05343684436 no.lu telefondan Dr. Utkan TİYEKLİ'ye başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma TÜBAP tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:
Görevi:
Adresi:
Tel.-Faks:
Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmacılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (ör. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır**. Konuyla ilgili olarak T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurul yönergesi okunmalıdır.