



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**AKUT ŞİZOFRENİ HASTALARINDA
HASTALIK ŞİDDETİ İLE SERUM
İNERLÖKİN-37, İNERLÖKİN-10,
İNERLÖKİN-18, TÖMÖR NEKROZİS
FAKTÖR-ALFA, İNERLÖKİN-1 BETA,
BEYAZ KAN HÜCRESİ VE C-REAKTİF
PROTEİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Handan UYSAL KOÇ

DİYARBAKIR-2022



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**AKUT ŞİZOFRENİ HASTALARINDA
HASTALIK ŞİDDETİ İLE SERUM
İTERLÖKİN-37, İTERLÖKİN-10,
İTERLÖKİN-18, TÖMÖR NEKROZİS
FAKTÖR-ALFA, İTERLÖKİN-1 BETA,
BEYAZ KAN HÜCRESİ VE C-REAKTİF
PROTEİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Handan UYSAL KOÇ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mahmut BULUT

DİYARBAKIR-2022

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, tecrübe ve bilgileriyle her zaman yardımcı olan değerli hocalarıma ve tez danışmanım olan değerli hocam Prof. Dr. Mahmut Bulut' a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çok eğlendiğimiz, tez süresince her zaman bana destek olan sevgili eşkıdemlim Hasan'a, güzel anılar biriktirdiğimiz tüm doktor arkadaşlarıma, kliniğimdeki hemşire ve personel arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen, en zor zamanlarımda sabırla ve sevgiyle yanımda olan canım eşim Yusuf'a, en kıymetlim olan güzel kızım Helen'e ve her daim yanımda olan kıymetli aileme teşekkür ederim.

Dr. Handan UYSAL KOÇ

Diyarbakır 2022

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı yatarak takip ettiğimiz ve polikliniğimize ayaktan başvuran akut epizot döneminde olan şizofreni hastalarında, hastalığın patofizyolojisiyle ilişkili olduğunu düşündüğümüz inflamatuvar belirteçlerden IL-37, IL-10, IL-18, TNF- α , IL-1 β , BKH ve CRP serum düzeylerine bakarak sağlıklı kontrollerle arasında farklılığın olup olmadığını, bu belirteçlerin hastalık şiddeti, klinik belirtiler ve yan etkiler ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 2021 Haziran ile 2022 Haziran ayları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalına başvuran 18-65 yaşları arasında DSM- 5 ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış akut epizot döneminde olan 47 hasta ile yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi yönünden eşleştirilmiş 43 gönüllü sağlıklı aydınlatılmış onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Toplam iki grup oluşturuldu. **Grup 1:** akut epizot döneminde olan şizofreni tanılı 47 hasta, **Grup 2:** 43 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Katılımcılardan en az 12 saatlik açlık dönemi sonrası venöz kan örnekleri toplandı. IL-37, IL-10, IL-18, TNF- α , IL-1 β , BKH ve CRP seviyeleri laboratuvarında ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 24.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızın ana bulgusu akut epizod ile gelen şizofreni hastalarında serum IL-1 beta, TNF- α , IL-18, IL-37, IL-10 ve CRP'nin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olmasıdır. Ayrıca IL-1 beta, TNF- α , IL-18, IL-37, IL-10 ve CRP parametreleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olmasıdır. BKH düzeyine bakılınca iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Yan etkiler ve sitokin ilişkisi değerlendirildiğinde daha önce literatürde bildirilmeyen şekilde EPS yan etkisi olanlarda IL-18 düzeyinin yan etkisi olmayanlara göre daha düşük düzeyde olduğu ve cinsel işlev bozukluğu yan etkileri olan hastalarda olmayanlara göre IL-1 beta, TNF- α , IL-37 ve CRP seviyesinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuçlar: Bu çalışmadaki önemli veriler akut epizod ile gelen şizofreni hastalarında serum IL-1 beta, TNF- α , IL-18, IL-37, IL-10, CRP'nin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olması ve IL-1 beta, TNF- α , IL-18, IL-37, IL-10 ve CRP parametreleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olması açısından değerlidir. Çalışmamızın diğer bir önemli ve daha önce hiç araştırılmamış bulgusu spesifik bazı yan etkilerle ve sitokinler arasındaki ilişki saptanmasıdır. Ancak inflamatuvar sürecin şizofreni patogenezindeki rolünü, klinik belirtilerle ve yan etkilerle ilişkisini değerlendirebilecek daha geniş kapsamlı yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, inflamasyon, interlökin-37, interlökin-18, Sitokin

ABSTRACT

Objective: The objective of our study was to look at the serum levels of inflammatory markers IL-37, IL-10, IL-18, TNF- α , IL-1 β , WBC and CRP, which we think are related to the pathophysiology of the disease, in patients with acute episode schizophrenia who are hospitalized and admitted to our outpatient clinic. The objective of this study is to investigate whether there is a difference between the control group and the control group, and the relationship of these markers with disease severity, clinical symptoms and side effects.

Materials and Methods: 47 patients in acute episode between the ages of 18-65 who were diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 criteria, and 43 volunteers matched in terms of age, gender and education level, who applied to Dicle University Medical Faculty Hospital Psychiatry Department between June 2021 and June 2022, gave their informed consent. was later included in the study. Two groups were created. Group 1: 47 patients with schizophrenia in the acute episode, Group 2: 43 healthy volunteers (control group) were included in the study. Venous blood samples were collected from the participants after at least 12 hours of fasting. IL-37, IL-10, IL-18, TNF- α , IL-1 β , WBC and CRP levels were studied in the laboratory by ELISA method. SPSS 24.0 statistical package program was used in the analysis of the data.

Results: The main finding of our study is that serum IL-1 beta, TNF- α , IL-18, IL-37, IL-10 and CRP levels are significantly lower in patients with schizophrenia presenting with an acute episode compared to the healthy control group. In addition, there is a significant positive correlation between IL-1 beta, TNF- α , IL-18, IL-37, IL-10 and CRP parameters. There was no significant difference between the two groups in terms of WBC level. When side effects and cytokine relationship were evaluated, IL-18 level was lower in patients with EPS side effects compared to those without side effects, as was not previously reported in the literature, and in

patients with sexual dysfunction side effects, IL-1 beta, TNF- α , IL-37 and IL-1 beta, TNF- α , IL-37 and CRP level was found to be significantly higher.

Conclusion: The important data in this study are that serum IL-1 beta, TNF- α , IL-18, IL-37, IL-10, CRP levels are significantly lower in patients with schizophrenia presenting with an acute episode and IL-1 beta, TNF- α is valuable in that it has a positive and significant relationship between IL-18, IL-37, IL-10 and CRP parameters. An important and previously unexplored finding of our study is the relationship between some specific side effects and cytokines. However, there is a need for more comprehensive studies that can evaluate the role of the inflammatory process in the pathogenesis of schizophrenia and its relationship with clinical symptoms and side effects.

Key words: Schizophrenia, inflammation, interleukin-37, interleukin-18, Cytokine

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının BKH, IL-37, IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α , CRP sonuçlarının karşılaştırılması	41
Tablo 3: Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi sonuçları.....	42
Tablo 4: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile ölçek skorlarının korelasyon analizi	43
Tablo 5: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile sosyodemografik verilerin korelasyon analizi.....	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Nörodejenerasyon ve bozulmuş nöroenezin şizofrenide nöroinflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon arasındaki ilişkiler	16
Şekil 2 Psikoza sebep olan olası immün mekanizmalar	17
Şekil 3: Hasta ve kontrol grubunun BKH ve CRP kutu grafiği	39
Şekil 4: Hasta ve kontrol grubunun IL-37 ve IL-10 kutu grafiği	39
Şekil 5: Hasta ve kontrol grubunun IL-1 beta, TNF- α ve IL-18 grafiği	40
Şekil 6: IL-18 bağlayıcı protein ile IL-18 ve IL-37 regülasyonu	48
Şekil 7: IL-37 sinyal yolları	51

SİMGELER ve KISALTMALAR

5HT:	5-Hidroksitriptamin
AKT1:	V-AKT Murine Thymoma Oncogen Homolog 1
AMPA:	α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid
BDNF:	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BDT:	Bilişsel Davranışçı Terapi
BKH:	Beyaz Kan Hücresi
BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI:	Clinical Global Follow-up Scale
CMV:	Sitomegalovirüs
CRP:	C Reaktif Protein
CSIF:	Cytokine Synthesis Inhibitory Factor
CXCL8:	C-X-C Motif Chemokine Ligand 8
DAOA:	D-Amino Acid Oxidase Activator
DISC1:	Disrupted in Schizophrenia
DSM:	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT:	Elektro Konvulsif Tedavi
EPS:	Ekstra Piramidal Semptom
GABA:	Gama Aminobütirik Asit
GİS:	Gastrointestinal Sistem
HAM-A:	Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
ICD:	International Classification of Disease
IFN- γ :	İnterferon Gama
IL:	İnterlökin
IL-18BP:	İnterlökin 18 binding protein
IL-18R:	İnterlökin-18 Reseptörü
IL-1RA:	İnterlökin-1 reseptör Antagonisti

IL-1 β :	İnterlökin 1 beta
kD:	Kilodebye
Kda:	Kilodalton
NK:	Natural Killer
NMDA:	N-Metil-D-Aspartik asit
NO:	Nitrik Oksit
NT:	Nörotensin
Ort:	Ortalama
OSB:	Otizm Spektrum Bozukluğu
P:	Tip-1 Hata Değeri
PANSS:	The Positive and Negative Syndrome Scale
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
RGS4:	Regulator of G- Protein Signaling 4
ro:	Katsayısı
sIL-2R:	Soluble İnterlökin 2 Reseptörü
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
SS:	Standart Sapma
SSS:	Santral Sinir Sistemi
SVH:	Serebrovasküler Hastalık
TGF- β :	Transforming Growth Faktör-Beta
Th:	T Helper
TLR:	Toll Like Receptor
TNF- α :	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 TARİHÇE	4
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	7
2.3 ETİYOLOJİ	8
2.3.1 Genetik	9
2.3.2 Çevresel Faktörler	10
2.3.3 Şizofrenide Biyokimya ve Nörotransmitterler	11
2.3.4 Şizofreni ve İnflamasyon	13
2.4 ŞİZOFRENİDE SINIFLANDIRMA	22
2.4.1 Klinik Belirtilere Göre	22
2.4.2 Aile Öyküsüne Göre:	23
2.4.3 Başlangıç Yaşına Göre:	23
2.5 ŞİZOFRENİ İÇİN DSM-5 TANI KRİTERLERİ	24
2.6 KLİNİK SÜREÇ VE SONLANIM	25
2.7 TEDAVİ	26
2.7.1 Tedavide Kullanılan Seçenekler	27
2.7.2 Şizofreni Tedavisinin Seyri	28
3 GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1 ÖRNEKLEM SEÇİMİ	29
3.2 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ	30
3.3 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME (HARİÇ BIRAKILMA) ÖLÇÜTLERİ	30
3.4 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	31
3.4.1 Sosyodemografik Veri Formu	31
3.4.2 Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği	31
3.4.3 Klinik Global İzlenim Ölçeği	32
3.4.4 Calgary Depresyon Ölçeği	32
3.4.5 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği	32
3.4.6 Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği	32

3.5	KAN ÜRÜNLERİ, DEĞİŞKENLERİN ÖLÇÜMÜ ve HESAPLANMASI.....	33
3.6	VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	33
4	BULGULAR.....	34
4.1	ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUBUNUN DEMOGRAFİK VE PSİKİYATRİK ÖZGEÇMİŞ BULGULARI	36
4.2	ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUBUNUN ÖLÇEK SKORU ORTALAMARI	37
4.3	HASTA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUPLARININ BKH, IL-37, IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α , CRP DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	38
5	TARTIŞMA	45
6	SONUÇ.....	58
7	KAYNAKLAR	60
8	EKLER	75



1 GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni çoğunlukla genç yaştan itibaren başlayan, toplumun her kesiminde görülebilen, özellikle bilişsel, emosyonel, düşünce ve algı alanlarında ciddi bozulmalarla çeşitli ruhsal belirtilerin orta çıktığı, iyileşme ve akut alevlenmelerle seyir gösteren kronik ruhsal bir hastalıktır. Toplumda önemli bir yeti kaybına sebep olup, kişinin toplumsal ilişkilerini ve mesleki işlevselliğini bozan bir hastalıktır. Şizofreni etiyojijisinde daha çok genetik etkenler üzerinde durulsa da nörodejeneratif, nörogelişimsel ve nörokimyasal birçok varsayım mevcut olup hastalığın etiyojijisi halen önemli oranda anlaşılamamıştır(1).

Şizofreninin nörogelişimsel bir ruhsal hastalık olduğuna gösteren birçok klinik çalışma mevcuttur. Kalıtım ve çevresel faktörlerin etkisiyle kliniğe yansıyan belirtilerden çok daha evvel başlayan normal dışı nörogelişimsel bir sürecin şizofreniye neden olduğu görüşü ağır basmaktadır. Hayatın erken evrelerinden itibaren var olan ve daha sonraki zamanlarda belirti veren beyindeki hasarın şizofreniye özgü olduğu düşünülmektedir (2). Son yaklaşımlar, fetüsün inflamatuvar sitokinlere maruziyetiyle fetal beyin gelişim aşamasında aksamalar sonucunda nörodejeneratif hastalıklara (şizofreni, alzheimer, multipl skleroz, otizm ve parkinson) yatkınlığın arttığı gösterilmiştir (3, 4).

Nöroinflamatuvar süreçte beyindeki bağışıklık sisteminin en temel elemanı mikrogliaların aktivasyonudur. Yüksek mikroglial aktivitenin olduğu translokator-protein PBR28 ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) beyin görüntüleme çalışmalarında şizofrenide mikroglia aktivasyonun arttığı görülmüştür(5). Mikroglial hücreler, SSS'de immün sistemin birincil savunmasını oluşturan SSS'ye yerleşmiş makrofajlardır. Mikroglialar, miyeloid progenitörlerinden köken alıp SSS'ye geçerler. SSS parankimine yerleştikten sonra mikroglial hücreler, somaya sahip ve uzun hareketli dalları olan ramified (dallı budaklı) hale gelirler. Fizyolojik koşullar altında, ramified mikroglia sürekli olarak tüm beyni patojenlere ve hücresel atıklara karşı korur. Nöronal hücre ölümü, nöronal hayatta kalma, sinaptogenez ve sinaptik

budama gibi bir dizi homeostatik fonksiyonun korunmasında rol oynar. Bir tehdit algılandığında, mikroglialar aktive olarak morfoloji ve fonksiyonunu hızla değiştirir. Aktive mikroglialar antijen prezantasyonunu, sitokin üretimini ve fagositozu tetikleyen bir dizi molekülün artışına sebep olur. Mikroglialar sadece patojen veya hücrel hasar varlığında onarıcı ve düzenleyici rol oynamaz; bazı hastalıklarda uygunsuz aktivasyonu hastalığın ilerlemesini kötüleştirebilir. Pro-inflamatuar durumdaki aktive mikrogliaların insan nörodejeneratif hastalıklarında nöronal ve aksonal dejenerasyona katkıda bulunduğu bilinmektedir. Şizofrenideki nöroinflammatuar hipotezde ise kalıcı mikroglial aktivasyonun sitotoksik etkilerine sekonder nöronal dejenerasyon, azalmış nörogenez ve sinaptik disfonksiyon olduğunu öne sürerek hastalığın ilerlemesine sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu nöroinflammatuar hipotez sadece şizofreninin değil diğer nöropsikiyatrik sendromların (bipolar bozukluk, deliryum, Alzheimer, normal yaşlanma) ilerlemesini açıklamak için de kullanılmıştır (6).

İlaç kullanmayan ve minimal tedavi alan ilk epizodlu şizofreni tanılı hastalarda yapılmış çalışmalarda periferik sitokinlerden TNF- α , IL-6, IL-1 β , sIL-1RA ve IL-8'in up regülasyonu bildirilmiştir (7-10). Yine bir başka çalışmada, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12 ve IFN- γ gibi pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin ilk epizod şizofreni ve alevlenme gösteren şizofreni hastalarının kanında ve beyin omurilik sıvısında yükseldiği saptanmıştır (8).

İnterlökin-37, IL-1 sitokin ailesine ait yeni bulunan bir sitokin olup inflamasyonun doğal bir inhibitörüdür. IL-37, birçok inflamasyon ilişkili hastalıklarda anti-inflamatuvar sitokin olarak gösterilmiştir (11). IL-37, nörotensin (NT) beynin yerleşik bağışıklık hücreleri olan kültürlenmiş insan mikrogliasından IL- β ve CXCL8'in salgılanmasını ve gen ekspresyonunu inhibe eder. Ayrıca, NT, IL-1 β ve TNF, bu mikrogliyalarda IL-37'nin gen ekspresyonunu artırır. Yapılan araştırmalar IL-37 salınım düzeyinin; IL-1 β , TNF- α , IL-18, IFN- γ ve lipopolisakkarit TLR ligandları gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin uyarılması sonrasında periferik kan hücreleri, makrofajlar, T hücreleri, epitelyal ve dentritik hücrelerde belirgin şekilde artarken hedef dokularda düşük düzeyde olduğu ya da sürekli salınmadığı görülmüştür (12).

IL-37 birçok inflamatuvar hastalıklarla bağlantılıdır. Anti-inflamatuvar olan İnterlökin-37(IL-37) OSB'si olan hastaların dorsolateral prefrontal korteksinde ve amigdalada pro-inflamatuvar sitokin IL-18 ve reseptörü IL-18R ile beraber yükseldiği saptanmıştır. İskemik inme geçiren hastalarda IL-37 gen salınımının beyinde arttığı ve bu artışın beyni daha fazla inflamatuvar hasardan koruduğu rapor edildi. Ankilozan spondilit ve sepsisli hastalarda yapılan bazı çalışmalarda serum IL-37 düzeyinin arttığı bulunmuştur (12).

Şizofrenide nöroinflamatuvar değişikliklerle ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Şizofrenideki inflamatuvar değişikliklerle ilgili olarak İnterlökin-1 beta (İL-1 β), Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α), İnterlökin-18(IL-18), Beyaz Kan Hücresi (BKH) ve C-Reaktif Protein (CRP) ve Interlökin 10 (IL-10) düzeylerinde farklılıklar ile ilişkili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Şizofreni tanılı hastalarda araştırılan klinik çalışmalarda, plazmada periferik sitokin düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir. CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α serum/plazma değerlerinde genellikle artış gözlenmiştir (13).

İnterlökin 10 (IL-10) anti-inflamatuar bir sitokin olup, yapılan çalışmalarda şizofrenide azalmış IL-10 seviyelerinin bilişsel bozukluk ve negatif semptomlarla ilişkili olduğunu ve IL-10'un şizofreni şiddeti ile pozitif ilişkili olduğunu gösterilmiştir.(17) Ayrıca yapılan bir meta analiz çalışmasında pro-inflamatuar bir sitokin olan İnterlökin-18 in sağlıklı kontroller kıyasla şizofreni hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir.(18) Fakat IL-1 ailesinin yeni bulunan üyesi İnterlökin-37(IL-37)'nin şizofrenideki rolü ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bizde çalışmamızda akut şizofreni hastalarında Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α), İnterlökin-1 beta (IL-1 β), İnterlökin-18(IL-18), Beyaz Kan Hücresi (BKH) ve C-Reaktif Protein (CRP), düzeyleri ve inflamasyonunun inhibisyonunda rol oynayan İnterlökin 10 (IL-10) ve IL-37'nin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasını, ayrıca bu sitokinlerin hastalık şiddeti, pozitif semptomlar, negatif semptomlar gibi klinik bulgularla arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Şizofrenin klinik bulgularının eski çağlarda da olduğunu gösteren çokça belge vardır. Milattan önce 1400 yıllarından günümüze gelmiş eski Hint belgelerinde daha kötü şizofreni tablolarında karşımıza çıkan çıplak gezen, öz bakımını yerine getirmeyen, amaçsız bir şekilde yaşamlarını devam ettiren ya da çok fazla dinle ilgilenen, kendisini İlah ya da Allah'ın elçisi sanan, zehirleneceği korkusu yaşayan bazı insanlardan bahsedilmiştir. (14)

Şizofreninin bazı yönleri günümüzde bile kesin bir şekilde tanımlanamamış olmasına karşın eski dönem Sanskrit yazıtlarında ve Hipokrat okuluna tabi Yunan hekimlerin şizofreniye benzer bulguları olan ruhsal hastalar tanımlanmıştır(15).

Birinci ve ikinci yüzyıllarda grandiyöz ve perseküsyon sanrılarının yanı sıra kognitif işlevlerde bozulma ile giden ruhsal bozukluklar belirlenmiştir.(16) Bu kişiler 18. Yüzyıla kadar şeytani kişiler ve ilahi gazaba uğramış kişiler olarak değerlendirilmiş, toplumdan dışlanmış, hatta işkenceye uğramış ve idam edilmişlerdir (17).

İngiliz Francis Willis'in ve Fransız Philippe Pinel'in şizofreniyi tanıdıklarına ilişkin yazılar vardır. (15) Şizofreniyle ilgili bilinen ilk tanımlama Fransa'da Philippe Pinel'in “düşünce yeteneğinin ortadan kalkması veya bozulması” diye tanımlanmıştır.(18)

18. yüz yılda İngiltere'de George Man ve John Haslam'ın tarif ettikleri genç yaşlardan itibaren başlayan, düşünce bozukluğu ve içe kapanmanın eşlik ettiği rahatsızlığın şizofreni olabileceği düşünülür.(15) Hecker 1871'de anlamsız manyerizmleri, saçma düşünceleri ve regresif davranışları olan psikoz hastaları tanımlamak amacıyla ‘hebefreni’ tanımı kullanılmıştır. 1874 yılına gelindiğinde Kahlbaum konuşmama ve postür alma gibi durumları ‘katatoni’ olarak tarif etmiştir (15, 17).

Alman psikiyatrist Kraepelin basit şizofreni ve paranoid tipleri ekleyip, Belçikalı psikiyatrist Morel'in söylemini latinceleştirerek “dementia praecox” tanımını yapmıştır.(19)

Klinik semptomların ötesine geçerek, bu bozuklukta zihinsel etkilenmeyi belirten ilk araştırmacı İsviçreli psikiyatrist Eugen Bleuler'dir. 1911'de çıkardığı “Dementia Praecox ve Şizofreniler Grubu” isimli kitabında hastalığın yıkımla ilerlemesinin şart olmadığını vurgulamıştır (16). Ayrıca Bleuler ilk defa “şizofreni” kelimesini kullanmıştır. Bu kelime ayrılma anlamında olan “schizein” ile zihin anlamında olan “phren” kelimelerinden türetilip, bireylerde zihin fonksiyonlarının bölünerek semptomlara sebep olduğunu belirtmiştir.(20) Bleuler şizofreni hastalığının belirtilerini 4 temel gruba ayırarak bunları “4A Belirtisi” olarak adlandırmıştır. “Assosiyasyon Bozukluğu, Autizm (otizm), Ambivalans ve Affektif Bozukluk” şeklinde 4 ana belirtiden oluşur. Bleuler bu asıl belirtilerin “birincil belirtiler” olarak; hezeyan,

halüsinasyon, katatoni ve hareket bozukluklarını da “ikincil belirtiler” olarak söylemiştir.(15, 21).

1930’da Kurt Schneider tarafından birincil ve ikincil sıra belirtilerinden oluşan şizofrenide patognomonik bir belirti listesi oluşturulmuştur. (17).

1952’de APB tarafından yayımlanan DSM-1 şizofreni hastalığı için "şizofrenik reaksiyonlar" tanımı kullanılmıştır. (22) 1968 yılında DSM-2’de "reaksiyon" kelimesi kaldırılıp "şizofrenik bozukluklar" tanımı kullanılmıştır.(23) 1980 yılında yayımlanan DSM-3’te şizofreni için tanı kriterleri belirlenmiştir. (24) Amerikan Psikiyatrisinde söz sahibi Bleuler’in görüşlerinin önüne Kraepelin’in görüşleri geçmiştir. Bunun anlamı şizofreni ile birlikte olan zihinsel bazı kesin olmayan çıkarımlar ve otizm, ambivalans, düşünce bozukluğu gibi tanı kriterleri harici sayılırken, sınırlı ve tanımlayıcı bir şizofreni görüşü tekrardan ilgi görmüştür. Sonuçta DSM-3’te daha detaylı kriter tanımlarıyla çalışma ölçeklerine yerini bırakarak klinik değerlendirmeye tekrar dönüş yapmışlardır (16).

1994 tarihinde yayımlanan DSM-4 ile şizofreni hastalığı "şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar" ana başlığında ele alınmış ve hastalık tanı kriterleri netleştirilmeye çalışılmıştır. (19) Ayrıca negatif belirtilerin de olduğu tanı kriterleri ve bu belirtilerin değerlendirildiği ölçekler oluşturulmuştur (25). 2013 yılında yayımlanan DSM-5 ile şizofreni “şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar” başlığı altında ele alınarak, farklılaşmamış, paranoid, dezorganize, rezidüel, katatonik alt tipleri artık DSM den çıkarılmıştır. Farklı olarak DSM-4-TR’den A tanı kriterlerinde olması gereken iki maddenin en az birinin “hezeyan, halüsinasyon ya da dezorganize konuşma” olma zorunluluğu ilave edilmiştir. DSM-4-TR’de şizofreninin A tanı kriterleri için “hezeyanlar bizar ise ya da halüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütlerinden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir” şeklinde olan açıklama DSM-5’ten çıkarılmıştır (26).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Şizofreni dünya genelinde bireysel ve maddi problemlere neden olabilen hastalıkların başında gelen halk sağlığı sorunlarından (27). Şizofreninin hayat boyu görülme yaygınlığı bütün toplumlarda %1 olsa da son yıllarda yapılan çalışmalar şizofreni yaygınlığının toplumdan topluma farklılık göstererek daha yaygın bir aralıkta olabileceğini saptamıştır (28). 2022 yılı DSÖ araştırma verilerine istinaden şizofreni hastalığı dünyada neredeyse yirmi dört milyon bireyi, her üç yüz bireyden birini etkilediği tespit edilmiştir (29). Hayat boyunca hastalığa yakalanma riski %0.7 oranında rapor edilmiştir (30).

Yaygınlık kriterlerine atipik psikoz, şizoid ve şizotipal kişilik bozuklukları, şizoaffektif bozukluk, sanrısız bozukluk gibi spektrumun diğer hastalıklar da eklendiğinde etkilenen kişi sayısı artmaktadır.(19) Yapılan çalışmalarda Şizofreni insidansının %0.11-0.70 arasında, nokta prevelansının ise 0.21-0.7 olduğu bildirilmiştir (31).

Son yıllarda yapılan çalışmalar şizofreni görülme sıklığının erkeklerin kadınlara oranını 1,4/1 olarak saptamıştır. Hastalık başlangıç yaşı sıklıkla erkeklerde daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (17). Ayrıca erkeklerde şizofreninin daha kötü prognozla seyrettiği bilinmektedir (32). Şizofreni erkeklerde genellikle 15-25 yaş aralığında, kadınlarda ise 25-35 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır (15). Hastalığın yaygınlığı 35 yaşından daha genç erkeklerde 1,5-2 kat daha fazladır (33). 10 yaşından evvel ve 45 yaşından sonra şizofreni görülmesi nadir bir durumdur (34).

Şizofreni gelişme olasılığında kış ve erken bahar döneminde doğmuş olmak risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Gebelik ve doğum komplikasyonlarının, influenza salgınlarının, Rh uyumsuzluğunun, anne beslenmesindeki yetersizliğin şizofreninin etiyolojisinde yer alabileceği düşünülmektedir.(35, 36) Aile çalışmaları ise aile yüklülüğü olan olgularda riskin arttığı gösterilmiş, ebeveynlerden birinde şizofreni tanısı varsa oranın %12,5-13,8 arasında, anne ve baba da birlikte şizofreni tanısı varsa bu oranın %35-46 arasında olduğu saptanmıştır (37, 38). Birinci dereceden yakınlarında şizofreni gelişme riski genel topluma göre on kat artmıştır (18).

Alkol ve madde kullanımı şizofreni hastalarında genel topluma göre artmış olarak bulunmuştur. Esrar ve şizofreni arasındaki risk özellikle ön plandadır. Nikotin kullanımı ise %90'a varan oranlara çıkabilmektedir (39). Nüfus yoğunluğunun artmış olmasının şizofreni gelişmesi açısından risk faktörü olduğu düşünülmektedir. (18) Her toplum ve her sosyoekonomik ortamda görülebilirken düşük ve düzensiz sosyoekonomik kesimde daha sık görülür (36). Şizofreni hastalarının ortalama ömürleri topluma göre %20 daha azdır. İntihar harici erken ölüm nedenlerinin başında kalp damar hastalıkları gelmektedir. (15)

2.3 ETİYOLOJİ

Psikiyatrik bozukluklarda genetik faktörler, yaşam stresörleri, kişinin nörotisizmi ve stresle baş etme becerisi, kişinin genlerine etki eden bazı hastalıklar, viral ve toksik etkenler gibi çevresel etkenler incelenmeli ve değerlendirilmelidir.(40) Şizofreni, oluş nedeni henüz kesin olarak bilinmese de çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan beynin bir gelişim bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar artık tek bir oluş nedeni üzerinde durmamakta; şizofrenide görülen birincil belirtileri kümelere göre ayırarak, bunlara neden olan temel bozukluğu saptamayı amaçlamaktadır.(15)

2.3.1 Genetik

Şizofreni hakkında yapılan araştırmalarda, genetik faktörlerin etkisinden sıkça söz edilmektedir. Ancak çoğu genetik araştırmada farklı sonuçlar elde edildiği raporlanmıştır. Bu nedenle, etiolojide önemli bir yeri olan genetik etkenlerin son derece karmaşık bir yapıda olduğu tahmin edilmektedir. Şizofrenide çok etkenli, çok genli karma bir etkilenmenin olduğunu belirten genetik varsayımlarda yer almaktadır. Ayrıca gen ekspresyonunu düzenleyen epigenetik mekanizmanın da içinde olduğu genetik dışı etkenlerin de hastalığın etiolojisine katkı sağladığı düşünülmektedir. Yapılan genetik çalışmalarda genetik yakınlığın artışı ile şizofreni görülme oranının arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur.(41)

Şizofreninin genetik nedenlerini araştırmak için yapılan aile araştırmalarında yakınlık derecesi arttıkça ve şizofreni tanılı akraba sayısı arttıkça şizofreni gelişme riskinin o kadar arttığı bulunmuştur. Bugüne kadar yapılan 13 ikiz çalışmasına göre tek yumurta ikizlerinin çift yumurta ikizlerine oranla daha fazla eş hastalanma durumu saptanmıştır(42). Evlat edinme çalışmalarında ailede şizofreni olan bireylerde farklı çevrede büyüye bile şizofreni görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir(43). Bir risk etkeni olarak genetik kesinleşmiş gözükse de genetik geçiş türü ve biçimi henüz aydınlatılmamıştır. Yapılan çalışmalarda tek genli model yerine, çok genli çok etkenli geçiş modeli desteklenmekte, bunun için bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları kullanılmaktadır. Yapılan bağlantı çalışmaları birbiriyle tutarsız sonuçlanmaktadır; bu da şizofreninin çoğu zaman düşük etkili genlerin ortak etkisiyle oluştuğu sonucunu gösterebilir. Bağlantı gösterilen çalışmalarda ise hastalıktan nadiren sorumlu olan yüksek etkili genlerin etkisiyle oluştuğu sonucu çıkarılmıştır(44).

Bu çalışmalarla genetik yatkınlık olduğu belirlenmiş fakat yatkınlığın asıl nedeni belirlenememiştir (45). Yapılmış bazı çalışmalarda dopamin 3 reseptörü (D3) ve serotonin reseptörü (5-HT2A) kodlayan iki gen alelinin şizofreniye yatkınlığı arttırdığını(16), nöroregülin-1, prolin dehidrogenaz, disbindin ve katekol O-metiltransferaz gen bölgeleri ve 1q,

2q, 5q, 6p, 6p24-22, 8p, 8p22-21, 10p, 13q, 15q, 22q, 22q11-12 kromozomları ile şizofreni arasında bağlantı olma olasılığı üzerine araştırmalar devam etmektedir (15, 46, 47). Şizofreni için spesifik genler henüz belirlenememiştir. Ayrıca AKT1, DAOA/G72, RGS4 ve DISC1 gen bölgeleri ile ilişki bulunduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur (44).

2.3.2 Çevresel Faktörler

Bu riskler obstetrik komplikasyonlar, enfeksiyonlar, sosyoekonomik durum ve baba yaşı gibi etmenlerdir. Prenatal dönemde meydana gelen enfeksiyon ile şizofreni gelişimi arasındaki bağlantı immün yanıt, inflamasyon ve ilaç kullanımı ile de açıklanabilmektedir (41). Şizofreni için ileri paternal yaş, gebeliğin özellikle son üç ayda besin eksikliğine bağlı oluşan homosistein düzeyindeki yükseklik, annede diyabet olması, doğum ağırlığının 2000 gramın altında olması ve acil sezaryen uygulanması şizofreni gelişme riskini artırmaktadır. İkinci trimesterde annenin geçirdiği enfeksiyonda aktifleşen immün sistemin şizofreni görülme riskini artırdığı düşünülmektedir. 50 yaşın üzerinde olan babaların çocuklarında şizofreni riskinde ciddi artma olduğu saptanmıştır(15). Fetal evrede olan perinatal anomaliler ve travma şizofreni riskinde 1,3-2 kat artışa neden olmaktadır. Öyküsünde doğum anomalisi olanlarda, şizofreninin daha erken yaşlarda başladığı ve meydana gelen komplikasyonun şiddeti arttıkça hastalık başlangıç yaşının giderek küçüldüğü, negatif belirtilerin ön planda olduğu ve daha kronik seyrettiği gösterilmiştir.(48)

Şizofreni hastalarının obstetrik öykülerinde en sık karşılaşılan komplikasyonlar; perinatal beyin hasarı, preeklamsi, birinci trimesterde meydana gelen ciddi maternal beslenme bozukluğu, Rh uyuşmazlığı, ikinci trimester döneminde geçirilen influenza enfeksiyonudur(49). Özellikle bebekte hipoksi riskinin fazla olduğu doğum komplikasyonlarının şizofreni ile ilişkili olduğu bulunmuştur (50). Hipoksiye en duyarlı SSS bölgeleri arasında olan serebral korteks, limbik bölge ve bazal ganglionların şizofrenide de etkilenmiş olan bölgeler olması bu görüşü desteklemektedir (16).Ayrıca kış ve bahar mevsimi

doğumlarının enfeksiyona yatkınlık ve beslenme yetersizliğine bağlı dolaylı olarak risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (51).

2.3.3 Şizofrenide Biyokimya ve Nörotransmitterler

Şizofreni etiyolojisinde çoğu nörotransmitterin sıklıkla önemli yeri olduğu bilinmektedir. Değişik klinik özelliklerin sorumlusu olarak nörotransmitterlerin olduğu iddia edilmiştir (52). Şizofrenide biyokimyasal/nörokimyasal parametrelerden meydana gelen teoriler çoğunlukla üç ana başlıkta incelenebilir. Bunlar beyindeki monoamin (Dopamin, serotonin, noradrenalin) mekanizmalarındaki normal olmayan süreçler, nörotransmitter amino asitler ve hem biyojen aminlerin hem de nörotransmitter aminoasitlerin sentez reaksiyon döngülerinde yer alan enzim ve diğer aminoasitlerdir (53). Bu nörotransmitterlerin makro ve mikro nöral devrelerdeki internöronal anormal sinaptik disfonksiyon, ara nöron disfonksiyonu, immün sistem patolojileri ve oksidatif denge bozuklukları üzerinde durulmuştur (54).

2.3.3.1 Dopamin

Şizofreni için en başta gelen varsayımdır (55). Dopamin; haz alma, hareketlerin kontrolü ve acı hissetme gibi tepkilerle ilişkili beyin işlevlerinde rolü olan bir nörotransmitterdir (15). Şizofreni tedavisinde antipsikotik ilaçların tedavide etkili olması dopaminin şizofreni semptomlarından sorumlu nörotransmitter olduğu düşüncesini akla getirmiştir. Aynı zamanda dopaminerjik ilaçların parkinson hastalarında kullanımının şizofreni belirtileri gibi yan etkilere sebep olduğu görülmüştür. Ayrıca esrar, kokain ve amfetamin gibi psikoaktif maddelerin beyindeki dopamini arttırdığı ve şizofreni tablosu benzeri psikotik semptomlara sebep olduğu görülmüştür (52). Şizofreni; dopamin varsayımına göre beyinde striatal bölgede dopaminde artış, frontal bölgede dopaminde azalma ile kendini gösteren bir hastalıktır. Striatal dopamin artışı D2 reseptörlerini fazlasıyla uyararak pozitif belirtilere neden olmaktadır. Ayrıca mezokortikal dopamin nöronlarının etkinliğindeki azalmaya bağlı prefrontal korteks D1 reseptörlerinde uyarımın azalması da negatif ve bilişsel belirtilerden sorumlu tutulmuştur (56).

2.3.3.2 Serotonin

Serotonin, rafe çekirdeğindeki nöronlarda mevcut olan bir nörotransmitterdir (57). Şizofreni fizyopatolojisini anlamak için serotonerjik ve dopaminerjik sistemler arasındaki bağlantıyı bilmek önemlidir (58). Ventral tegmental alan ve substantia nigradaki serotonin-2 reseptörleri tarafından düzenlenen rafe çekirdeğindeki nöron uyarımı, dopamin nöronlarının aktive olmasıyla inhibe olmaktadır(52). Serotoninin, şizofreninin hem negatif hem de pozitif bulguları üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir (59).Serotonerjik maddelerin halüsinasyonlara sebep olması ve 5HT-2 antagonizmasının ise şizofreni tedavisindeki olumlu etkisi, serotoninin de şizofreni nörobiyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir (60).

Klozapin, risperidon ve sertindol gibi 2. kuşak antipsikotik ilaçların serotonin blokaj özelliği daha yüksek olan serotonin ve dopamin antagonisti ilaçlarla ilgili gözlemlerdeki olumlu sonuçlar, serotoninin önemini daha fazla öne çıkarmıştır (61).

2.3.3.3 Glutamat

Glutamat SSS’de en çok bulunan temel uyarıcı nörotransmitterdir (62). Glutamat AMPA, kainat, NMDA ve metabotropik reseptörler üzerinden etki eder.(63) Glutamaterjik sistem serotonerjik, noradrenerjik sistem ve dopaminerjik sistem ile etkileşim halindedir. Ayrıca bu nörotransmitterlerin salınımını da düzenler. Şizofreni hastalarının nörogelişimi esnasında glutamaterjik NMDA sinaptik bağlantılarının oluşumunda meydana gelen bozukluklarla ilişkili olarak NMDA reseptörlerinde glutamat hipofonksiyonu olduğu öne sürülmüştür.(55)

Fensiklidin ve ketamin gibi NMDA reseptör antagonistleri verilen sağlıklı kişilerde şizofreni belirtilerine çok benzer pozitif, negatif, bilişsel ve afektif belirtilerin ortaya çıktığı görülmüştür. Ayrıca NMDA reseptör antagonistleri kullanan şizofreni hastalarında psikotik belirtilerin daha da kötüleştiğinin görülmesi glutamat varsayımını desteklemiştir.(64, 65)

2.3.3.4 GABA

GABA, SSS'deki temel inhibitör nörotransmitterdir ve GABA-A ve GABA-B olarak iki farklı reseptör aracılığıyla etki eder (66). GABA'nın en mühim gelişim aşamasındaki etkisi sinapsların olgunlaşması üzerinedir. Doğum öncesi dönemde daha glutamaterjik sinapslar henüz olgunlaşmamışken GABA'nın aktivatör ve inhibitör etkileri mevcuttur (67, 68). GABA seviyesinin düşmesi dopaminerjik ve noradrenarjik nöronlardaki baskılanmanın azalmasına veya tamamen kaybolmasına, sonuç olarak dopaminerjik ve noradrenarjik hiperaktivasyona sebep olur. Şizofreni hastalarında yapılmış araştırmalarda hipokampal bölgedeki GABA re-uptake alanının azaldığı, korteksteki GABAerjik ara nöronların azaldığı, prefrontal kortekste GABA-A reseptör yoğunluğunun fazlaştığı görülmüştür(67, 69)

Prefrontal kortekste bulunan GABA nörotransmisyonundaki bozukluklar ve GABA salınımının düşük olması özellikle bilişsel semptomlarla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.(70)Şizofreni hastalarında yapılan in vivo çalışmalarda da ekstraselüler GABA seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır.(71)

2.3.4 Şizofreni ve İnflamasyon

İnflamasyon; fiziksel yada kimyasal etkenler aracılığıyla dokularda meydana gelen hasara karşı gelişen organizmanın gösterdiği fizyolojik bir cevaptır ve çoğu hastalıkta inflamasyonda artış söz olur(72). İnflamasyon akut inflamasyon ve kronik inflamasyon olarak ikiye ayrılır. Enfeksiyöz ajanlar, kimyasal maddeler ve doku hasarı gibi çeşitli etkenlere karşı vasküler ve hücrel değişikliklerin olduğu ve sadece birkaç dakika ya da birkaç gün arasında devam eden bir inflamasyon süreci akut inflamasyondur. Kronik inflamasyon; lenfositler ve makrofajların rol oynadığı anjiyogenezis ve fibrozis gelişerek iyileşme süreçlerinin birlikte görüldüğü uzun süreli bir inflamasyondur. Haftalar, aylar veya yıllarca sürebilir(73).

İmmün sistem doğal ve edinsel(kazanılmış) bağışıklık olmak üzere ikiye ayrılır. Bağışıklık sisteminin en başta gelen bariyerini doğal immün cevap oluşturur. Doğal bağışıklık

yapısal bariyer, miyeloid hücrelerin (makrofaj, nötrofil, monosit ve Natural Killer (NK) hücreleri) olduğu hücreyel bileşenler ile akut faz proteinleri, sitokinler ve kompleman sistem elemanlarından oluşan humoral bileşenleri içermektedir. Kazanılmış bağışıklık immün sistemde asıl rol alan immün cevaptır. Edinsel bağışıklık sisteminin başlıca elemanları lenfositler, antikorlar ve sitokinlerdir. B lenfositlerin ürettiği antikorlar humoral immünitenin, T-lenfosit elemanları da hücreyel immünitenin asıl hücreleridir (74, 75).

Sitokinler hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtta ve inflamatuvar süreçte rol alan hücrelerin etkilerini arttırmak için, aktif lenfositler, makrofajlar , monositler gibi bir çok somatik hücreden salınan 20–30 kD ağırlığında olan polipeptit ürünlerdir (76). Nörogenez ve sinaptik plastisite gibi çeşitli nöral etkinlikte rol alan sinyal molekülleridir (77-79). Sitokinlerin interferonlar, interlökinler, tümör nekroz faktörü, kemokinler ve lenfokinler olmak üzere bir çok çeşidi bulunmaktadır (80).

Sitokinler fonksiyon ve kaynağına göre farklı şekillerde gruplandırılabilir. (80). İnflamatuvar yanıtta pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler şeklinde ikiye ayrılır. Pro-inflamatuvar sitokinler; İnterferonlar, IL-1, İL-6 ve TNF den oluşur. IL-1, TNF- α ve İL-6 çoğunlukla makrofajlar ve monositlerden sentezlenerek immün cevapta hücreyel bileşeni uyarır(81). Anti-inflamatuvar sitokinler IL-2, IL-4, IL-10, TGF- β ve IL-13'den oluşur. Bu sitokinler inflamatuvar cevabı baskılayarak etki gösterirler (81-83).

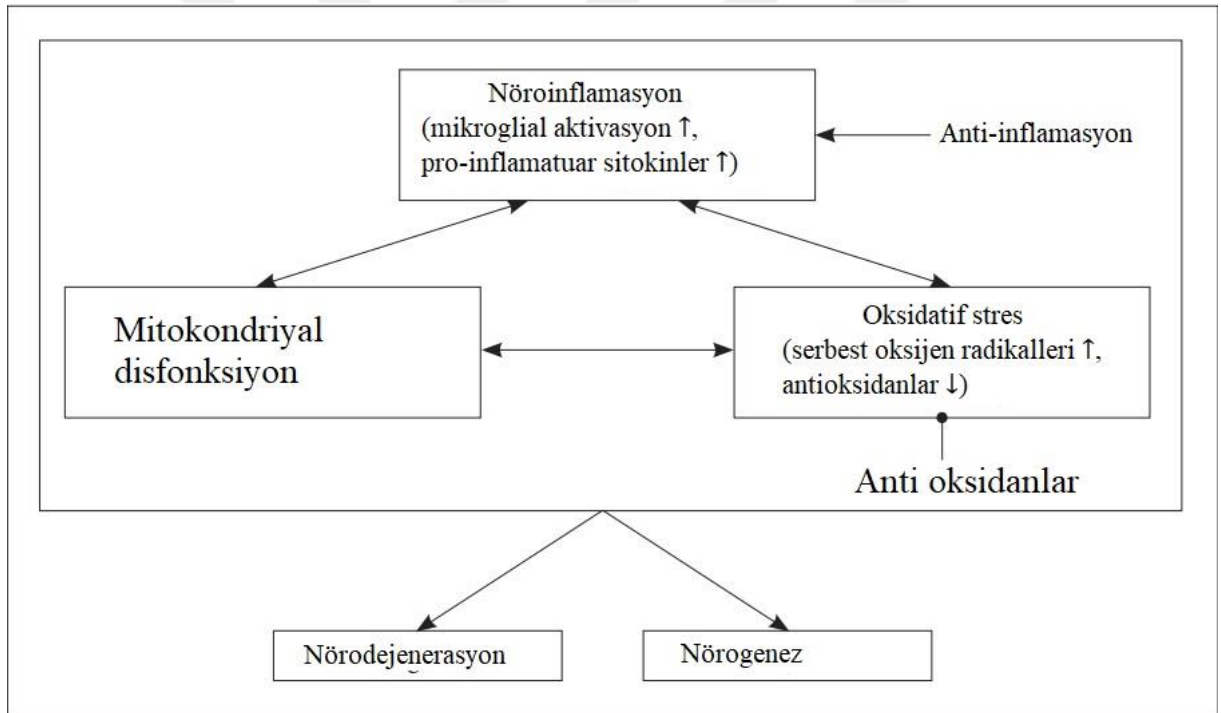
Sitokinler beyinde esas olarak mikroglialar, nöronlar ve astrositlerden salınırlar. Yapılan çalışmalar bu salınan sitokinlerin beyin aktivitesinde etkileri olduğu sonucuna varmaktadır (84). Beyinde bulunan inflamatuvar sitokinler periferde oranla daha azdır. Çünkü periferde bulunan sitokinler daha büyük oldukları için kan ile beyin arasındaki bariyeri geçemezler (84, 85). Fizyolojik şartlar altında periferik inflamatuvar hücrelerin beyine geçişine kan beyin bariyeri izin vermez (86). Ancak inflamatuvar bir hastalık olduğunda sistemik ve lokal inflamasyon süreci başlar ve periferde sentezlenen pro-inflamatuvar sitokinlerin hem lokal hem de sistemik inflamatuvar yanıtı uyarır, periferik olarak salınan pro-inflamatuvar sitokinlerin artması sitokinlerin kan ile beyin arasındaki bariyeri kısmen geçmesine sebep olur (87).

Sinir sisteminin inflamasyonu olan nöroinflamasyonun önemli komponentleri mikroglialar ve astrosit hücrelerdir. Mikroglial hücreler nöroinflamasyonda immün cevabın en temel hücresi olarak doğal immün yanıtı uyarmaktadır. Aktif halde olan mikroglial hücreler pro-inflamatuvar sitokin üretimine neden olurlar (7, 88, 89). Aktive mikroglial hücreler pro-inflamatuvar ya da anti-inflamatuvar mekanizma üzerinden etki gösterebilir (90). Mikroglia hücreleri M1 ve M2 tipleri olarak iki tipi bulunmaktadır. M1 tipi hücreleri pro-inflamatuvar yanıtta LPS/IFN- γ ile uyarılarak inflamatuvar yapıdaki TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, ROS, NO düzeylerinin artış göstermesine sebep olur. M2 tipi hücreleri de anti-inflamatuvar yanıtta rol olarak IL-4 ve IL-13 aracılığıyla uyarılırlar (91). Mikroglial hücrelerin aktivasyonu ve sonrasında pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı, kan beyin bariyerinde hasara sebep olarak beyinde bozukluklara sebep olabilir (72).

Aslında mikroglial aktivasyon santral sinir sistemini ve organizmayı inflamatuvar süreçte koruması yönünden faydalıdır fakat mikroglial aktivasyonun uzun süreli ve aşırı düzeyde olması; depresif belirtilere, önemli patolojik farklılıklara ve bilişsel bozukluklara sebep olabilir (92). Şizofrenideki nöroinflamatuvar hipotezde ise kalıcı mikroglial aktivasyonun sitotoksik etkilerine sekonder nöronal dejenerasyon, azalmış nöroenez ve sinaptik disfonksiyon

olduğunu öne sürerek hastalığın ilerlemesine sebep olabileceği düşünülmektedir (6) (Şekil-1). İmmün yanıtta sitokin düzeyinde olan bozukluklar nörogelişimsel süreçte ve nörotransmisyon sisteminde düzensizliğe neden olur(79). Bu yüzden sitokinler bir hastalığın tanı koyma ve prognoz açısından bir belirteç olarak kullanılabilir (93).

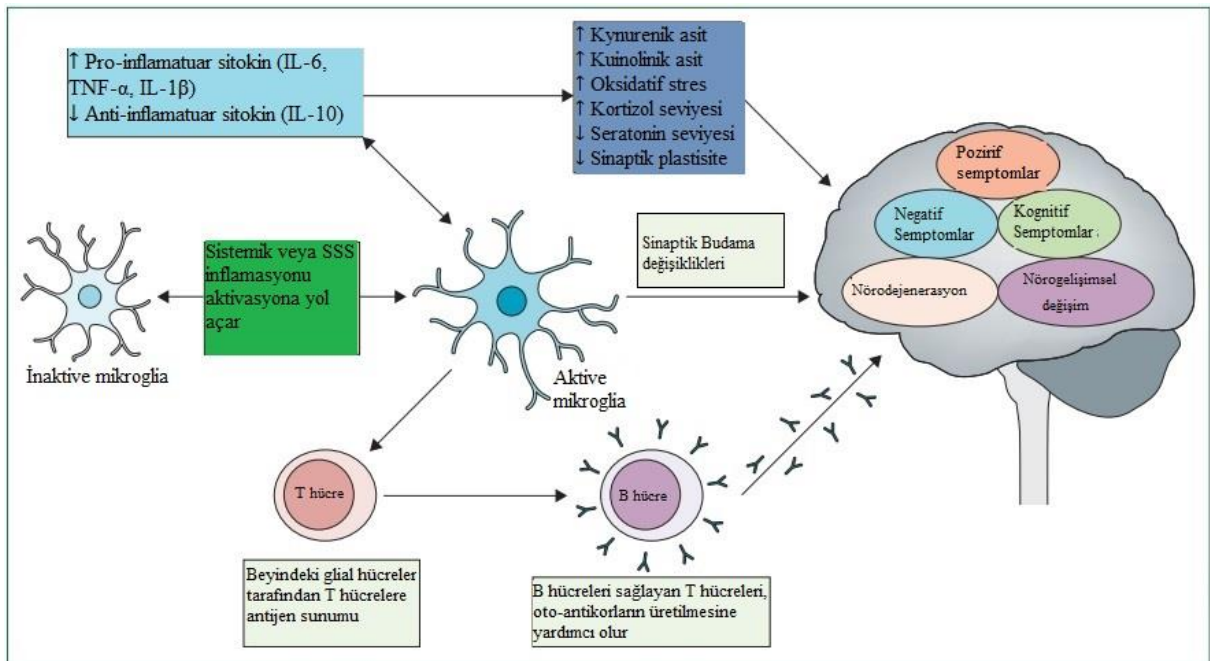
Şizofrenide inflamatuvar yanıtın beyin aktivitesinde bozukluğa sebep olabileceği başka mekanizmalar üzerinde de durulmaktadır (94-96). Ancak sitokinlerin nörotransmitterler üzerine olan etkileri üzerine çok az bilgi mevcuttur (97, 98). Sitokinler dopamin nörotransmisyonunu direk düzenleyerek etkileyebilir(94-96) ve triptofan üzerinden de dolaylı yoldan glutamaterjik düzeneği etkileyebilir(99-102).



Şekil 1 Nörodejenerasyon ve bozulmuş nörogenezin şizofrenide nöroinflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon arasındaki ilişkiler (103)

Şizofrenide NMDA reseptör hipofonksiyonu kognitif bozukluk ve psikotik belirtilerin temelinde olan mekanizma olduğu yıllardır düşünülmektedir (97, 98). İnflamatuvar yanıtta pro-inflamatuvar sitokinler triptofan metabolizmasını etkileyerek kynurenik asit miktarının

artmasına sebep olur (Şekil-2). Bir aminoasit olan L-triptofanın metabolizma ürünü olan kynurenik asit insan beyinde bulunan NMDA reseptör antagonistidir (104, 105). Ayrıca bu metabolitler glutamat kaynaklı nörotoksik hasar artışına sebep olurlar. Dolayısıyla inflamatuvar yanıtta pro-inflamatuvar sitokinler aracılığıyla nörotoksisite artmaktadır(84, 106). Şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların BOS'unda kinurenik asit düzeyleri yüksek saptanmıştır (107, 108). Ancak hastaların kanında kinurenik asit seviyesinde bir farklılık gözlenmemiştir (75).



Şekil 2 Psikoza sebep olan olası immün mekanizmalar (109)

Nörotransmitterler ve immün sistem arasındaki ilişki karşılıklı olabilir (110). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar dopaminin immünomodülatör işlevi olduğunu göstermiştir (111-114). Bu konuda; tirozin ve dopamin sentezi için gerekli enzim kofaktörü BH4'ün rolü önemlidir (115). Pro-inflamatuvar sitokinler BH4 biyosentezi için gerekli enzim olan GTP-siklohidrolaz I'in (GCH-1) salınımını düzenleyerek dopamin sentezini hızlandırabilir veya yavaşlatabilir. Ayrıca, inflamasyon reaktif oksijen türlerini (ROS) ve nitrik oksit sentaz (NOS)

etkisini artırabilir. Böylece BH₄'ün azalmasına ve sonuç olarak dopamin sentezinin azalmasına neden olur. Ratlarda IFN- α uygulaması ile rafe bölgesinde ve amigdalada dopamin ve BH₄ düzeylerinde azaldığı saptanmıştır (116). Aynı şekilde, IFN- α , IL-6'nın da sempatik nöronlarda BH₄ düzeylerini azalttığı bulunmuştur (117). İnflamasyonun dopaminin sentezine etkisi dışında, sitokinlerin ayrıca dopamin depolanmasını da modüle ettiği gösterilmiştir. Pro-inflamatuar sitokinlerden TNF- α ve IL-1 β 'nin, sitozolik dopaminin salgı veziküllerine taşınmasından sorumlu olan veziküler monoamin taşıyıcı 2'nin (VMAT2) salınmasını azaltmışlardır. Aksine TGF- α , sinaps öncesi dopaminin depolanmasını sağlayarak VMAT2 salınımını artırır (118). Ayrıca birçok bağışıklık sistem hücresinin dopamin reseptörleri eksprese ettiği gösterilmiştir (119). T hücrelerinin uyarılması adezyon moleküllerinin artışı ve sitokin salınımını etkileyen dopamin reseptörlerini eksprese eder (120, 121). İlaç tedavisi almamış şizofreni hastalarında lenfositler tarafından indüklenen dopamin D₃ reseptör ekspresyonunda artış ve pro-inflamatuar sitokinlerden interferon- γ sentezinde artış bildirilmiştir (122). Sonuç olarak inflammatuar sitokinlerin, dopaminin sentezini ve depolanmasını etkileyerek dopamin düzeylerini değiştirebileceğini, hücre içi dopamin seviyelerini artırarak nöronlarda oksidatif stresi tetikleyebileceğini ve dopamin reseptör fonksiyonunu bozabileceğini düşündürmektedir (123).

Sitokinler nörotransmitterlerden serotonin metabolizmasında da değişikliklere sebep olmaktadır (124). İnflamatuar yanıt serotonin üzerine etkisini, 5-HT öncüsü olan triptofan metabolizmasını etkileyerek gösterir. Pro-inflamatuar sitokinlerden TNF- α , IL-2 ve IFN- γ , kinurenin yolağındaki indoleamin-2,3-dioksijenaz enzimini indükleyip triptofanı kinurenin'e dönüştürerek triptofan tükenmesini artırır (125, 126). Sonuç olarak triptofandan serotonin sentezi de azalmaktadır. Ayrıca TNF- α , IL-1, IL-6; serotonin taşıyıcı mRNA ve proteinlerinin salgılanmasını artırarak serotonin nörotransmisyonu artırıp serotonin düzeyini azaltırlar (124).

Şizofrenide görülen bilişsel bozukluklar özellikle triptofan metabolizmasının kinurenin yolağına atfedilmiştir (127).

Çalışmalar şizofreninin fizyopatolojisinde inhibitör nörotransmitter olan GABA düzensizliğini desteklemektedir (128, 129). GABAerjik sistemin inflamatuvar süreçleri etkileyebileceği ve immün sisteminde GABAerjik sistemdeki değişiklikleri indükleyebileceğini ve şizofrenide immün sistem aktivasyonu ile GABAerjik sistemle arasında olası bir ilişki olduğunu göstermektedir (130). Klinik öncesi çalışmalar, prenatal inflamatuvar uyarılarla karşılaşma sonrasında GABAerjik yolların gen ekspresyonundaki farklılıkları ve pozitif internöronlarda GABAerjik parvalbümin düzeylerinde azalmayı tutarlı bir şekilde göstermiştir (131-133). GABA reseptör aktivasyonu, immün sistem aktivasyonu baskımlarken, GABA reseptörlerinin inhibisyonu inflamatuvar cevabı arttırır (134-136). Araştırmalar sonucunda mikrogial aktivasyonun GABA tarafından negatif olarak modüle edildiği bulunmuştur (135, 137). Ayrıca, immün hücrelerde (mikroglia ve astrositlerde dahil) GABA reseptörleri mevcuttur. Bu reseptörler GABA'nın nöroinflamasyonda potansiyel bir etkisi olduğunu göstermektedir (138, 139). Şizofrenide inflamatuvar sistem ve GABAerjik sistem disfonksiyonu arasında yakın bir ilişki olmasına karşın, bu iki sistem arasındaki in vivo ilişki insanlarda hala araştırılmamıştır (140).

Şizofreni ile immün sistem bozuklukları arasındaki ilişki bir yüzyıldan uzun zamandır araştırılmaktadır (141-143). Şizofreni ile otoimmün hastalıkların birlikteliği ve hastalarda meydana gelen immün sistem bozulmaları etiyolojide immün fonksiyonların araştırılmasını sağlamıştır (144). Yaklaşık 30 yıl evvel sitokinlerin şizofrenideki yeri önerildi (145, 146). Şizofrenide en sık araştırılan immün sistemi bileşeni ise sitokinler olmuştur (144). Şizofreni etyopatogeneğinde nörotransmitterlerdeki değişimler, hücre içi moleküler düzenekler ve çevresel faktörlerin dışında immün cevaptaki anormalliğin de şizofreni gelişmesinde etkili olabileceğine ilişkin bilgiler artmaktadır (2, 147).

Şizofreni hastalarında yapılan birçok çalışmada sitokin seviyelerindeki farklılıkları, antipsikotik ilaç tedavisi sonrasında olan değişiklikleri ve bunların semptomlarla arasındaki ilişkiyi incelendi (86). Şizofrenide süregelen ve düşük seviyede bir inflamasyon sürecinin olduğu gösterilmiştir (148). İmmün yanıt bozuklukları artmış mikrogliya hücrelerinin aktivasyonu ve yoğunluğunu, periferik lökositlerin düzensiz profilleri, serum sitokinlerini ve BOS'ta ve serum sitokinlerini kapsamaktadır (75, 109).

Şizofrenide çeşitli immünolojik anormallikler tespit edilmiştir. Bu immünolojik değişiklikler nörotoksik virüslerin ya da bir otoimmün bozukluğun çeşitli etkileri sonucunda gelişmiş olabilir (18). Fetal dönemde fetüsün inflamasyona sebep olan etkenlerle karşılaşması fetal santral sinir sistemi gelişimini olumsuz etkileyerek otizm, şizofreni, multipl skleroz, Parkinson, Alzheimer gibi nöropsikiyatrik hastalıkların oluşma riskinde artışa sebep olduğuyla ilişkilendirildi (3, 4). Hamilelik süresince özellikle 2. trimesterde annenin CMV, influenza gibi viral patojenlerle karşılaşma sonrası annede oluşan immün yanıtın riski arttırdığı ve hamilelikte artan interlökin-8 ve düzeylerinin yavrularda şizofreni olma ihtimalini arttırabileceği ile ilişkili çalışmalar mevcuttur (149, 150). Erken çocukluk dönemlerinde çeşitli stresör faktörlere maruziyet ve altta yatan kalıtsal faktörler artmış şizofreni riskiyle ilişkilendirilmiştir (31, 151).

Yapılan önemli sayıda çalışmada şizofreni hastalarında plazma periferik sitokin düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir (8). Artmış plazma CRP, interlökin-6, prostoglandin-E2, interlökn-1 beta, interlökin-8, TNF- α düzeyleri şizofrenide artmış immün yanıtın belirtisidir (7, 152, 153). Ancak kilo kaybı, aşırı kilo alma, glukoz intoleransı, tütün kullanımı, antipsikotik ilaç alımı, kişinin yaşı gibi etkenler periferik sitokin düzeylerini etkilediğinden doğru sonucu elde etmeyi engeller (7, 89). Bu sitokinlerin seviyesi şizofreni hastalarının akut alevlenme dönemlerinde kontrol grubuna göre daha yüksek olur, fakat klinik olarak stabil oldukları zamanlarda iki grup arasında fark gözlemlenmemiştir (72).

Psikotik atakta olan hastalarda ve tedavi almamış ilk atak psikoz hastalarında IL-6, IL-1 β , IFN- γ ve TNF- α , düzeylerinde artış ile anti-inflamatuar olan IL-10 değerlerinde düşüklük görülmüştür. Bu sitokinlerin seviyeleri remisyon zamanlarında normal düzeylerine dönmektedir (8, 77).

Şizofreni hastalarında immün yanıt ve sitokin düzeylerinin hastalık süresi, semptomlar, semptomların şiddeti ve kronisite ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Hastalık süresi ve hastanede kalış süresi daha uzun olan hastaların serumlarında IL-6, IL-8 ve I4 düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır(154-156).Çok artmış IL-1 β , IL-6 ve IL-33 düzeyleri daha ağır pozitif belirtilerle bağlantılıdır (157-163). Ağır kognitif bozukluğu olan kronik şizofreni tanılı hastalarda daha yüksek düzey IL-6, IL-33, IL-12 ve daha az TNF- α düzeyleri bağlantılıdır (154, 164, 165).

Şizofrenide pro-inflamatuar sitokinlerin artışına karşın, anti-inflamatuar cevabında arttığı görülmüştür (166).Anti-inflamatuar artışın sebebi pro-inflamatuar artışı durdurmaya amacıyla olduğu ve kronik inflamasyonu organizmaya zararlarını korumasına yöneliktir (7).

Şizofreni olma riski ile immün sistem ilişkisinin anlaşılmasından sonra tanı, tedavi ve korunma için gelecek önemli yaklaşımlara gebecektir. Bu amaç için anti-inflamatuar ilaçların geliştirilmesi özellikle inflamasyon ile ilişkili psikoz hastalarının tedavisinde önemli bir gelişme sağlayacaktır (109).

2.4 ŞİZOFRENİDE SINIFLANDIRMA

Şizofreni kliniğinde belirti çeşitliliği, prognoz ve sonlanış özelliklerindeki kümelenmeler şizofreninin alt tiplere ayrılarak incelenmesi ile sonuçlanmıştır. Şizofreninin alt tipleri klinik uygulamalardan ziyade araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Şizofrenide bu alt tipler klinik belirtilere göre, başlangıç yaşına ve aile öyküsüne göre olmak üzere gruplandırmak mümkündür (167).

2.4.1 Klinik Belirtilere Göre

2.4.1.1 Klasik Alt Tipler:

DSM ve ICD sınıflandırma sistemleri uzunca bir süre şizofreniyi alt tiplere sınıflandırmış olsa da klasik şizofreni alt tipleri DSM-5'te artık kaldırılmıştır. Dolayısıyla, DSM-4'te olan, dezorganize(hebefrenik/dağınık), katatonik, ayrışmamış(undiferansiye), paranoid ve rezidüel alt tipleri DSM-5'te bulunmamaktadır (168).

Rezidüel tür: Bir ya da daha fazla epizodu olan hastalarda negatif belirtiler sürebilir. Bu negatif belirtiler ilgisizlik, duygulanımda küntlük gibi semptomlardır.

Undiferansiye (ayrışmamış) tür: semptomlar net bir şekilde hiçbir şizofreni tipine uymamaktadır. Davranış ve düşünceler dezorganizedir (169).

Katatonik tür: Bu alt türde devinim bozuklukları hakimdir. Kişi dış çevreye karşı ilgisizdir. Hastada negativist davranışlar sıklıkla görülür. Stupor, mutizm ara ara eksitasyon görülebilir. Tabloya tonus artışı eşlik eder.

Dezorganize(hebefrenik/dağınık) tür: Bu alt tip genç yaşta, ani ve renkli pozitif semptomlarla başlar. Kısa sürede duygusal tepkilerde labilite, acayıplık, uygunsuzluk gelişebilir. Düşünce ileri derecede bozulmuştur. Hastanın dış dünyayla ilişkisi kopuktur ve kendi özel dünyasında yaşar. Prognoz açısından en ağır türdür.

Paranoid tür: Hastalığın başlangıcı genelde daha yavaş ve ileri yaştadır. Tabloya düşünce içeriğinde bozulma hakimdir. Perseküsyon hezeyanları, büyüklük sanrıları, referans ve şüphencilik sık görülen hezeyanlardır (15).

2.4.1.2 Negatif Belirtili Olan Şizofreni:

Şizofrenide negatif semptomların birincil ve kalıcı olduğunda hastalığın stabil evresinde de devam etmesi halinde eksiklik sendromu terimi önerilmiştir. Bu sendrom için duygusal alanda daralma, duygulanımın kısıtlı olması, konuşmanın fakirleşmesi, ilginin ve isteğin azalması şeklinde olan negatif belirtilerden en az ikisinin olması ve bir yıl boyunca sürekli devam etmesi; bu negatif semptomların anksiyete, diğer psikotik belirtiler, zeka geriliği, ilaç etkisi, depresyon gibi hastalık süreci dışındaki nedenlere sekonder olmayıp, birincil olması ve ek olarak hastanın şizofreni tanı kriterlerini karşılaması gerekir (170).

2.4.2 Aile Öyküsüne Göre:

Psikotik bozukluklarda aile öyküsünün olması yani hastanın ailesinde şizofreni tanısı alan diğer bir kişinin olması ailevi şizofreni olarak tanımlanırken, sporadik şizofrenide bu şekilde bir aile öyküsünün bulunmaması olarak tanımlanmaktadır. Ailevi şizofreni ile sporadik şizofreni kıyaslandığında premorbidite, mesleki işlevselliğin, hastalığın prognozunun daha olumsuz olduğu ve daha erken başlangıç yaşının olduğu saptanmıştır (171).

2.4.3 Başlangıç Yaşına Göre:

Şizofreni tanısının 25-44 yaşları arasında diğer yaş gruplarına oranla iki kat daha sık konduğu, şizofreninin ileri yaşlarda çok nadir görüldüğü bilinmektedir

2.4.3.1 Erken Başlangıçlı Şizofreni:

Şizofreni tanısının 18 yaş altında görülmesi durumudur.13 yaş altında şizofreninin başlaması ise daha nadir görülen bir durum olup çok erken başlangıçlı şizofreni olarak tanımlanmaktadır.

2.4.3.2 Geç Başlangıçlı Şizofreni:

Şizofreni hastalık belirtilerinin 40 yaş sonrasında başlaması geç başlangıçlı şizofreni, belirtilerin 60 yaşından sonra başlaması da çok geç başlangıçlı şizofreni şeklinde tanımlanmıştır (172).

2.5 ŞİZOFRENİ İÇİN DSM-5 TANI KRİTERLERİ

Şizofrenide tanı, DSM-5 tanı ölçütleri ile klinik olarak konulur.

Aşağıdakilerden bir aylık bir süre boyunca (başarı ile tedavi olmuşsa bir aydan daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kısmında ikisinin (veya daha çoğunun) bulunduğu ve bunlardan en az birinin ilk üç maddeden biri olması gerekir:

1. Hezeyanlar

2. Halüsinasyonlar

3. Dezorganize konuşma

4. İleri derecede dezorganize veya katatonik davranış,

5. Negatif belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama)

Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kesiminde, iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden fazla ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altındadır (ya da çocukluk ya da ergenlikte başlamışsa, kişilerarası, okulda ya da işle ilgili işlevsellik, erişilmesi beklenen düzeye ulaşamaz).

C- Bu bozukluğun süregiden belirtileri minimum altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve prodromal ve rezidüel belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, sadece negatif belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşik altı biçimleriyle kendini gösterebilir.

D- Psikoz özellikleri gösteren depresyon ya da Şizoaftaktif bozukluk ya da iki uçlu bozukluk dışlanır, çünkü ya

1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da

2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E- Bu bozukluk, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F- Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocukluk döneminde başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü mevcutsa şizofreni tanısı için belirgin olarak sanrılar ya da varsanılar da minimum bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur (173).

2.6 KLİNİK SÜREÇ VE SONLANIM

Akut veya sinsi bir şekilde gelişebilen şizofrenin ortaya çıkmasından evvel prodromal belirti olarak bunaltı, depresyon ya da şaşkınlık görülebilir. Kesin tanı almadan evvel prodromal belirtiler aylarca sürebilir. Başlangıcı sıklıkla geç ergenlik ve yirmili yaşların başlarındadır. Erkeklerde başlangıç yaşı genellikle kadınlardan daha erken yaştadır (174). Şizofrenin seyri ve sonucu, toplumda ve bireyler arasında şaşırtıcı heterojenlik ve farklılık gösterir. Temelde benzer klinik özellikleri ve tanısız özellikleri olan hastalar, sonuçta tek bir psikotik ataktan

sonra sabit bir klinik seyri ve sosyal düzelme olanlar ile süregelen klinik psikoza ve şiddetli bozukluğu olanlar olmak üzere yaygın bir spektruma dağılır. Uzun süren takip çalışmaları, şizofreni tanı kriterlerini karşılayan hastaların önemli bir oranının (yüzde otuzdan fazlasının) kısmen olumlu sonuçlara ulaşabileceğini göstermiştir (71).

Şizofrenide hastalığın sürecini ve sonlanışı etkili bir şekilde öngörebilecek değişkenler mevcut değildir. Varsayılan değişkenlerinde yordayıcı değerleri düşüktür. Önemli oranda hastalığı süresine ve evresine bağlıdır (175). Bununla birlikte şizofrenide hastalığın erken yaşta ve sinsi başlangıçlı olması, cinsiyetin erkek olması, bekar olma, aile öyküsünde şizofreni olması, kentsel yaşam, premorbid şizotipal yada şizoid kişilik özelliklerinin mevcut olması, kliniğe yatışının ve hastanede yatış süresinin fazla olması, silik semptomların baskın olması, zeka düzeyi düşüklüğü, tedavi uyumsuzluğu, ailede duygu dışavurumunun yüksek olması kötü prognoz olarak gösterilmiştir (176).

2.7 TEDAVİ

Şizofreni tedavisinin temel unsuru antipsikotik ilaçlardır (177). Şizofreni tedavisinde antipsikotik ilaçlar etkili ve gerekli olmalarına karşın tek başlarına kullanılmaları yeterli olmamaktadır. Pozitif belirtilerin iyileşmesi işlev bozukluklarını tamamen düzeltmez ve şizofreni tedavisinin tam ve başarılı olması için sosyal destek, toplumsal tedaviler ve psikososyal müdahalelere ihtiyaç duyulmaktadır (178).

Tedavi planına hastanın da katılımını sağlamak, polifarmasiden kaçınmak, hastayla iyi bir iş birliği sağlamak ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaya yönelik davranılmalıdır (179). Şizofrenide tedaviye erken dönemde başlamak hem sosyal ilişkilerinin ve mesleki işlevselliğinin bozulmasını önlemek, hem de tedaviye geç başlamanın neden olduğu olumsuz prognozu etkiliyor olması açısından önemlidir (180).

2.7.1 Tedavide Kullanılan Seçenekler

2.7.1.1 Farmakolojik Tedavi:

Antipsikotik ilaçların temel etki mekanizmaları merkezi sinir sisteminde (SSS) bulunan bazı nörotransmitterlerin regülasyonunu kapsamaktadır (181). Bütün antipsikotiklerin ortak etkisi farmakodinamik Dopamin-2 reseptör antagonizmasıdır (182). Antipsikotik ilaçlar birinci kuşak (dopamin antagonistleri) ve ikinci kuşak (dopamin ve serotonin antagonistleri) antipsikotikler olarak ikiye ayrılır (183).

Birinci kuşak antipsikotikler daha çok şizofrenideki pozitif belirtilere tedavi eder. Negatif , affektif ve bilişsel semptomlara etkileri azdır (15). İkinci kuşak antipsikotik ilaçlar şizofreni hastalarında psikotik belirtilerin düzeltmede birinci kuşak antipsikotikler kadar etkili oldukları, ancak negatif, bilişsel ve affektif semptomlara daha etkili oldukları gösterilmiştir (184). İkinci kuşak antipsikotikler daha az ekstrapiramidal yan etkilere sebep olur (185).

2.7.1.2 Elektro-Konvülsif Tedavi (EKT)

Şizofrenide EKT daha çok tedaviye direnç gösteren hastalarda sıklıkla önerilmektedir (186). Elektro-konvülsif tedavi önerilebilecek şizofreni hastaları; akut dönemde suisid riski gibi sebeplerle tedaviye hızlı cevap ihtiyacı olan hastalar, katatonik olan hastalar, antipsikotik tedaviye yanıt vermeyen yada yeterli yanıt göstermeyen hastalar ve duygudurum semptomları olan hastalardır (187).

2.7.1.3 Psikososyal Tedaviler:

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada özellikle farmakolojik tedavi ile birlikte yapıldığında BDT'nin tedavide daha olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir (188). Aile temelli yaklaşımlar ve toplumsal beceri geliştirme eğitimleri de önemli seçeneklerdir. İşitsel varsanılar veya affekt tanıma gibi spesifik bozukluklara yönelik psikoterapötik yaklaşımlar geliştirme amaçları vardır (189).

2.7.2 Şizofreni Tedavisinin Seyri

Hastalığın dönemlerine göre tedavi seçenekleri farklılık göstermektedir (178).

2.7.2.1 Şizofrenide Akut Dönem Tedavisi

Tedavi alırken hastalıkta alevlenme olduysa, bu alevlenme ilacın kullanılmamasına veya yetersiz kullanılmasından kaynaklanabileceği akla gelmelidir (15). İlk atak ya da hastalık tekrarında karşılaştığımız akut hastalık evrelerinde, çoğunlukla, pozitif belirtiler ve ilişkili saldırganlık, ajitasyon, öncelikli olarak tedavinin amacıdır (178). Hastalığın akut evresinde sağaltımda çoğu zaman hastalar ağızdan antipsikotik ilaçlarla tedavisi düzenlenmektedir. Ancak hasta oral ilaç almayı kabul etmiyorsa veya daha hızlı etki olması isteniyorsa kısa etkili intramüsküler uygulama daha uygun olur (71).

2.7.2.2 Şizofrenide Sürdürüm Tedavisi

Sürdürüm döneminde amaç psikotik bir alevlenmeyi engellemek, semptomların kontrolünü sağlamak, hastanın sosyal ilişkilerinin ve işlevselliğinin geliştirilmesine destek olmak ve düzelmenin sürekliliğini sağlamaktır(71). İlk psikotik ataktan sonra sürdürüm tedavisinin ne zaman kesileceği hakkında kesin bir karar olmamakla birlikte bir veya iki yıl tedaviye devam edilmesi sonrasında ilaç dozunun kademeli olarak azaltılarak bırakılması tavsiye edilir. Birden fazla psikotik atak olması halinde en az beş yıl boyunca tedaviye devam edilmelidir(190, 191). Ancak sık psikotik atak geçiren, ciddi suisid girişimi ve tehlikeli davranışları olan hastalarda sürekli tedavinin uygun olduğu görüşü son yıllarda artmıştır (192). Hastaların uzun dönem tedavi almaları gereken durumlarda tedaviye uyum sağlayamadıkları ve ilaçları bıraktıkları sıklıkla görülen bir durumdur. Tedavi uyumu olmayan böyle hastalarda uzun etkili antipsikotikler ve psikososyal tedavi yöntemleri kullanılabilir (71).

3 GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışmamıza 2021 Haziran ile 2022 Haziran tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğimizde yatarak tedavi alan ya da polikliniğe başvuran DSM-5 tanı kriterlerine göre Şizofreni tanısı almış akut epizot döneminde olan 47 hasta ve 43 gönüllü sağlıklı alınmıştır. Katılımcıların hepsi aydınlatılmış onam formunu imzalamaları sonrasında çalışmaya alınmışlardır.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 06.05.2021 tarih ve 295 protokol numarası ile onay almıştır. Ayrıca Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SBE.21.016 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen kişilerin sosyodemografik verileri tarafımızca hazırlanan sosyodemografik veri formu ile kayıt altına alınıp, psikiyatri polikliniğine başvuran ya da psikiyatri kliniğinde yatmakta olan DSM- 5 tanı kriterlerine uyan Şizofreni tanılı hastalar değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda akut epizotta olan şizofreni tanılı 47 hasta ve 43 gönüllü sağlıklı kişi kontrol grubu olarak yer aldı. 2 grup oluşturuldu. 1. Grup: Akut Şizofreni tanısı almış 47 hasta. 2. Grup: Yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından eşleştirilmiş 43 gönüllü sağlıklı (kontrol grubu).

Katılımcıların hepsine bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra iki gruba da sosyodemografik veri formu dolduruldu. Sadece hasta grubundaki bireylere Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlem Ölçeği (KGIÖ), Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği ve Hamilton Anksiyete Ölçeği uygulandı.

3.2 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ

1. DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış akut epizot döneminde olması,
2. Yaş aralığının 18-65 arasında olması
3. Kendi isteğiyle çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması
4. Onay verebilecek yeterlilikte olması

3.3 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME (HARİÇ BIRAKILMA) ÖLÇÜTLERİ

1. 18 yaşının altında veya 65 yaş üzerinde olmak
2. Ek nörolojik hastalığı olan hastalar (SVH, Parkinson, Demans, Epilepsi)
3. Kronik hastalığı bulunan hastalar (hipertansiyon, böbrek yetmezliği, GİS hastalığı, diabetes mellitus, endokrinopatiler)
4. Psikiyatrik ilaçlar dışında ilaç kullanmak
5. Çalışmaya katıldığı zamanda enfeksiyonu olanlar
6. Kafa travması ve omurilik travma öyküsü
7. Madde ve alkol bağımlılığı olanlar
8. Otoimmün hastalığı olanlar
9. Mental retarde hastalar
10. Gebe olanlar

Aynı kriterler gönüllü olan sağlıklı katılımcılar için de uygulandı. Ayrıca psikiyatrik ilaç kullanım öyküsü olanlar ve soy geçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan kişiler kontrol grubuna alınmamıştır.

3.4 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.4.1 Sosyodemografik Veri Formu

Hastaların sosyodemografik verilerini değerlendirmek için düzenlenen bu form; yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, medeni durumu ve çalışma durumu, hastaneye yatışı ve intihar girişim öyküsü, alkol ve madde kullanımı, ilaç uyumu gibi verileri içermektedir. Bu form hasta, hasta yakınları ve hastane kayıtlarından yararlanılarak klinisyen tarafından doldurulmuştur.

3.4.2 Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Çalışmaya dahil edilen şizofreni tanılı hastalarda pozitif ve negatif semptomları, genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve semptomların düzeyini ölçmek için kullanılan bir ölçektir. 30 maddeden oluşan bu ölçek, 0'dan 7 puana kadar şiddet değerlendirmesini içerir (1: yok, 2: çok hafif, 3: hafif, 4: orta, 5: orta/ağır, 6: ağır, 7: çok ağır). 30 maddeden 18'i BPRS'den, 12'si Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeğinden düzenlenmiştir. Bu maddelerden 7 madde pozitif, 7 madde negatif, 16 madde de genel psikopatoloji belirtilerini değerlendirmektedir. Pozitif ve Negatif sendrom alt ölçekleri için puan aralığı 7 ile 49, genel psikopatoloji alt ölçeğinin puan aralığı ise 16 ile 112 puan aralığında değişmektedir. Toplam puan 7 ile 210 arasında farklı değerler alabilmektedir. PANSS ile Klinik Genel İzlenim Şiddet Ölçeği yapılan karşılaştırıldığında 57-61 puanın hafif, 73-78 puanın orta, 115-118 puanın ağır, 143-149 puanın çok ağır hastalık şiddetiyle kesiştiği bulunmuştur. Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği Kostakoglu E ve ark tarafından yapılmıştır.(193, 194).

3.4.3 Klinik Global İzlenim Ölçeği

Hastalığın şiddetini, hastanın tedaviye verdiği cevabını ve tedavi uyumunu değerlendirmeyi sağlayan bir ölçektir. Bu ölçek klinisyen tarafından doldurulur. Hastalığın derecesi, 1 ile 7 arasında Likert tipi bir puanlama sistemiyle (1- normal, hasta değil, 2- sınırdaki hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta) değerlendirilecektir. Bu ölçek tüm yaş gruplarında kullanılabilen bir ölçek olup bütün ruhsal hastalıklarda klinik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir(195).

3.4.4 Calgary Depresyon Ölçeği

Şizofreni hastalarında kullanılan bu ölçek pozitif, negatif semptomlar ve ekstrapiramidal yan etkilerden etkilenmeden hastanın depresif belirtilerini değerlendirmek için geliştirilmiş yarı yapılandırılmış bir ölçektir. 0 ile 3 aralığında bir puan verilerek değerlendirilir ve toplam 9 maddeden oluşur. Dörtlü likert tipi ölçümü sağlamaktadır. Kesme puanı 11/12 olarak kabul edilmiştir(196, 197).

3.4.5 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

Hamilton ve ark tarafından 1956 yılında düzenlenen toplam 14 soru içeren bu ölçek anksiyetenin ruhsal ve somatik belirtilerini sorgulamayı amaçlamaktadır. Maddelerden her birine 0 ile 4 arası puan verilerek hesaplanmakta olup, toplam puan ise 0-56 puan aralığında değişmektedir. Beşli likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Ayrıca Türkiye’de yapılan çalışmalarda kesme puanı hesap edilmemiştir (198, 199).

3.4.6 Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği

Yeti yitimi; hiç (0), hafif (1,2,3), orta (4,5,6), belirgin (7,8,9) ve çok (10) olacak şekilde düzenlenecektir(200).

3.5 KAN ÜRÜNLERİ, DEĞİŞKENLERİN ÖLÇÜMÜ ve HESAPLANMASI

Çalışmamıza katılanlardan 12 saat açlık dönemi sonrası venöz kan numuneleri toplandı. 10 dakika süre boyunca 3000 rpm hızda kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Bu serum örnekleri çalışılacak zamana kadar -80°C 'de muhafaza edilerek saklandı. Serum örnekleri çalışma günü oda ısısında çözülerek IL-37, IL-10, IL-18, TNF- α , IL-1 β ve CRP düzeyleri çalışıldı. IL-37, IL-10, IL-18, TNF- α , IL-1 β ve CRP düzeyleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında ELİSA ile ticari kitlerle çalışıldı. Ayrıca beyaz kan hücre düzeyi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez laboratuvarında bulunan kitler kullanılarak çalışıldı.

3.6 VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Çalışmamızda veri tabanının oluşturulmasında ve uygun istatistiksel analizlerin yapılmasında Statistical Package for social Sciences for Windows 24.0 (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), mean (ortalama), standart sapma (SS), medyan (ortanca) olarak belirtilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilirken çeşitli grafiksel testlerden ve analitik testlerden Kolmogrov-Simirnov testinden faydalanıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız iki örneklem grubunun karşılaştırılmasında iki örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen bağımsız iki örneklem grubunun karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyonların değerlendirilmesinde ise Spearman's Rho testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

Çalışmamıza DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış akut epizot döneminde olan 47 hasta ve 43 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve sağlıklı grubun sosyodemografik verileri Tablo 1’de gösterilmiştir. Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, öğrenim düzeyi, doğum yeri, yaşadığı yer, çocuk sayısı ve ekonomik düzey açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Sigara kullanımı, iş durumu ve medeni hal açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,003$, $p=0,000$; $p=0,025$).



Tablo 1:Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta(n=47) ort± ss	Kontrol(n=43) ort± ss	T	P
Yaş	37,0638±10,40987	37,8140±8,62238	-,370	,712
Sigara kullanımı (paket/yıl)	12,4681±12,18847	5,8837±7,55049	3,047	,003
	Hasta (n=47)	Kontrol(n=43)	χ^2	P
Cinsiyet				
Kadın	37 (78,7%)	34 (79,1%)		
Erkek	10 (21,3%)	9 (20,9%)	,002	,968
Öğrenim Düzeyi				
Okur yazar değil	2(4,3%)	0		
Okur yazar	3(6,4%)	0		
İlköğretim	16(34,0%)	18 (41,9%)		
Lise	16(34,0%)	15 (34,9%)	4,982	,289
Üniversite	10 (21,3%)	10 (23,3%)		
Doğum Yeri				
Köy	9(19,1%)	2 (4,7%)		
İlçe	20(42,6)	27(62,8%)	5,831	,054
Şehir	18(38,3%)	14 (32,6%)		
Yaşadığı yer				
Köy	4(8,5%)	0		
İlçe	12(25,5%)	4(9,3%)	8,54	0,13
Şehir	31(66,0%)	39(90,7%)		
İş Durumu				
Çalışıyor	8 (17,0%)	38 (88,4%)		
Çalışmıyor	38 (80,9%)	1 (2,3%)	56,936	,000
İşsiz	1 (2,1%)	2 (4,7%)		
Öğrenci	0	2 (4,7%)		
Medeni Hal				
Evli	18 (38,3%)	12 (27,9%)		
Bekar	26 (55,3%)	30 (69,8%)	9,332	,025
Boşanmış	3 (6,4%)	1 (2,3%)		
Çocuk				
Var	20 (42,6%)	28 (65,1%)	4,188	0,56
Yok	27 (57,4%)	15 (34,9%)		
Sosyoekonomik durum				
Alt	30 (63,8%)	21 (48,8%)		
Orta	17 (36,2%)	19 (44,2%)	4,531	0,104
Üst	0	3 (7,0%)		

4.1 ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUBUNUN DEMOGRAFİK VE PSİKİYATRİK ÖZGEÇMİŞ BULGULARI

Çalışmaya katılan sağlıklı kontrol grubunun psikiyatrik özgeçmişi bulunmamaktadır. Hastaların psikiyatrik nedenle hastaneye yatış sayısı ortalaması $3,5 \pm 2,7$, ortalama toplam hastalık süresi ise $11,6 \pm 8,9$ yıl olarak bulundu. Hasta grubunda 7 (14,9%) kişide intihar girişim öyküsü olduğu, intihar girişimi olan grupta girişim sayısı ortalamasının $0,38 \pm 1,03$ kez olduğu görüldü. Hasta grubunda 17 (36,2%) kişide kendine zarar verme davranışı olduğu, 23 (48,9%) kişide şiddet içeren davranış olduğu gözlemlendi. 47 hastanın 14'ünün (%29,8) adli bir olaya karıştığı, 33'ünün (%70,2) adli bir olaya karışmadığı izlendi.

47 hastanın 24'ünün (%51,1) ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olduğu belirlendi. Ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan grupta; 4'ünün (%8,5) anne-babasında, 8'inin (%17,0) kardeşinde, 1'inin (%2,1) çocuğunda, 11'inin (%23,4) birinci derece dışında kalan akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü olduğu görüldü. Ailede görülen ruhsal hastalıklar tanılarına göre değerlendirildiğinde 11'inin (%23,4) psikotik bozukluk, 1'inin (%2,1) bipolar bozukluk, 7'sinin (%14,9) depresif bozukluk, 3'ünün (%6,3) anksiyete bozukluğu, 1'inin (%2,1) alkol madde kullanım bozukluğu olduğu, 1'inin (%2,1) tanısının belirli olmadığı öğrenildi.

47 şizofreni tanılı hastanın ailelerinden aldıkları destek değerlendirildiğinde 32'sinin (%68,1) yeterli aile desteği aldığı, 11'inin (%23,4) yetersiz aile desteği aldığı, 4'ünün (%8,5) aile desteği almadığı görüldü.

47 Şizofreni tanılı hastadan 1'inin (%2,1) katatoni ile giden şizofreni olduğu izlendi. Hasta grubunda 14 kişinin (%29,8) düzenli ilaç kullandığı, 27 kişinin (%57,4) düzenli ilaç kullanmadığı, 5 kişinin (%10,6) yetersiz ilaç kullandığı, 1 kişinin (%2,1) düzenli ilaç kullanıp kullanmadığının bilinmediği görüldü. 30 (%63,8) hasta ilaçlara bağlı yan etki yaşarken 17 (%36,2) hastada ilaç yan etkisi yoktu. 47 hastada ilaca bağlı yan etkiler ayrı ayrı

değerlendirildiğinde; 19 (%40,4) hastada sedasyon, 14 (%29,8) hastada EPS, 5 (%10,6) hastada hiperprolaktinemi, 11 (%23,4) hastada cinsel işlev bozukluğu, 12 (%25,5) hastada antikolinergik, 1 (%2,1) hastada kardiyak, (%2,1), 1 (%2,1) hastada hematolojik yan etkiler olduğu izlendi. Hasta grubunun 16'sının (%34,0) düzenli kontrole geldiği, 31'inin (%66,0) düzenli kontrole gelmediği tespit edildi

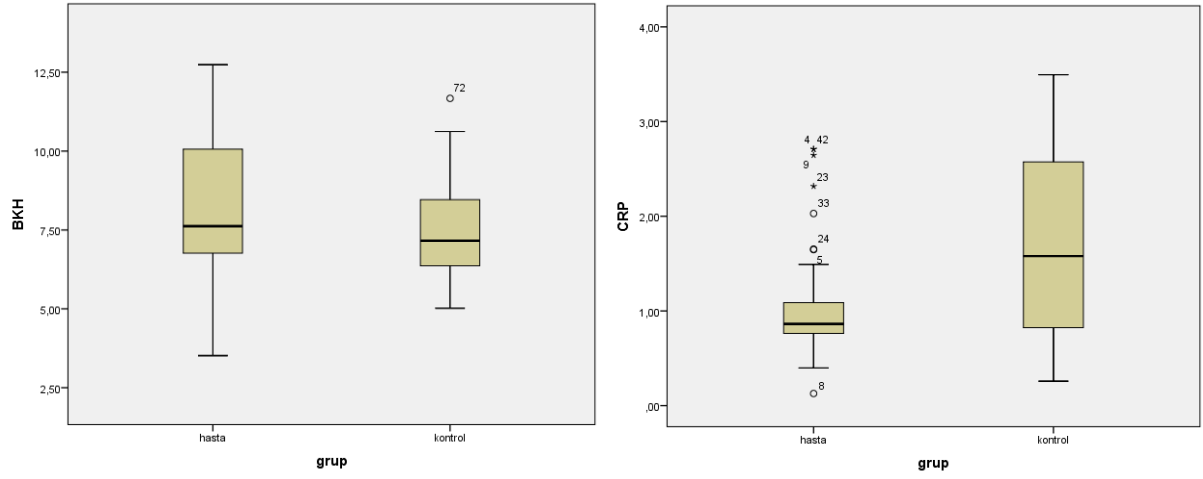
47 hastanın tedavileri incelendiğinde 5 hastanın (%10,6) tipik antipsikotik kullandığı, 39 hastanın (%83) atipik antipsikotik kullandığı, 3 (%6,4) hastanın tipik ve atipik antipsikotik kombine kullandığı görüldü. Yine bu hastaların 3'ünün (%6,4) tipik depo antipsikotik, 11'inin (%23,4) atipik depo antipsikotik, 2'sinin (%4,3) tipik ve atipik kombine depo antipsikotik kullandığı öğrenildi. Antipsikotik tedavinin yanında 10 hastada (%21,3) antidepresan ve duygudurum düzenleyici gibi ek tedavileri kullandığı, 37 hastada (%78,7) ek tedavi olmadığı izlendi. Hasta grubunda BKH, IL-37, IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α , CRP düzeylerinin hastaların ilaç kullanımı değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğine bazı gruplarda hasta sayıları az olduğu için ileri analiz ile bakılamadı.

4.2 ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUBUNUN ÖLÇEK SKORU ORTALAMARI

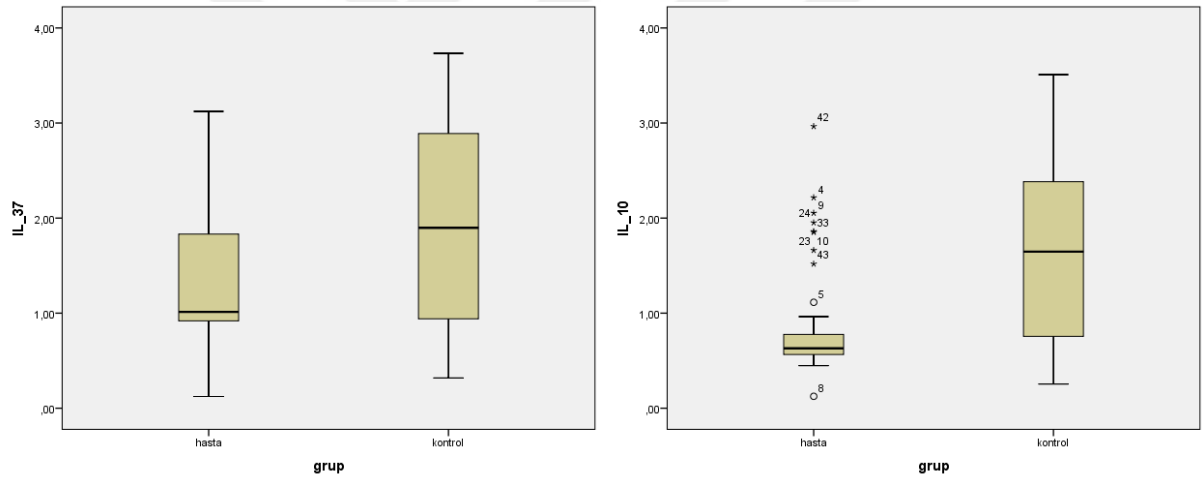
Hasta grubuna uygulanan PANSS toplam ortalama puanı $131,08 \pm 101,3$, PANSS pozitif sendrom alt ölçeği ortalama puanı $31,74 \pm 5,34$, PANSS negatif sendrom alt ölçeği ortalama puanı $29,90 \pm 5,59$, PANSS genel psikoloji alt ölçeği ortalama puanı $69,66 \pm 7,46$ idi. Klinik Global İzleme Ölçeği ortalama puanı $5,19 \pm 0,85$ idi. Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş yaşamı alt ölçeği ortalama puanı $7,66 \pm 1,28$, Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği sosyal yaşam alt ölçeği ortalama puanı $7,60 \pm 1,40$, Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği aile yaşamı alt ölçeği ortalama puanı $7,72 \pm 1,08$ idi. Calgary Depresyon Ölçeği ortalama puanı $7,13 \pm 3,80$, Hamilton Anksiyete Ölçeği ortalama puanı $7,72 \pm 5,28$ idi.

4.3 HASTA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUPLARININ BKH, IL-37, IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α , CRP DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

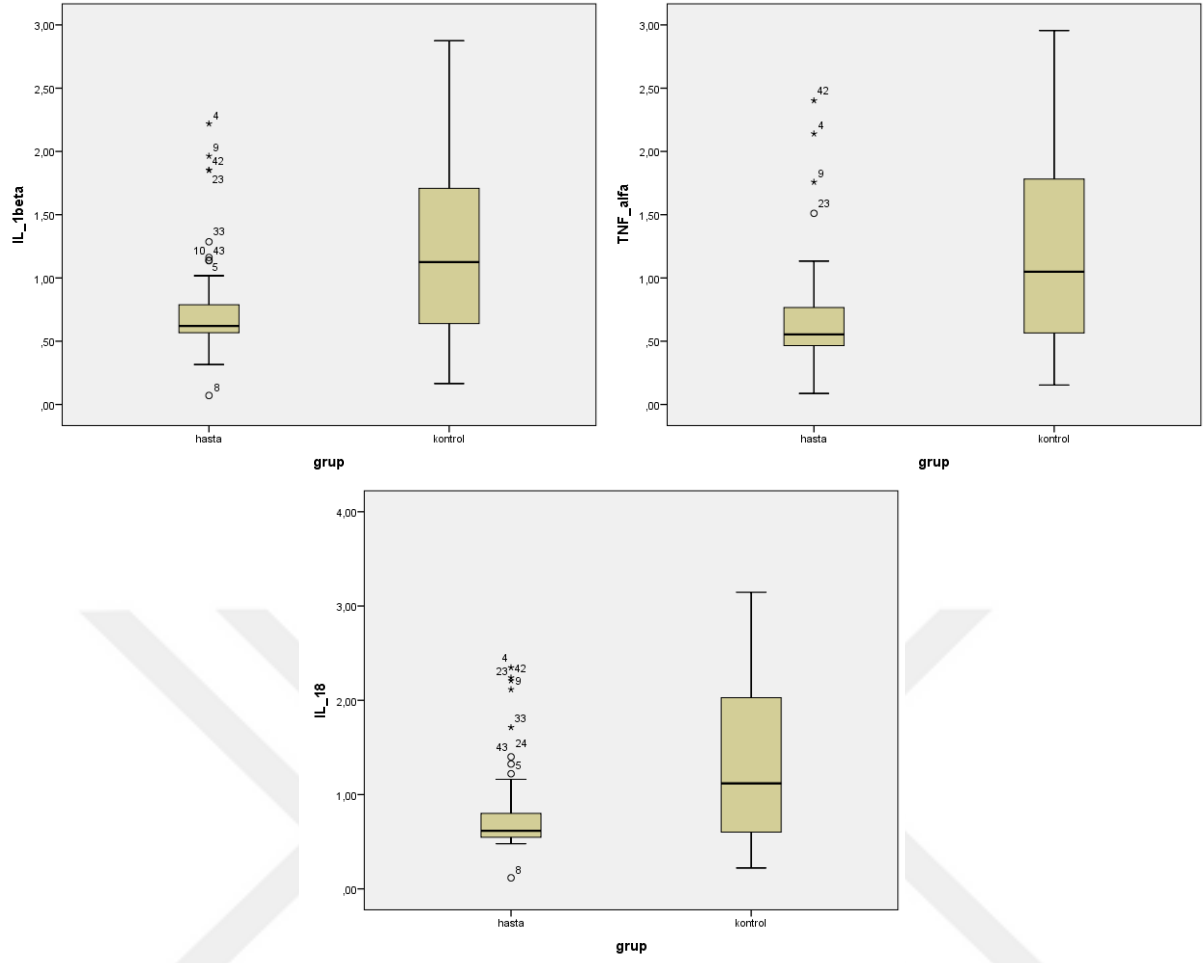
Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol gruplarının BKH, IL-37, IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α , CRP sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 2’de verilmiştir. Yapılan normal dağılım testlerinde ölçülen biyokimyasal parametreler normal dağılıma uymadığından (Kolmogorov-Smirnow testi sonuçları $p < 0.05$ olduğundan) ikili karşılaştırmalar için non-parametrik Man-Whitney U testi yapıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında BKH düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,056$). Hasta grubunun serum IL-37, IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α , CRP ortalamalarının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi ($z = -2,254$, $p = 0,024$; $z = 2,662$, $p = 0,008$; $z = -4,758$, $p < 0,001$; $z = -3,247$, $p = 0,001$; $z = -3,514$, $p < 0,001$, $z = -3,122$, $p = 0,002$).



Şekil 3: Hasta ve kontrol grubunun BKH ve CRP kutu grafiği



Şekil 4: Hasta ve kontrol grubunun IL-37 ve IL-10 kutu grafiği



Şekil 5: Hasta ve kontrol grubunun IL-1 beta, TNF- α ve IL-18 grafiği

Hasta grubunda kan parametrelerinin birbirleri ile olan etkisine ilişkin yapılan korelasyon analizinde BKH ile IL-37, IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α ve CRP arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$). IL-37, IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α ve CRP parametreleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.05$). Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin birbirleri olan korelasyon analizi Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının BKH, IL-37, IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α , CRP sonuçlarının karşılaştırılması

	N	ort $\pm$ ss	Median (Min-max)	z	P
BKH (ng/ml)					
Hasta	47	8,36 $\pm$ 2,20	7,62(3,52-12,74)	-1,910	0,056
Kontrol	43	7,45 $\pm$ 1,52	7,16 (5,02-11,67)		
IL-37(ng/ml)					
Hasta	47	1,34 $\pm$ 0,65	1,01(0,12-3,12)	-2,254	0,024
Kontrol	43	1,95 $\pm$ 1,3	1,90(0,32-3,73)		
IL-18(ng/L)					
Hasta	47	0,83 $\pm$ 0,51	0,62(0,12-2,35)	-2,662	0,008
Kontrol	43	1,37 $\pm$ 0,86	1,11(0,22-3,15)		
IL-10(ng/L)					
Hasta	47	0,86 $\pm$ 0,57	0,63(0,13-2,97)	-4,758	0,000
Kontrol	43	1,72 $\pm$ 1,05	1,65(0,25-3,51)		
IL-1 beta					
Hasta	47	0,78 $\pm$ 0,43	0,62(0,07-2,22)	-3,247	0,001
Kontrol	43	1,26 $\pm$ 0,67	1,12(0,17-2,88)		
TNF-α (ng/L)					
Hasta	47	0,70 $\pm$ 0,45	0,55(0,09-2,40)	-3,514	0,000
Kontrol	43	1,25 $\pm$ 0,80	1,04(0,15-2,96)		
CRP					
Hasta	47	1,06 $\pm$ 0,57	0,13(0,13-2,71)	-3,122	0,002
Kontrol	43	1,77 $\pm$ 0,99	1,57(0,26-3,49)		

BKH: Beyaz Kan Hücresi, **IL-37:** interlökin-37, **IL-18:** interlökin-18, **IL-10:** interlökin-10, **IL-1 beta:** interlökin-1beta, **TNF- α :** Tümör Nekrozis Faktör-alfa, **CRP:** C-reaktive protein; ort: ortalama, ss: Standart sapma, p: Mann Whitney U test Anlamlılık düzeyi

Hasta grubunun biyokimyasal parametreleri ile hastalara uygulanan PANSS toplam, PANSS pozitif sendrom, PANSS negatif sendrom, PANSS genel psikoloji, Klinik global izlem, Sheehan- iş yaşamı, Sheehan- sosyal yaşam, Calgary Depresyon ve Hamilton anksiyete ölçekleri arasından sadece BKH ile CGI ve IL-37 ile HAM-A arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.05$). Hasta grubunda yapılan biyokimyasal parametreler ile ölçek skorları arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi sonuçları

	BKH	IL 37	IL 18	IL 10	IL-1 beta	TNF- α
IL 37						
r_o	-,050					
P	,370					
IL 18						
r_o	-,052	,765**				
P	,363	,000				
IL 10						
r_o	-,038	,815**	,856**			
P	,401	,000	,000			
IL-1 beta						
r_o	-,032	,734**	,826**	,735**		
P	,416	,000	,000	,000		
TNF-α						
r_o	-,030	,793**	,833**	,761**	,816**	
P	,420	,000	,000	,000	,000	
CRP						
r_o	,041	,755**	,824**	,839**	,808**	,887**
P	,392	,000	,000	,000	,000	,000

BKH: Beyaz Kan Hücresi, **IL-37:** interlökin-37, **IL-18:** interlökin-18, **IL-10:** interlökin-10, **IL-1 beta:** interlökin-1beta, **TNF- α :** Tümör Nekrozis Faktör-alfa, **CRP:** C-reaktive protein; p: Spearman Korelasyon anlamlılık değeri, r_o : Spearman Korelasyon Sayısı, *: istatistiksel anlamlılık ifade edenler

Tablo 4: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile ölçek skorlarının korelasyon analizi

	BKH	IL 37	IL 18	IL 10	IL-1 beta	TNF- α	CRP
PANSS toplam							
r _o	-,033	-,097	-,037	-,029	-,125	-,047	-,148
P	,414	,258	,402	,423	,201	,377	,161
PANSS pozitif sendrom							
r _o	-,132	,069	,041	,006	-,023	,106	-,066
P	,189	,323	,392	,483	,438	,240	,330
PANSS negatif sendrom							
r _o	,104	,030	-,151	-,063	-,099	-,092	-,091
P	,243	,421	,156	,338	,255	,270	,271
PANSS genel psikoloji							
r _o	-,041	-,222	,059	,033	-,107	-,084	-,099
P	,392	,067	,347	,412	,237	,287	,255
CGI							
r _o	-,314*	,116	,094	,122	,120	,118	-,002
P	,016	,220	,265	,208	,211	,215	,494
Sheehan- iş yaşamı							
r _o	-,222	,199	,040	,132	,093	,085	,005
P	,067	,090	,394	,189	,268	,285	,487
Sheehan- sosyal yaşam							
r _o	-,125	-,073	-,051	-,001	-,040	,000	-,070
P	,200	,312	,368	,496	,395	,500	,320
Sheehan- aile yaşamı							
r _o	,028	-,019	-,066	,047	,005	,024	,044
P	,425	,448	,330	,378	,488	,437	,383
CDÖ							
r _o	,239	,144	,042	,115	,075	-,006	-,035
P	,053	,167	,390	,222	,307	,485	,408
HAM-A							
r _o	-,234	,264*	,107	,104	,141	,139	,111
P	,057	,037	,237	,242	,172	,175	,229

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, **CDÖ:** Calgary Depresyon Ölçeği, **HAM-A:** Hamilton Anksiyete Ölçeği, **CGI:** Klinik Global İzleme Ölçeği, **BKH:** Beyaz Kan Hücresi, **IL-37:** interlökin-37, **IL-18:** interlökin-18, **IL-10:** interlökin-10, **IL-1 beta:** interlökin-1beta, **TNF- α :** Tümör Nekrozis Faktör-alfa, **CRP:** C-reaktive protein; p: Spearman Korelasyon anlamlılık değeri, r_o: Spearman Korelasyon Sayısı, *: istatistiksel anlamlılık ifade edenler

Yeterli aile desteği alan hastalarda alamayanlara göre TNF- α (p=0, 045) düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek olduğu diğer inflamatuvar mediatörlerle anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, intihar öyküsü, yatış sayısı ve sigara kullanımı ile biyokimyasal parametreler arasında; hastalık süresi ve sigara kullanımı ile BKH arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (p<0.05). Biyokimyasal parametreler ile sosyodemografik veriler arasındaki korelasyon analizi sonuçları tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile sosyodemografik verilerin korelasyon analizi

	yaş	cinsiyet	hastalık süresi	intihar öyküsü	yatış sayısı	sigara kullanımı paket/yıl
BKH						
r _o	,235	-,126	,368**	-,172	,032	,247*
P	,056	,198	,006	,124	,416	,047
IL 37						
r _o	-,134	-,034	,088	-,106	,057	,043
P	,184	,409	,278	,240	,352	,386
IL 18						
r _o	-,152	,054	-,076	,044	,044	-,017
P	,153	,360	,305	,384	,385	,454
IL 10						
r _o	-,039	-,025	,046	-,082	-,077	,008
P	,397	,434	,378	,293	,304	,480
IL-1 beta						
r _o	-,147	-,008	-,125	-,022	,053	,036
P	,162	,480	,202	,442	,361	,404
TNF-α						
r _o	-,123	-,107	-,040	-,062	,049	,085
P	,205	,236	,395	,340	,372	,284
CRP						
r _o	-,044	-,092	,003	-,163	,018	,087
P	,384	,269	,492	,137	,453	,280

BKH: Beyaz Kan Hücresi, **IL-37:** interlökin-37, **IL-18:** interlökin-18, **IL-10:** interlökin-10, **IL-1 beta:** interlökin-1beta, **TNF- α:** Tümör Nekrozis Faktör-alfa, **CRP:** C-reaktive protein; p: Spearman Korelasyon anlamlılık değeri, r_o: Spearman Korelasyon Sayısı, *: istatistiksel anlamlılık ifade edenler

Hasta grubunda tedavi yan etkilerine göre inflamatuvar mediatörlerin etkisine bakıldığında antikolinerjik yan etkileri olan hastalarda IL-18 (p=0,032), IL-10 (p=0,029), IL-1 beta (p=0,018), TNF-α (p=0,040) ve CRP (p=0,008) düzeylerinin antikolinerjik yan etki olmayanlara göre düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu, BKH (p=0,200) ve IL-37 (p=0,071) düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Yine cinsel işlev bozukluğu olan hastalarda IL-37 (p=0,032), IL-1 beta (p=0,011), TNF-α (p=0,024) ve CRP (p=0,014) düzeylerinin cinsel işlev bozukluğu olmayanlara göre düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu, BKH (p=0,018) düzeylerinin düşük olduğu ve IL-10 (p=0,072), ve IL-37 (p=0,071) düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

EPS yan etkisi tarifleyen hastalarda sadece IL-18 ($p=0,056$) düzeylerinin EPS yan etkisi olmayanlara göre anlamlı kabul edilecek düzeyde daha düşük olduğu diğerk mediatörlerle anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

5 TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel amacı DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı almış hastaların akut epizot döneminde bazı inflamatuvar mediatörlerin düzeylerinin değişimini incelemektir. Yaptığımız çalışmada değerlendirilen biyokimyasal parametrelerden IL-37 dışındaki markerlar daha önce de şizofreni hastalarında çalışılmıştır, ancak bildiğimiz kadarı ile bu biyokimyasal markerların beraber çalışıldığı ve aralarındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızın ilk ve en önemli bulgusu akut epizod ile gelen şizofreni hastalarında **serum IL-1 beta, TNF- α , IL-18, IL-37, IL-10, CRP'nin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olmasıdır.**

Çalışmamızın 2. önemli bulgusu **IL-1 beta, TNF- α , IL-18, IL-37, IL-10 ve CRP parametreleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olmasıdır.**

Şizofreni etiyojisinde nöroinflamasyonun etkisi uzun yıllardır incelenmektedir (86, 143). Nöroinflamasyon; mikrogliyal aktivasyon, periferik lökositlerde aktivasyon, serum sitokinleri ve beyin omurilik sıvısı sitokinleri ve oksidatif stres dengesinde değişimler ile meydana gelmektedir (75, 201).

Doğal immün yanıtın temel elemanı olan IL-1'in sitokin elemanlarına bakıldığında zaman IL-1 α , IL-1 β , IL-18 ve anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-37 gibi sitokinler bulunmaktadır (202, 203). IL-1 β plazmada bulunan asıl formdur. IL-1 α inflamasyonun ilk evrelerinde rol alırken, IL-1 β caspase-1 aracılığıyla düzenlenen bir sitokin olup kronik inflammatuar süreçte ortaya çıkar (204). Yapılan bir meta analiz çalışmasında antipsikotik ilaç tedavisiyle şizofreni tanılı hastaların serumlarında IL-2 seviyelerinin arttığı, IL-1 β ve IFN- γ seviyelerinin ise azaldığı gösterilmiş dolayısıyla şizofrenide antipsikotik tedavinin anti-inflamatuar bir süreç başlattığı kanısına varılmıştır (205). Romeo ve ark.'nın yayınladıkları meta analiz çalışmasında ise antipsikotik tedavinin, IL-1 β , IFN- γ , IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokin seviyelerinde azalma ve sTNF-R2 veya sIL2 gibi anti-inflamatuar sitokin seviyelerinde artış ile anti-inflamatuar bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (161). Çalışmamızda halihazırda antipsikotik tedavi kullanan şizofreni hastalarında literatür ile uyumlu olarak IL-1 β düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu görüldü.

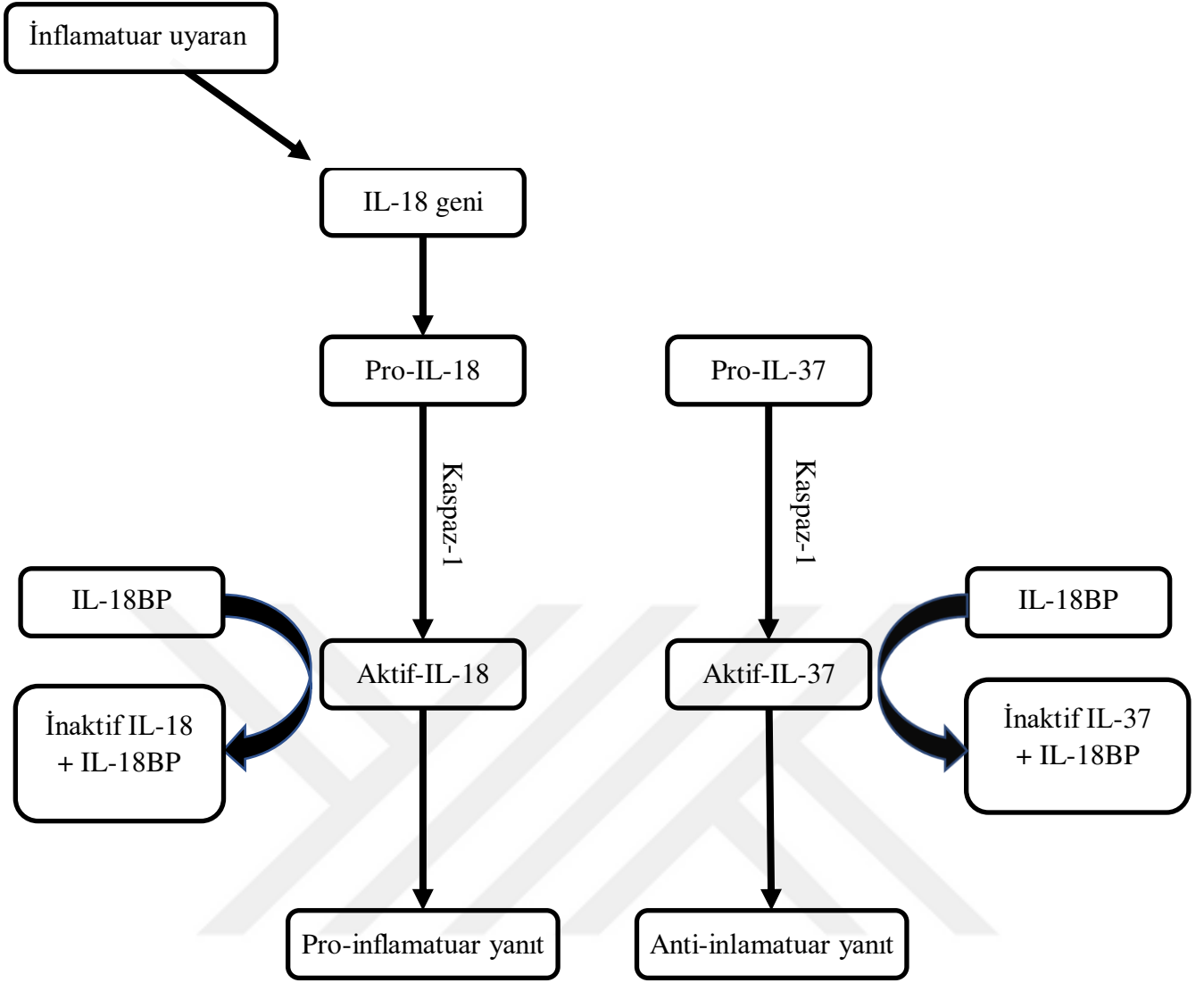
TNF- α , inflammatuar yanıtta ve bağışıklık sisteminde önemli bir rolü olan ve 26 kDa ağırlığında, transmembran protein yapıda olan çeşitli güçlü bir pro-inflamatuar sitokindir (206, 207). İmmün sistemin fizyopatolojisinde TNF- α 'nın aktivite seviyesi önemlidir. Bu ilişkinin bozulması farklı patolojilerin oluşmasına neden olabilir (208). TNF, alfa ve beta şeklinde iki farklı şekli mevcuttur. Biri aktif makrofajlardan salınan TNF- α (orijinal şekliyle kasektin de söylenir) diğeri TNF- β (Lenfotoksin) aktif T hücrelerinden salınır (209). Makrofajlar başta olmak üzere astrositler, mikrogliya, lenfositler, eozinofiller ve endotel hücreler tarafından eksprese edilen tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)'nın pro-inflamatuar, proliferatif, apoptozis gibi birçok önemli fizyolojik görevi bulunmaktadır (210). İnflamatuar yanıtta pro-inflamatuar sitokin reaksiyonun ilk sıralarında TNF- α salınımı bulunur (211, 212). Bir meta-analiz çalışması antipsikotik tedaviden sonra TNF- α düzeylerinin düştüğünü göstermiştir (161), başka bir meta-analiz çalışması ise tedavi öncesi ve sonrası TNF- α düzeylerinde önemli bir değişiklik

olmadığını bildirmiştir (213). Başka bir çalışma kronik şizofreni hastalarında TNF- α düzeylerin normal kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermiştir (164). Antipsikotik ilaçların nöroimmün sistem üzerindeki etkisi belirsizdir ve nöroinflamasyonun şizofreninin karakteristik bir belirteci olup olmadığı veya antipsikotik tedavilerle dalgalanıp dalgalanmadığı konusunda fikir birliği yoktur (214). Bizim çalışmamızda da TNF- α düzeyi akut epizod döneminde olan ve antipsikotik tedavi alan şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre düşük izlenmiştir ve bu etkinin antipsikotik ilaç kullanımından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Önceden IFN- γ indükleyici serum faktörü olarak isimlendirilen IL-18, IL-1 ailesinin bir üyesidir. 24 KDa molekül ağırlığı olan pro-IL-18(IL-18 öncüsü) inaktif öncü olarak sentezlenir, Caspaz 1'in proteolitik aktivitesi ile 18 KDa'lık aktif haline dönüştürülür (215, 216) (Şekil-3). IL-18'in beyinde biyolojik olarak aktif haline gelmesi ancak inflamatuvar süreçler altında gerçekleşir (217).

Makrofaj ve dentritik hücrelerden salınan bir sitokin olan IL-18 beyin gelişimini ve işlevini etkilemekle birlikte IFN- γ salınımını etkileyerek pro-inflamatuvar süreçte rol alır ve Th1 lenfositlerinin farklılaşmasını tetikler (218). IL-18 IL-18R β reseptörü aracılığı ile pro-inflamatuvar yanıtta ve IL-37'yi IL-18Ra reseptör aracılığıyla bağlayarak anti-inflamatuvar süreçte yer almaktadır (218) (Şekil-4).

Yapılan birçok çalışma IL-18'in nöroinflamasyon ve nörodejeneratif süreçlerde etkili bir yeri olduğunu düşündürmektedir (219, 220). Ayrıca IL-18'in stres duyarlılığı artırıp depresif belirtilere neden olabileceği, şizofrenide genel psikopatoloji, iştah ve uyku bozuklukları ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (221-223).



Şekil 6: IL-18 bağlayıcı protein ile IL-18 ve IL-37 regülasyonu (218, 224)

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda IL-18 ile şizofreni hastaları arasında bir bağlantı olduğu bulunmuştur. Özellikle kronik şizofreni hastalarında interlökin-18 seviyesinin belirgin olarak artmış olduğu gösterilmiştir (225, 226). Luo ve ark. akut alevlenme döneminde olan kronik şizofreni tanılı 68 hasta ile 80 sağlıklı kontrolde serum TNF- α , IL-18 ve IL-6 düzeylerini karşılaştırmışlardır. IL-6, TNF- α , IL-18 düzeylerinin akut alevlenme anında hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, tedavi sonrası IL-6 düzeylerinin gerilediğini, TNF- α , IL-18 serum konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan derecede azalma olduğunu bildirmişlerdir (227). Xiu ve ark ise 78 ilk atak psikoz, 79 kronik şizofreni ve 78 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada; kronik şizofrenide IL-18 düzeylerinin ilk atak psikoz grubundan ve

kontrol grubundan yüksek olduğu; ilk atak psikoz grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında IL-18 düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı ve kronik şizofrenide IL-18 artışının tedaviyle etkilenmediğini belirtmişlerdir (221).

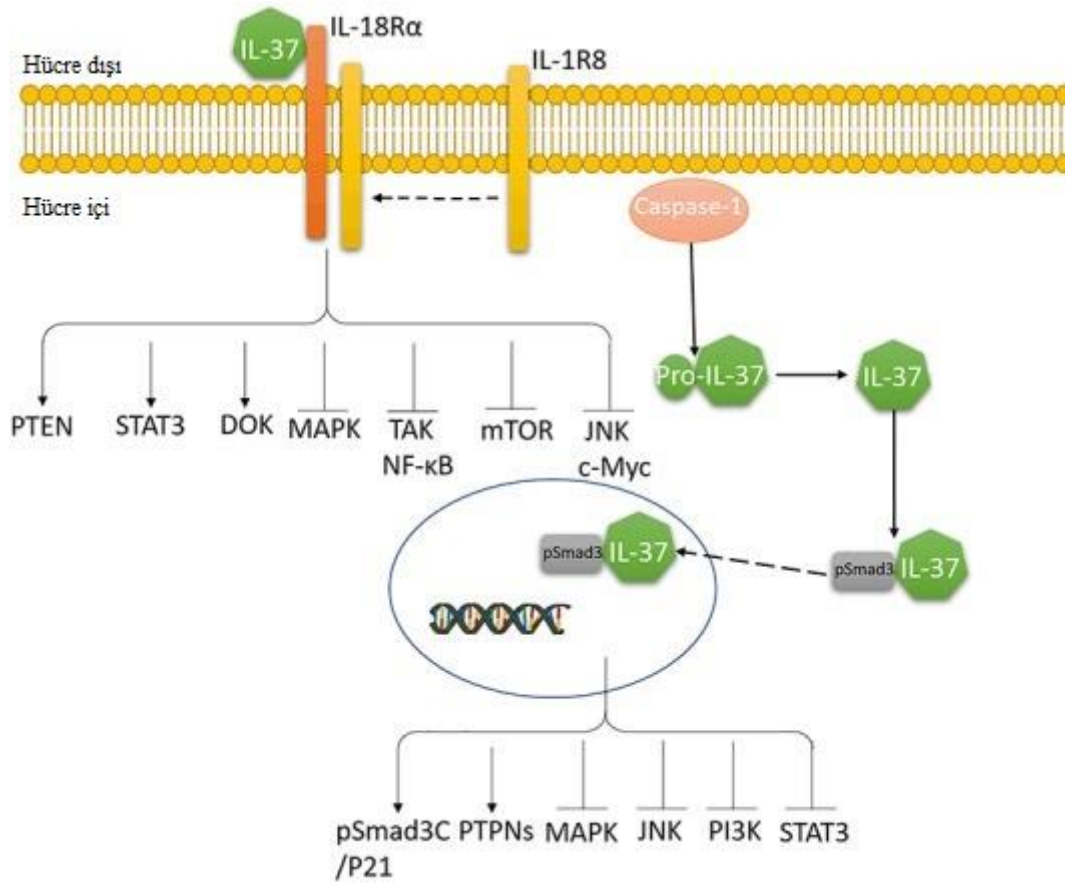
Çalışmamızda ise farklı olarak serum IL-18 düzeyi akut epizod ile gelen hastalarda kontrol grubuna göre düşük izlenmiştir. IL-18 salınımı farklı yollardan düzenlenir ve bunlardan birisi ilerleyen inflamasyonda IFN- γ üzerinden negatif geri beslemedir. IFN- γ bir süre sonra IL-18'in çözünür reseptörü olan IL-18 bağlayıcı protein (IL-18BP)'nin üretilmesini sağlar ve IL-18BP serbest IL-18'leri bağlayarak inflamatuvar yanıtı baskılar (218, 228) (Şekil-3). Bazı hastalıklarda ve şizofreni ile yapılan bir çalışma da IL-18BP'nin seviyesinin artmasının serbest IL-18 düzeylerini azaltabileceğini bildirmiştir (229-231). Bizim çalışmamızda da IL-18BP düzeyi bakılmamış olsa da akut epizotta nöroinflamasyona karşı mekanizma olarak IL-18BP'nin artmış olabileceği ve pro-inflamatuvar etkisi de olan IL-18 düzeyini azaltmış olabileceğini düşündürdü. Ayrıca çalışmamızda IL-18 düzeyinin hastalığın negatif ve pozitif belirtileri ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Wu ve ark. da şizofreni hastalarında IL-18 düzeyinin hastalığın semptomları ile ilişki olmadığını daha çok bozulmuş yürütücü işlevler ve hafıza ile ilişkili olduğunu bildirmişleridir (232). Çalışmamızda yürütücü işlevler değerlendirilmemiştir ileri çalışmalar bunu dikkate alarak planlanabilir.

IL-1 ailesinin üyesi olan IL-37 son yıllarda tanımlanmış bir sitokindir. 5 farklı izoformu vardır ve bunlardan asıl baskın olan IL-37b'dir (233). Hücre dışı IL-37, reseptörü IL-18Ra'ya bağlanır ve IL-37/IL-18Ra/IL-1R8 kompleksini oluşturmak için IL-1R8 koreseptörünü alır (234). Oluşan bu kompleks IL-18'in baskılanmasını artırır. Ayrıca IL-37, IL-18 gen transkripsiyonuna etki ederek translokasyonu baskılar(235, 236). IL-37'nin Caspaz 1 aracılığıyla aktif formuna dönüşerek, hücre nükleusunda pro-inflamatuar sitokinlerin genetik kopyalanma sürecinde düzenleyici olarak görev aldığı düşünülmektedir (237). Hücre içi IL-37, p-Smad3'e bağlanabilir ve aşağı akış sinyalini düzenlemek için çekirdeğe yer değiştirebilir (234). Smad3, özellikle TGF- β 'nin immün supresif özellikleri ile ilişkili, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) sinyal transdüksiyonunun bir aşağı akış kinazıdır (238). IL-37 Smad3 ile etkileşime girerek transkripsiyon faktörleri (NF-kB, p38, ERK1/2, JNK) veya hücre migrasyon ve adhezyon faktörlerini (FAK, Pyk2) düzenleyerek anti-inflamatuar mekanizmada rol alır (239) (Şekil-5).

IL-37 keratinosit, kemik iliği, tonsiller, lenf nodları, özofagus, kolon, karaciğer, akciğer, plasenta gibi birçok dokuda, B lenfosit ve NK hücreler gibi değişik birçok hücrede bulunduğu gösterilmiştir (240). Psikiyatrik hastalıklar dışında Behçet hastalığı, romatoid artrit ve psöriazis gibi birçok hastalığın etyopatolojisinde inflammatuar süreçte IL-37 seviyelerinde bozukluk olduğu saptanmıştır (241). Anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-37 ye baktığımızda otizm, obstrüktif uyku apnesi, depresyon ve iskemik beyin hasarında arttığı ileri sürülmüştür (12, 242-244).

Şizofreni hastalarında daha önce çalışılmayan bir sitokin olan IL 37'nin çalışmamızda şizofreni hastalarının akut alevlenme döneminde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. IL-37, IL-18 binding protein (IL-18BP) ye bağlanır ve IL-18BP' nin salınımının artması IL-37 düzeyini düşürmektedir (218). IL-37 ayrıca anti-inflamatuar özelliği

ile IL-1 β , IL-1P IL-1a, IL-1RA, IL-18, IFN- γ ve TNF- α 'yı baskılama kapasitesine sahiptir (245). Çalışmamızda IL-18 seviyesinin hasta grubunda daha düşük olmasına sekonder karşı mekanizma olarak serum IL-37'nin yüksek olması gerektiği izlenimi oluşabilir. Fakat antipsikotik tedavisi nedeni ile IL-1 β , TNF- α ve IL-18 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin yeterince yükselmemiş olması yeterince aktif bir inflammatuar sürecin başlamamış olabileceğini yada baskılanmış olabileceğini ve anti-inflamatuar yanıt için IL-37'de de sekonder artışı oluşturmamış olabileceğini düşündürdü (246).



Şekil 7: IL-37 sinyal yolları (234)

IL-10 protein yapıda olan 18 kD'lik bir sitokindir. (247). T helper 1 lenfositler, aktive B hücreler, monositler ve bazı non lenfosittik hücrelerden tarafından üretilir (248). İnflamatuvar yanıtta sitokin yapımını durdurarak etki gösteren IL-10 , aynı zamanda “sitokin sentez inhibitör faktörü” ve “ CSIF” isimlerle de adlandırılmıştır (249). Anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10 etkisini IFN- γ ve IL-2'nin ve makrofajlar tarafından pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını önleyerek gösterir (250) Anti-inflamatuvar ve immünoregülatör özelliklere sahip olan IL-10, otoimmün hastalıkların hepsinde pro-inflamatuvar cevabın baskılanmasında ve bağışıklık tepkisinin aşırı olmasını engelleyen en önemli sitokindir (251, 252).

Az sayıda küçük örneklemlerli çalışma kronik şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre azalmış serum IL-10 düzeyi bildirmiştir (8, 253). Bazı çalışmalar antipsikotik tedavinin şizofreni hastalarında IL-10 düzeylerini etkilemediğini belirtirken bir meta analiz çalışması antipsikotik tedavinin IL-10 düzeyinin azalttığını bildirmiştir (161, 205, 214). Hastalarımızın şizofreni ile takipli olması ve halihazırda antipsikotik kullanıyor olması serum IL-10 düzeylerinin literatür ile uyumlu olarak düşük olmasını açıklayabilir.

CRP, Tillet ve Francis tarafından ilk olarak 1930 yılında hasta kişilerin serumunda Streptococcus pneumoniae antijeni ile presipitasyon oluşturan bir protein keşfedilmiş ve bu protein "karbonhidrat reaktif protein" (CRP) olarak isimlendirilmiştir (254). Pentraksin ailesinin bir üyesi olan CRP, hepatositler tarafından sentezlenen ve inflamatuvar hastalıklarda plazmada yüksek düzey gösteren bir akut faz proteinidir (255). Stres durumlarında makrofaj ve nötrofil gibi inflamatuvar hücrelerden bazı sitokinler sentezlenir. Genellikle IL-6, IL-1 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle serumda CRP düzeyi artar (256). CRP hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar etkisi olan bir protein olup en önemli rolü anti-inflamatuvar etkisidir (257, 258). İnflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda, obezite, travma, kanser ve

ameliyattan sonraki süreçte CRP düzeyleri artmaktadır (259). Serumda artmış CRP düzeyi, vücutta meydana gelen inflamasyonun bir belirteci olup bir hastalığa spesifik değildir (260).

Şizofreni ve bipolar hastalığı olanların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, şizofreni tanılı hastaların serum CRP düzeylerinin anlamlı derecede fazla olduğu bildirilmiştir (261). Antipsikotik ilaçların serum CRP seviyesini etkilediğini bildiren bazı çalışmalar olduğu gibi (262); birinci kuşak antipsikotik ilaç tedavisi kullanan hastalarda CRP düzeylerinin yüksek olduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur (263). CRP düzeyinin yükselmesi bilişsel bozulmayı, metabolik sendromu, kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak mortaliteyi artırdığı yine çalışmalarda gösterilmiştir (264, 265).

Akut epizod ile gelen şizofreni hastalarımız ile kontrol grubunun CRP düzeyleri normal aralıkta bulunmasına rağmen hasta grubunda anlamlı şekilde kontrol grubundan daha düşük izlenmiştir ve CRP düzeylerinin PANNS puanları ile bir ilişkisi olmadığı görülmüştür. Dickerson ve ark. da 413 şizofreni hastası ile yaptıkları çalışmada CRP düzeylerinin PANNS puanları ile korelasyonu olmadığı fakat CRP düzeyinin yüksek olmasının bilişsel fonksiyonları daha fazla bozduğunu belirtmişlerdir (266). Yapılan çalışmalar CRP düzeyinin düşük seyretmesinin yeterli anti-inflamatuvar yanıt oluşturmayarak şizofreni hastalığı için yatkınlık yarattığı ve risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (267, 268).

Çalışmamızda CRP düzeyini etkileyebileceği için kontrol grubu ile yaş, cinsiyet, sosyoekonomik düzey gibi faktörlere dikkat edilerek seçilmiştir ve zaten tedavi altında olan hastalarda akut nüks gelişmesinin nedenlerinden biri CRP düzeylerinin düşük seyretmesinden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızın önemli 3. önemli bulgusu **BKH düzeyine bakılınca iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemesidir**. Ölçülmesi kolay olan inflamasyonun nonspesifik belirteçlerinden olan BKH'ye bakıldığında; Semiz ve ark.'nın 156 şizofreni tanılı hasta ve 89 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada iki grup arasında BKH düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (269). Çalışmamızda da BKH düzeyi hasta ve kontrol grubunda benzer şekilde farklılık göstermemiştir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise akut nüks eden şizofreni hastalarında yükselen BKH'nin antipsikotik tedavi sonrası anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (8). Olanzapin ve klozapin gibi atipik antipsikotiklerin nötrofil düzeylerine etkisini inceleyen bir çalışmada doz bağımsız olarak sadece klozapin ile tedavi edilen grupta nötrofillerde bir azalma olduğunu bildirmiştir (270).

Çalışmamızda atipik antipsikotik kullanan hastaların kaçının klozapin kullandığı bilinmemektedir o yüzden literatüre göre beklenen BKH artışının çalışmamızda olmamasının nedeninin klozapine bağlı olup olmadığı belirlenememiştir. Ayrıca çalışmamızda hasta grubunda sigara kullanımı ile BKH düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu ve tüketilen sigara miktarı ile bakılan inflamatuvar mediatörler arasında anlamlı korelasyon olmadığı görülmüştür. Şizofreni hastalarında bilişsel eksiklikler ve/veya şizofrenide kullanılan antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkileri telafi edebilmek adına sigara kullanımı çok sık görülmektedir (271, 272). Sigara kullanımının BKH'yi yükseltebileceği ve şizofreni hastalarında sitokin salınımının sigara kullanımından bağımsız şekilde aktive olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (273, 274).

Çalışmamızın bir başka önemli ve daha önce hiç araştırılmamış bulgusu **EPS yan etkisi olanlarda IL-18 düzeyinin yan etkisi olmayanlara göre daha düşük düzeyde bulunması, cinsel işlev bozukluğu yan etkileri olan hastalarda olmayanlara göre IL-37, IL-1 beta, TNF- α ve CRP seviyesinin anlamlı şekilde yüksek bulunması, antikolinergik yan etkileri olan hastalarda olmayanlara göre IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α ve CRP seviyesinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmasıdır.**

Yan etkiler ve sitokin ilişkisi değerlendirildiğinde daha önce literatürde bildirilmeyen şekilde EPS yan etkisi olanlarda IL-18 düzeyinin yan etkisi olmayanlara göre daha düşük düzeyde olduğu izlenmiştir. EPS; nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik nöronların vücuttaki motor hareketleri düzenleyen kolinerjik internöronlar üzerinde engelleyici bir etkisinin azalması ile oluşmaktadır (275). Sugama ve ark. IL-18 eksikliği olan farelerle yaptıkları çalışmada; IL-18 eksikliği olan farelerde normal farelere göre nigrostriatuma mikrogial aktivasyonun bozulduğunu ve dopaminerjik nöronların kaybına neden olduğunu göstermişlerdir. Dopaminin şizofreni etiyoloji dışındaki etkisine bakıldığında inflamatuvar sistemin düzenlemesi, dopaminerjik reseptörlere bağımlı eksitotoksiste veya dopaminden bağımsız olabilecek mitokondriyal disfonksiyona bağlı oksidatif stres, NO azalması, BDNF azalması gibi mekanizmalarla hücre ölümünü indükleyebileceği ve nörodejenerasyona yol açabileceği literatürde belirtilmiştir (276, 277). Yapılan çalışmalar antipsikotiklerin dopamin metabolizması yolu ile oksidatif stresi indükleyerek nöronal hücre hasarına bağlı ekstrapiramidal semptomlar ve geç diskinezi semptomların oluştuğunu göstermişlerdir (278, 279). IL-18'in proinflamatuvar etkisi göz önüne alındığında; hasta grubumuzda IL-18'in düşük olduğu hastalarda antipsikotiklerin nigrostriatal yolakta meydana getirdiği oksidatif strese daha duyarlı olmalarına bağlı EPS semptomlarının daha fazla görüldüğü düşünülmüştür.

Cinsel işlev bozukluğu yan etkileri olan hastalarda olmayanlara göre IL-37, IL-1 beta, TNF- α ve CRP seviyesinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştü. Antipsikotik kullanan hastalarda cinsel işlev bozukluğu sıklıkla görülmektedir. Bu yan etkinin histamin, dopamin, kolinerjik ve alfa adrenerjik reseptörleri antipsikotik ilaçların etkilemesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (280, 281). Ayrıca CRP, TNF- α , IL-6, IL-18 gibi inflamatuvar biyobelirteç seviyelerinin artmasının da cinsel işlev bozukluğuna neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir fakat IL-37 ve cinsel işlev bozukluğu yan etkisi ile ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır (282, 283). Hasta grubunda toplamda belirtilen mediatörler düşük çıksa da cinsel disfonksiyon olan grupta olmayanlara göre yüksek izlenmiştir. Cinsel işlev bozukluğunu dengelemekte IL-37 gibi anti-inflamatuvar sitokin etkisi var mıdır yoksa akut epizod ile gelen hastalara müdahale amaçlı tedavilerine ek olarak semptomaya yönelik ek antipsikotik ve farklı ilaç türlerinin uygulanmasının mı bu farka neden olduğu belirlenememiştir. Bu açıdan daha önce ilaç kullanmamış ilk epizod psikotik bozukluk, kronik şizofreni ve nüks ile gelen şizofreni hastalarının birlikte değerlendirileceği çalışmalar ilaçların yan etkileri ve sitokin değişimlerini incelemek için daha yol gösterici olabilir.

Antikolinerjik yan etkileri olan hastalarda olmayanlara göre IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α ve CRP seviyesinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Fakat toplam hasta grubunda kontrol grubuna göre bu mediatörlerin düşük çıkmasına rağmen antikolinerjik yan etki profili açısından bazı hastalarda daha fazla antikolinerjik yan etki görülmüş olması ve bu hastalarda IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α ve CRP mediatörlerin yüksek çıkmış olması bizi sitokinlerin antikolinerjik yan etkilere karşı etkisini incelemeye yöneltti. TNF- α ve IL-1 ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin mikrogliadan salınmasının etkili olduğu nöroinflamasyon kolinerjik anti-inflamatuvar etki ile inhibe edilmeye çalışılır. Çalışmalar, asetilkolinin transkripsiyon sonrası TNF sentezini baskıladığını ve anti-inflamatuvar sitokin IL-10'un salınımını engellemeden IL-1 β , IL-6 ve IL-8 salınımını inhibe ettiğini göstermektedir (284).

Antikolinerjik bir ajan olan skopolamin kaynaklı deliryum benzeri fare modeli ile yapılan bir çalışma skopolamin ile tedavi edilen farelerde pro-inflamatuar sitokinlerden olan TNF- α , IL-1 β ve IL-18 düzeylerinin önemli ölçüde arttığını ve deliryum tablosunun şiddetlendiğini göstermiştir (285). Antikolinerjik ilaç kullanımı var olan kolinerjik anti-inflamatuar mekanizmayı baskılar ve proinflamatuar sitokinleri yükselterek nöroinflamasyonu kontrolden çıkarabilir ve bilişsel bozulmayı hızlandırabilir (286). Çalışmamız kesitsel çalışma olduğu için bu sitokinlerin zaten yüksek olduğu kişilerde mi antikolinerjik yan etki daha fazla görülmekte yoksa antikolinerjik ilaçlara mı bağlı sitokinler yükselmekte sorusunu net olarak cevaplayamadığı için antikolinerjik yan etkiler ve sitokin ilişkisi ileri çalışmalarda daha detaylı değerlendirilmelidir.

Ayrıca henüz literatürde bildirilmeyen fakat çalışmamızda şizofreni hastalarında **anksiyete düzeyi ile IL-37 arasında pozitif korelasyon olduğu görülməsi** de çalışmamızın bir diğer önemli bulgusudur. Şizofreni hastalarında yaklaşık %38 oranında anksiyete bozukluğu görülmektedir (246). Bazı çalışmalar anksiyete ve TNF- α , IL-6 ve CRP gibi inflamatuvar sitokinler arasında pozitif korelasyon bildirmiştir (287, 288). Anti-inflamatuar sitokin olan IL-37'nin bu mekanizmada koruyucu rolü ileride araştırılabilir.

Bir diğerk önemli bulgularımızdan biri yeterli aile desteği alan hastalarda alamayanlara göre beklenenin aksine proinflatuar sitokin olan TNF- α düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek olmasıydı. Stresör faktörlerin kortizol düzeylerini etkileyerek bazı hastalıkların etiyolojisinde rol aldığı ve sosyal desteğin bu açıdan koruyucu olduğu belirtilmiştir. Fakat yapılan çalışmalarda sosyal destek ile sitokin düzeyleri arasında tutarsızlıklar mevcuttur (289).Copertaro ve ark. yeterli sosyal desteğin TNF- α düzeylerini azalttığını belirtirken, Nakata ve ark. sosyal destek ile TNF gibi sitokinlerin arasında bir ilişki olmadığını belirtmiştir (290, 291). Şizofreni hastalarında sosyal işlevsellik gerilemekle beraber bazı çalışmalar sosyal işlevsellikte bozulmanın sosyal destek ile azaldığını göstermiştir (292). TNF- α düzeylerinin aile desteği alan ve almayan grup arasında ki farklılığın aile desteği değerlendirilirken standardize yapılandırmış bir ölçeğin kullanılmamış olması ve şizofreni hastalarında belirtilere sekonder oluşabilecek aile işlevine ilişkin algılarında ki tutarsızlıkların sonuçlar üzerine karıştırıcı etkisi olmuş olabilir (293, 294).

6 SONUÇ

Çalışmamızın ana bulgusu akut epizod ile gelen şizofreni hastalarında serum IL-37, IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α , CRP' nin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olmasıdır. Diğerk önemli bulgu ise IL-37, IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α ve CRP parametreleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki olmasıdır. BKH düzeyine bakılınca iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemesidir.

Çalışmamızın bir diğerk önemli ve daha önce araştırılmamış bulgusu yan etkiler ve sitokinler arasındaki ilişkidir. Daha önce literatürde bildirilmeyen şekilde EPS yan etkisi olanlarda IL-18 düzeyinin yan etkisi olmayanlara göre daha düşük düzeyde bulundu. IL-18 'in hem pro-inflatuar hem de anti-inflatuar etkisi göz önüne alındığında antipsikotik kullanımına bağlı gelişebilecek istemsiz hareketlerin oluşumunda etkisi ileri inceleme konusu olabilir. Cinsel işlev bozukluğu yan etkileri olan hastalarda olmayanlara göre IL-37, IL-1 beta,

TNF- α ve CRP seviyesinin anlamlı şekilde yüksek olduğu görölmüştür. Ayrıca çalışmamızda antikolinerjik yan etkileri olan hastalarda olmayanlara göre IL-18, IL-10, IL-1 beta, TNF- α ve CRP seviyesinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Sitokinlerin yan etkilerle olan ilişkisi daha önce çalışılmamış olup çalışmamızda bazı sitokinlerin spesifik yan etkilerle ilişkili olduğu saptandığından bu konu ileride yeni araştırma konusu olarak araştırılabilir.

Ayrıca henüz literatürde bildirilmeyen fakat çalışmamızda şizofreni hastalarında anksiyete düzeyi ile IL-37 arasında pozitif korelasyon olduğu görölmüştür. Anti-inflamatuvar sitokin olan IL-37'nin bu mekanizmada koruyucu rolü ileride araştırılabilir.

Yaptığımız çalışmadaki bilgiler değerlendirilirken kısıtlılıklar da göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması ve çalışmaya katılan hastaların akut atak anında değerlendirilmiş olup tedavi sonrası sitokin düzeylerinin değişimine bakılmamış olması, çalışmaya alınan hastaların tedavilerinin tek tip ilaç yerine kombine ilaç kullanan hastaların birlikte ele alınmış olması, hastaların akut ataklarının farklı zaman dilimlerinde çalışmaya dahil edilmiş olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilebilir. Çalışmamızdaki sonuçları değiştirebilecek birçok faktör olabilir ve bu çalışmadaki verilerin, ileride yapılacak olan çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

7 KAYNAKLAR

1. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195-203.
2. Altamura AC, Pozzoli S, Fiorentini A, Dell'osso B. Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;42:63-70.
3. Meyer U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2011;25(8):1507-18.
4. Brown AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol.* 2012;72(10):1272-6.
5. Laskaris LE, Di Biase MA, Everall I, Chana G, Christopoulos A, Skafidas E, et al. Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. *Br J Pharmacol.* 2016;173(4):666-80.
6. Inta D, Lang UE, Borgwardt S, Meyer-Lindenberg A, Gass P. Microglia Activation and Schizophrenia: Lessons From the Effects of Minocycline on Postnatal Neurogenesis, Neuronal Survival and Synaptic Pruning. *Schizophr Bull.* 2017;43(3):493-6.
7. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol Ther.* 2011;132(1):96-110.
8. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011;70(7):663-71.
9. Song XQ, Lv LX, Li WQ, Hao YH, Zhao JP. The interaction of nuclear factor-kappa B and cytokines is associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2009;65(6):481-8.
10. Martínez-Gras I, García-Sánchez F, Guaza C, Rodríguez-Jiménez R, Andrés-Esteban E, Palomo T, et al. Altered immune function in unaffected first-degree biological relatives of schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2012;200(2-3):1022-5.
11. Bozan T. Sistemik sklerozis hastalarında interleukin-37 serum düzeyi ve klinik bulgularla ilişkisi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı. 2017.
12. Tsilioni I, Patel AB, Pantazopoulos H, Berretta S, Conti P, Leeman SE, et al. IL-37 is increased in brains of children with autism spectrum disorder and inhibits human microglia stimulated by neurotensin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(43):21659-65.
13. Erkmen T, Şahin C, Arıcıoğlu F. Şizofreni'de inflamatuvar mekanizmaların yeri. *Clinical and Experimental Health Sciences.* 2015;5(2):134-9.
14. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar 1.Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007.
15. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Sti; 2015. 189-249 p.
16. Koroglu E, Gulec C. Psikiyatri temel kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007. 184-205 p.
17. Isik E. Guncel Sizofreni. Ankara: Format Matbaacilik; 2006.
18. Kaplan H, Sadock B. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry (11th ed.). Wolters Kluwer; 2015. 300-7 p.
19. Kaplan H, Sadock B. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry: Wolters Kluwer; 2005.
20. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(3):271-87.
21. Ceylan M, Türkcan A. Araştırma ve Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. İstanbul: Yerküre; 2005.
22. Eaton W, Day R, Kramer M. The use of epidemiology for risk factor research in schizophrenia: an overview and methodologic critique. *Handbook of schizophrenia.* 1988;3:169-204.
23. Eaton W, Harrison G. Ethnic disadvantage and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2000;102(s407):38-43.

24. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):12-24.
25. Koroglu E. Mental bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı DSM-IV. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1994.
26. Bhati MT. Defining psychosis: the evolution of DSM-5 schizophrenia spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(11):409.
27. Whiteford H, Degenhardt L, Rehm J, Baxter A, Ferrari A, Erskine H, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2013;382:1575-86.
28. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
29. Çetinkaya Büyükbodur A, Sakarya H, Kiliçli A. Şizofreni Tanısı Olan Annelerin Bebekleri ile İlişkisi- Relationship of Mothers with a Diagnosis of Schizophrenia with their Babies. *Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar - Current Approaches in Psychiatry*. 2022;14:427-36.
30. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2(5):e141.
31. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. Türkiye’de psikoz epidemiyolojisi: Yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme. *Türk Psikiyatri Derg*. 2011;22(1):40-52.
32. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;401:3-38.
33. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*. 2012;2012:916198.
34. Karakuş G, Kocal Y, Damla S. Şizofreni: Etiyoloji, klinik özellikler ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2017;26(2):251-67.
35. Adams W, Kendell RE, Hare EH, Munk-Jørgensen P. Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia. An analysis of Scottish, English, and Danish data. *Br J Psychiatry*. 1993;163:522-34.
36. Matheson SL, Shepherd AM, Laurens KR, Carr VJ. A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;133(1-3):133-42.
37. Freedman R, Leonard S, Olincy A, Kaufmann CA, Malaspina D, Cloninger CR, et al. Evidence for the multigenic inheritance of schizophrenia. *Am J Med Genet*. 2001;105(8):794-800.
38. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophr Res*. 2005;79(1):45-57.
39. McCreadie RG. Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study. *Br J Psychiatry*. 2002;181:321-5.
40. Stahl SM. Temel psikofarmakoloji: Baskı. FSH Matbaacılık; 2003. 24-9 p.
41. Karamustafalıoğlu KO, Kahraman N. ŞİZOFRENİ SPEKTRUMU KİŞİLİK BOZUKLUKLAR. 2012.
42. Riley B, Kendler K. Schizophrenia: genetics. Kaplan and Sadock’s comprehensive textbook of psychiatry. 2005:1354-70.
43. Tienari P, Wynne LC, Läksy K, Moring J, Nieminen P, Sorri A, et al. Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(9):1587-94.
44. Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19(2):158-64.
45. Gümüş Ç. Şizofrenili Bireylerin Toplumsal Hayata Kazandırılmasına Ve Toplumsal Bilinç Oluşturulmasına İlişkin Sosyal Afiş Tasarımları. *SOCIAL MENTALITY AND RESEARCHER THINKERS JOURNAL*. 2019:282-90.
46. Umut G, Altun Z, Danicsmant B, Kucukparlak I, Karamustafalıoğlu N. Relationship between treatment adherence, insight and violence among schizophrenia inpatients in a training hospital sample. *Düşünen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2012;25:212-20.

47. Jurewicz I, Owen RJ, O'Donovan MC, Owen MJ. Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11(6):395-8.
48. Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A, Sobów TM, Rabe-Jabłonska J. Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. *J Psychiatr Res.* 2001;35(4):249-57.
49. Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 1998;21(1):1-25.
50. Dalman C, Thomas HV, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study. *Br J Psychiatry.* 2001;179:403-8.
51. Solgun C. Şizofreni hastalarında yetiyitimi içgörü ve öz bakım gücünün değerlendirilmesi: Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi; 2019.
52. Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka M, C., Erol A, Kaymak S, U. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar 2.Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2018. 303-8 p.
53. Noll R. The encyclopedia of schizophrenia and other psychotic disorders: Infobase Publishing; 2009.
54. Yang AC, Tsai SJ. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8).
55. Stahl SM. Stahl'ın temel psikofarmakolojisi: T Alkın (Çev. Ed.), İstanbul: Tıp Kitabevi; 2015. 79-129 p.
56. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry.* 1991;148(11):1474-86.
57. Yavaşçı EÖ, Akkaya C. Şizofrenide serotoninin rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2012;4(2):237-59.
58. Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka M, C., Erol A, Kaymak S, U. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2018.
59. Isık E. Alkol - Madde Bağımlılığı: Nörobiyolojisi, Kliniği, Tedavi ve Psikofarmakolojisi. İstanbul: Sigma Publishing; 2016.
60. Abi-Dargham A. Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol.* 2007;78:133-64.
61. Stahl SM. Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications: Cambridge university press; 2000.
62. Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem.* 2006;98(3):641-53.
63. Weiler IJ, Greenough WT. Metabotropic glutamate receptors trigger postsynaptic protein synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(15):7168-71.
64. Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev.* 2009;61(2):105-23.
65. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol.* 2006;26(4-6):365-84.
66. Yavaşçı EÖ. Depresif belirtileri olan şizofreni hastalarında serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör, interlökin-2 ve epidermal büyüme faktörü düzeyleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi.* 2012.
67. Coyle JT. The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? *Biochem Pharmacol.* 2004;68(8):1507-14.
68. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, et al. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48(6):563-8.
69. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet.* 2004;363(9426):2063-72.
70. Hrdina PD. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. *Journal of Psychiatry and Neuroscience.* 1996;21(5):352-3.
71. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook Of Psychiatry. 10. Baskı ed: Güneş Tıp Kitap Evi; 2022. 1405-599 p.

72. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1174-9.
73. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins temel patoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. 29-74 p.
74. Deniz G. T, B, NK hücrelerin değerlendirilmesinde pratik yaklaşımlar. *J Int Med Sci.* 2007;3(43):18-25.
75. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci.* 2015;9:372.
76. Noronha IL, Niemir Z, Stein H, Waldherr R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(6):775-86.
77. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014;155(1-3):101-8.
78. Aloisi F, Borsellino G, Caré A, Testa U, Gallo P, Russo G, et al. Cytokine regulation of astrocyte function: in-vitro studies using cells from the human brain. *Int J Dev Neurosci.* 1995;13(3-4):265-74.
79. Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;68(1):21-36.
80. AKDOĞAN M, YÖNTEM M. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2018;3(1):36-45.
81. Muller N, J Schwarz M. The role of immune system in schizophrenia. *Current immunology reviews.* 2010;6(3):213-20.
82. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883-99.
83. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27-37.
84. Tuğlu C, SH K. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2003;13:142-50.
85. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci.* 2013;53:52-62.
86. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. *Front Psychiatry.* 2019;10:892.
87. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Immune Dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications. *Brain Sci.* 2017;7(11).
88. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:119-45.
89. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;48:277-86.
90. Nakagawa Y, Chiba K. Role of microglial m1/m2 polarization in relapse and remission of psychiatric disorders and diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2014;7(12):1028-48.
91. Tang Y, Le W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol.* 2016;53(2):1181-94.
92. Zhang QS, Heng Y, Yuan YH, Chen NH. Pathological α -synuclein exacerbates the progression of Parkinson's disease through microglial activation. *Toxicol Lett.* 2017;265:30-7.
93. Daniela R-A, Tania R-B, Marta L, Carlos S, Jose MO, Roberto CA-B. Schizophrenia: A review of potential biomarkers. *Journal of Psychiatric Research.* 2017;93:37-49.
94. Song C, Merali Z, Anisman H. Variations of nucleus accumbens dopamine and serotonin following systemic interleukin-1, interleukin-2 or interleukin-6 treatment. *Neuroscience.* 1999;88(3):823-36.
95. Zalcman S, Savina I, Wise RA. Interleukin-6 increases sensitivity to the locomotor-stimulating effects of amphetamine in rats. *Brain Res.* 1999;847(2):276-83.
96. Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, Dyck D, Anisman H, et al. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1,-2 and-6. *Brain research.* 1994;643(1-2):40-9.
97. Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, et al. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *Br J Psychiatry.* 2006;189:173-9.

98. Carlsson M, Carlsson A. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull.* 1990;16(3):425-32.
99. Barry S, Clarke G, Scully P, Dinan TG. Kynurenine pathway in psychosis: evidence of increased tryptophan degradation. *J Psychopharmacol.* 2009;23(3):287-94.
100. Nilsson LK, Linderholm KR, Engberg G, Paulson L, Blennow K, Lindström LH, et al. Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005;80(2-3):315-22.
101. Ravikumar A, Deepadevi KV, Arun P, Manojkumar V, Kurup PA. Tryptophan and tyrosine catabolic pattern in neuropsychiatric disorders. *Neurol India.* 2000;48(3):231-8.
102. Sathyaikumar KV, Stachowski EK, Wonodi I, Roberts RC, Rassoulpour A, McMahon RP, et al. Impaired kynurenine pathway metabolism in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011;37(6):1147-56.
103. Kim YK, Na KS. Neuroprotection in Schizophrenia and Its Therapeutic Implications. *Psychiatry Investig.* 2017;14(4):383-91.
104. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303(1):1-10.
105. Stone TW. Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids. *Pharmacol Rev.* 1993;45(3):309-79.
106. Doksat M, Savrun M, editors. Duygudurum bozukluklar ının patofizyolojisiyle ilgili son gelişmeler-1. Yeni Symposium; 2002.
107. Erhardt S, Blennow K, Nordin C, Skogh E, Lindström LH, Engberg G. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2001;313(1-2):96-8.
108. Linderholm KR, Skogh E, Olsson SK, Dahl ML, Holtze M, Engberg G, et al. Increased levels of kynurenine and kynurenic acid in the CSF of patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38(3):426-32.
109. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(3):258-70.
110. Sarkar C, Basu B, Chakroborty D, Dasgupta PS, Basu S. The immunoregulatory role of dopamine: an update. *Brain Behav Immun.* 2010;24(4):525-8.
111. Pinoli M, Marino F, Cosentino M. Dopaminergic regulation of innate immunity: a review. *Journal of Neuroimmune Pharmacology.* 2017;12(4):602-23.
112. Le W-d, Rowe D, Xie W, Ortiz I, He Y, Appel SH. Microglial activation and dopaminergic cell injury: an in vitro model relevant to Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience.* 2001;21(21):8447-55.
113. Torres-Rosas R, Yehia G, Peña G, Mishra P, del Rocio Thompson-Bonilla M, Moreno-Eutimio MA, et al. Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture. *Nature medicine.* 2014;20(3):291-5.
114. Arce-Sillas A, Sevilla-Reyes E, Álvarez-Luquín DD, Guevara-Salinas A, Boll M-C, Pérez-Correa CA, et al. Expression of dopamine receptors in immune regulatory cells. *Neuroimmunomodulation.* 2019;26(3):159-66.
115. Felger JC, Cole SW, Pace TW, Hu F, Woolwine BJ, Doherty GH, et al. Molecular signatures of peripheral blood mononuclear cells during chronic interferon- α treatment: relationship with depression and fatigue. *Psychol Med.* 2012;42(8):1591-603.
116. Kitagami T, Yamada K, Miura H, Hashimoto R, Nabeshima T, Ohta T. Mechanism of systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats: role of nitric oxide as a signal crossing the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2003;978(1-2):104-14.
117. Li W, Knowlton D, Woodward WR, Habecker BA. Regulation of noradrenergic function by inflammatory cytokines and depolarization. *Journal of Neurochemistry.* 2003;86(3):774-83.
118. Kazumori H, Ishihara S, Rumi MA, Ortega-Cava CF, Kadowaki Y, Kinoshita Y. Transforming growth factor- α directly augments histidine decarboxylase and vesicular monoamine transporter

2 production in rat enterochromaffin-like cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(3):G508-14.

119. Matt S, Gaskill P. Where is dopamine and how do immune cells see it?: dopamine-mediated immune cell function in health and disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2020;15(1):114-64.
120. Besser MJ, Ganor Y, Levite M. Dopamine by itself activates either D2, D3 or D1/D5 dopaminergic receptors in normal human T-cells and triggers the selective secretion of either IL-10, TNFalpha or both. *J Neuroimmunol*. 2005;169(1-2):161-71.
121. Levite M, Chowers Y, Ganor Y, Besser M, HersHKovits R, Cahalon L. Dopamine interacts directly with its D3 and D2 receptors on normal human T cells, and activates beta1 integrin function. *Eur J Immunol*. 2001;31(12):3504-12.
122. Ilani T, Ben-Shachar D, Strous RD, Mazor M, Sheinkman A, Kotler M, et al. A peripheral marker for schizophrenia: Increased levels of D3 dopamine receptor mRNA in blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):625-8.
123. Tournier BB, Tsartsalis S, Ceyzériat K, Medina Z, Fraser BH, Grégoire M-C, et al. Fluorescence-activated cell sorting to reveal the cell origin of radioligand binding. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2020;40(6):1242-55.
124. Maes M, Ringel K, Kubera M, Berk M, Rybakowski J. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *J Affect Disord*. 2012;136(3):386-92.
125. Mellor AL, Munn DH. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation? *Immunology today*. 1999;20(10):469-73.
126. Heyes MP, Saito K, Markey SP. Human macrophages convert L-tryptophan into the neurotoxin quinolinic acid. *Biochemical Journal*. 1992;283(3):633-5.
127. Wonodi I, Schwarcz R. Cortical kynurenine pathway metabolism: a novel target for cognitive enhancement in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010;36(2):211-8.
128. Chiapponi C, Piras F, Piras F, Caltagirone C, Spalletta G. GABA system in schizophrenia and mood disorders: a mini review on third-generation imaging studies. *Frontiers in psychiatry*. 2016;7:61.
129. Wassef A, Baker J, Kochan LD. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(6):601-40.
130. Crowley T, Cryan JF, Downer EJ, O'Leary OF. Inhibiting neuroinflammation: The role and therapeutic potential of GABA in neuro-immune interactions. *Brain, behavior, and immunity*. 2016;54:260-77.
131. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Huang H, Oishi K, Mori S, et al. Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: implications for genesis of neurodevelopmental disorders. *Schizophr Res*. 2008;99(1-3):56-70.
132. Giovanoli S, Weber L, Meyer U. Single and combined effects of prenatal immune activation and peripubertal stress on parvalbumin and reelin expression in the hippocampal formation. *Brain Behav Immun*. 2014;40:48-54.
133. Meyer U, Nyffeler M, Yee BK, Knuesel I, Feldon J. Adult brain and behavioral pathological markers of prenatal immune challenge during early/middle and late fetal development in mice. *Brain Behav Immun*. 2008;22(4):469-86.
134. Song D-K, Suh H-W, Huh S-O, Jung J-S, Ihn B-M, Choi I-G, et al. Central GABAA and GABAB receptor modulation of basal and stress-induced plasma interleukin-6 levels in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998;287(1):144-9.
135. Liu J, Huang D, Xu J, Tong J, Wang Z, Huang L, et al. Tiagabine protects dopaminergic neurons against neurotoxins by inhibiting microglial activation. *Scientific Reports*. 2015;5(1):1-13.
136. Lee M, Schwab C, McGeer PL. Astrocytes are GABAergic cells that modulate microglial activity. *Glia*. 2011;59(1):152-65.

137. Fontainhas AM, Wang M, Liang KJ, Chen S, Mettu P, Damani M, et al. Microglial morphology and dynamic behavior is regulated by ionotropic glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *PLoS One*. 2011;6(1):e15973.
138. Charles KJ, Deuchars J, Davies CH, Pangalos MN. GABA B receptor subunit expression in glia. *Mol Cell Neurosci*. 2003;24(1):214-23.
139. Kuhn SA, van Landeghem FK, Zacharias R, Färber K, Rappert A, Pavlovic S, et al. Microglia express GABAB receptors to modulate interleukin release. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2004;25(2):312-22.
140. Da Silva T, Hafizi S, Rusjan PM, Houle S, Wilson AA, Price I, et al. GABA levels and TSPO expression in people at clinical high risk for psychosis and healthy volunteers: a PET-MRS study. *J Psychiatry Neurosci*. 2019;44(2):111-9.
141. Heath RG, editor *Schizophrenia: evidence of a pathologic immune mechanism*. Proceedings of the Annual Meeting of the American Psychopathological Association; 1969.
142. DeLisi L. Is immune dysfunction associated with schizophrenia? A review of the data. *Psychopharmacology Bulletin*. 1984;20(3):509-13.
143. Khandaker GM, Dantzer R. Is there a role for immune-to-brain communication in schizophrenia? *Psychopharmacology*. 2016;233(9):1559-73.
144. Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 2004;161(5):889-95.
145. Libikowa H, Stancek D, Wiedermann V, Hasto J, Breier S. Psychopharmacology and electroconvulsive therapy in relation to viral antibodies and interferon. *Experimental and clinical study*. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 1977;25(5):641-9.
146. Smith RS. A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. *Med Hypotheses*. 1992;39(3):248-57.
147. Feigenbaum KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:72-93.
148. Mongan D, Ramesar M, Föcking M, Cannon M, Cotter D. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: a review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Intervention in Psychiatry*. 2020;14(4):385-97.
149. Müller N, Schwarz MJ. Immune System and Schizophrenia. *Curr Immunol Rev*. 2010;6(3):213-20.
150. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):200-2.
151. Fineberg AM, Eisman LM. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2013;73(10):951-66.
152. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ, et al. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(7):1129-34.
153. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry*. 2008;63(8):801-8.
154. Frydecka D, Misiak B, Pawlak-Adamska E, Karabon L, Tomkiewicz A, Sedlaczek P, et al. Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(6):449-59.
155. Dahan S, Bragazzi NL, Yogev A, Bar-Gad M, Barak V, Amital H, et al. The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018;268:467-72.
156. Szymona K, Zdzisińska B, Karakuła-Juchnowicz H, Kocki T, Kandefer-Szerszeń M, Flis M, et al. Correlations of Kynurenic Acid, 3-Hydroxykynurenine, sIL-2R, IFN- α , and IL-4 with Clinical Symptoms During Acute Relapse of Schizophrenia. *Neurotox Res*. 2017;32(1):17-26.
157. Lesh T, Careaga M, Rose D, McAllister A, Van de Water J, Carter C, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: Relationships to brain structure and symptoms. *Journal of Neuroinflammation*. 2018;15.

158. Borovcanin MM, Janicijevic SM, Jovanovic IP, Gajovic N, Arsenijevic NN, Lukic ML. IL-33/ST2 Pathway and Galectin-3 as a New Analytes in Pathogenesis and Cardiometabolic Risk Evaluation in Psychosis. *Front Psychiatry*. 2018;9:271.
159. Ding M, Song X, Zhao J, Gao J, Li X, Yang G, et al. Activation of Th17 cells in drug naïve, first episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;51:78-82.
160. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res*. 2002;57(2-3):247-58.
161. Romeo B, Brunet-Lecomte M, Martelli C, Benyamina A. Kinetics of Cytokine Levels during Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(9):828-36.
162. Hope S, Hoseth E, Dieset I, Mørch RH, Aas M, Aukrust P, et al. Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. *Schizophr Res*. 2015;165(2-3):188-94.
163. Hope S, Ueland T, Steen NE, Dieset I, Lorentzen S, Berg AO, et al. Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2013;145(1-3):36-42.
164. Lv MH, Tan YL, Yan SX, Tian L, Chen DC, Tan SP, et al. Decreased serum TNF-alpha levels in chronic schizophrenia patients on long-term antipsychotics: correlation with psychopathology and cognition. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(1):165-72.
165. Xiu MH, Yang GG, Tan YL, Chen DC, Tan SP, Wang ZR, et al. Decreased interleukin-10 serum levels in first-episode drug-naïve schizophrenia: relationship to psychopathology. *Schizophr Res*. 2014;156(1):9-14.
166. de Witte L, Tomasik J, Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Kahn RS, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2014;154(1-3):23-9.
167. Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka M, C., Erol A, Kaymak S, U. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar 2.Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2018. 13-28 p.
168. Linscott RJ, Allardyce J, van Os J. Seeking verisimilitude in a class: a systematic review of evidence that the criterial clinical symptoms of schizophrenia are taxonic. *Schizophr Bull*. 2010;36(4):811-29.
169. Yavuz R. Şizofreni. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi. 2008;62(1):49-58.
170. Carpenter WT, Jr., Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry*. 1988;145(5):578-83.
171. Roy MA, Flaum MA, Gupta S, Jaramillo L, Andreasen NC. Epidemiological and clinical correlates of familial and sporadic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;89(5):324-8.
172. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):172-8.
173. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Edition Fifth ed: Am Psychiatric Assoc; 2013. 591-643 p.
174. Sadock BJ, Ahmad S, Sadock VA. Kaplan & Sadock’s Klinik Psikiyatri El Kitabı. 6. Baskı ed: Güneş Tıp Kitap Evi; 2020. 135-51 p.
175. Castle D, Buckley P. Schizophrenia. 2nd Edition ed: Oxford Psychiatry Library; 2011. 27-32 p.
176. Remschmidt H, Theisen F. Early-Onset Schizophrenia1. *Neuropsychobiology*. 2012;66(1):63-9.
177. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):656-63.
178. Esen-Danacı A, Böke Ö, Saka M, C., Erol A, Kaymak S, U. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar Temel Kitap. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2018. 389-410 p.
179. Songar A. Psikiyatri, Modern Psikobiyoloji ve Ruh Hastalıkları. İstanbul: Serhat Dağıtım Yayınevi; 2000.

180. Caton CL, Hasin DS, Shrout PE, Drake RE, Dominguez B, First MB, et al. Stability of early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychosis. *Br J Psychiatry*. 2007;190:105-11.
181. Yüksel N. Ruhsal Hastalıklar. Ankara: Hatiboğlu Yayıncılık; 2020. 369-432 p.
182. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*. 2014;383(9929):1677-87.
183. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-- pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2010;125(1):169-79.
184. Tandon R, Jibson MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 1:9-26.
185. Demirel A, Demirel Ö, M. U. Atipik Antipsikotiklere Bağlı Metabolik Sendrom. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2015;7:81-97.
186. Miyamoto S, Jarskog LF, Fleischhacker WW. New therapeutic approaches for treatment-resistant schizophrenia: a look to the future. *J Psychiatr Res*. 2014;58:1-6.
187. Gazdag G, Sebestyén G, Zsargó E, Tolna J, Ungvari GS. Survey of referrals to electroconvulsive therapy in Hungary. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 3):900-4.
188. Huhn M, Tardy M, Spinelli LM, Kissling W, Förstl H, Pitschel-Walz G, et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):706-15.
189. Thomas N, Hayward M, Peters E, van der Gaag M, Bentall RP, Jenner J, et al. Psychological therapies for auditory hallucinations (voices): current status and key directions for future research. *Schizophr Bull*. 2014;40 Suppl 4(Suppl 4):S202-12.
190. Üçok A, Soygür H. Şizofreni Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2010.
191. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):868-72.
192. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2009;7(1):5-40.
193. Kostakoglu AE, Batur S, Tiryaki A, Gogus A. Reliability and Validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS). *Türk Psikoloji Dergisi*. 1999;14:23-4.
194. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res*. 2005;79(2-3):231-8.
195. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service ...; 1976.
196. OKSAY ES, AKSARAY G, KAPTANOĞLU C, BAL C. Calgary Depresyon Ölçeği'nin şizofreni hastalarında geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2000;11(4):278-84.
197. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl*. 1993(22):39-44.
198. YAZICI MK, DEMİR B, TANRIVERDİ N, KARAAĞAOĞLU E, YOLAÇ P. Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 1998;9(2):114-7.
199. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.
200. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11 Suppl 3:89-95.
201. Güneş M, Bulut M, Demir S, İbiloğlu AO, Kaya MC, Atı A, et al. Diagnostic performance of increased prolidase activity in schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 2016;613:36-40.
202. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity*. 2019;50(4):778-95.

203. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519-50.
204. Bent R, Moll L, Grabbe S, Bros M. Interleukin-1 Beta-A Friend or Foe in Malignancies? *Int J Mol Sci.* 2018;19(8).
205. Tourjman V, Kouassi É, Koué M, Rocchetti M, Fortin-Fournier S, Fusar-Poli P, et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2013;151(1-3):43-7.
206. Van Deventer SJ. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut.* 1997;40(4):443-8.
207. Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. *Crit Care Med.* 1993;21(10 Suppl):S447-63.
208. Kollias G, Kontoyiannis D. Role of TNF/TNFR in autoimmunity: specific TNF receptor blockade may be advantageous to anti-TNF treatments. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13(4-5):315-21.
209. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin J Med Sci,* 17. 1997.
210. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood.* 2012;119(3):651-65.
211. Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol.* 1992;10:411-52.
212. Naylor MS, Stamp GW, Foulkes WD, Eccles D, Balkwill FR. Tumor necrosis factor and its receptors in human ovarian cancer. Potential role in disease progression. *J Clin Invest.* 1993;91(5):2194-206.
213. Capuzzi E, Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;77:122-8.
214. Marcinowicz P, Więdołcha M, Zborowska N, Dębowska W, Podwalski P, Misiak B, et al. A Meta-Analysis of the Influence of Antipsychotics on Cytokines Levels in First Episode Psychosis. *J Clin Med.* 2021;10(11).
215. Dinarello CA, Fantuzzi G. Interleukin-18 and host defense against infection. *J Infect Dis.* 2003;187 Suppl 2:S370-84.
216. Sugawara S, Uehara A, Nochi T, Yamaguchi T, Ueda H, Sugiyama A, et al. Neutrophil proteinase 3-mediated induction of bioactive IL-18 secretion by human oral epithelial cells. *J Immunol.* 2001;167(11):6568-75.
217. Furlan R, Filippi M, Bergami A, Rocca MA, Martinelli V, Poliani PL, et al. Peripheral levels of caspase-1 mRNA correlate with disease activity in patients with multiple sclerosis; a preliminary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67(6):785-8.
218. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev.* 2018;281(1):138-53.
219. Furlan R, Martino G, Galbiati F, Poliani PL, Smirlando S, Bergami A, et al. Caspase-1 regulates the inflammatory process leading to autoimmune demyelination. *J Immunol.* 1999;163(5):2403-9.
220. Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, Muehlhauser F, Hennerici M, Kurimoto M, et al. Interferon-γ-inducing factor (IL-18) and interferon-γ in inflammatory CNS diseases. *Neurology.* 1999;53(5):1104-.
221. Xiu MH, Chen DC, Wang D, Zhang K, Dong A, Tang W, et al. Elevated interleukin-18 serum levels in chronic schizophrenia: Association with psychopathology. *J Psychiatr Res.* 2012;46(8):1093-8.
222. Sugama S, Conti B. Interleukin-18 and stress. *Brain Res Rev.* 2008;58(1):85-95.
223. Zorrilla EP, Sanchez-Alavez M, Sugama S, Brennan M, Fernandez R, Bartfai T, et al. Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(26):11097-102.
224. Trøseid M, Seljeflot I, Arnesen H. The role of interleukin-18 in the metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:11.
225. Tanaka KF, Shintani F, Fujii Y, Yagi G, Asai M. Serum interleukin-18 levels are elevated in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2000;96(1):75-80.

226. Reale M, Patruno A, De Lutiis MA, Pesce M, Felaco M, Di Giannantonio M, et al. Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC Neurosci.* 2011;12:13.
227. Luo Y, He H, Zhang J, Ou Y, Fan N. Changes in serum TNF- α , IL-18, and IL-6 concentrations in patients with chronic schizophrenia at admission and at discharge. *Comprehensive Psychiatry.* 2019;90:82-7.
228. Mühl H, Kämpfer H, Bosmann M, Frank S, Radeke H, Pfeilschifter J. Interferon-gamma mediates gene expression of IL-18 binding protein in nonleukocytic cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;267(3):960-3.
229. Mazodier K, Marin V, Novick D, Farnarier C, Robitail S, Schleinitz N, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood.* 2005;106(10):3483-9.
230. Novick D, Schwartzburd B, Pinkus R, Suissa D, Belzer I, Stoege Z, et al. A novel IL-18BP ELISA shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18. *Cytokine.* 2001;14(6):334-42.
231. Palladino I, Salani F, Ciaramella A, Rubino IA, Caltagirone C, Fagioli S, et al. Elevated levels of circulating IL-18BP and perturbed regulation of IL-18 in schizophrenia. *Journal of Neuroinflammation.* 2012;9(1):1-5.
232. Wu JQ, Tan YL, Tan SP, Xiu MH, Wang ZR, De Yang F, et al. Altered interleukin-18 levels are associated with cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Journal of psychiatric research.* 2016;76:9-15.
233. Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, Palmer BE, Bufler P, Dinarello CA. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat Immunol.* 2010;11(11):1014-22.
234. Mei Y, Liu H. IL-37: An anti-inflammatory cytokine with antitumor functions. *Cancer Rep (Hoboken).* 2019;2(2):e1151.
235. Abulkhir A, Samarani S, Amre D, Duval M, Haddad E, Sinnott D, et al. A protective role of IL-37 in cancer: a new hope for cancer patients. *J Leukoc Biol.* 2017;101(2):395-406.
236. Dinarello C, Arend W, Sims J, Smith D, Blumberg H, O'Neill L, et al. IL-1 family nomenclature. *Nat Immunol.* 2010;11(11):973.
237. Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, Leitner M, Maier E, Mangelberger D, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. *Eur Cytokine Netw.* 2011;22(3):127-47.
238. Grimsby S, Jaensson H, Dubrovskaya A, Lomnyska M, Hellman U, Souchelnytskyi S. Proteomics-based identification of proteins interacting with Smad3: SREBP-2 forms a complex with Smad3 and inhibits its transcriptional activity. *FEBS Lett.* 2004;577(1-2):93-100.
239. Nold-Petry CA, Lo CY, Rudloff I, Elgass KD, Li S, Gantier MP, et al. IL-37 requires the receptors IL-18R α and IL-18 (SIGIRR) to carry out its multifaceted anti-inflammatory program upon innate signal transduction. *Nat Immunol.* 2015;16(4):354-65.
240. Jia H, Liu J, Han B. Reviews of Interleukin-37: Functions, Receptors, and Roles in Diseases. *BioMed Research International.* 2018;2018:3058640.
241. Cavalli G, Dinarello CA. Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37. *Immunol Rev.* 2018;281(1):179-90.
242. Conti P, Caraffa A, Ronconi G, Conti CM, Kritas SK, Mastrangelo F, et al. Impact of mast cells in depression disorder: inhibitory effect of IL-37 (new frontiers). *Immunol Res.* 2018;66(3):323-31.
243. Zafar A, Ikram A, Jillella DV, Kempuraj D, Khan MM, Bushnaq S, et al. Measurement of Elevated IL-37 Levels in Acute Ischemic Brain Injury: A Cross-sectional Pilot Study. *Cureus.* 2017;9(10):e1767.
244. Chen B, Liu YN, Ji L, Liu PL, He J, Gan YY, et al. Elevated levels of interleukin-35 and interleukin-37 in adult patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(6):e23790.
245. Tete S, Tripodi D, Rosati M, Conti F, Maccauro G, Saggini A, et al. IL-37 (IL-1F7) the newest anti-inflammatory cytokine which suppresses immune responses and inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(1):31-8.
246. Temmingh H, Stein DJ. Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS Drugs.* 2015;29(10):819-32.

247. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker D, Baker A. Cellular and molecular immunology. Philadelphia. PA, Saunders. 2015;199.
248. Cicek Ari V, Ilarslan YD, Erman B, Sarkarati B, Tezcan I, Karabulut E, et al. Statins and IL-1 β , IL-10, and MPO levels in gingival crevicular fluid: preliminary results. *Inflammation*. 2016;39(4):1547-57.
249. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Basic & Clinical Immunology: McGraw-Hill Education; 1994. 105-23 p.
250. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984-1010.
251. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt's essential immunology: John Wiley & Sons; 2017.
252. Mosmann T. Cytokines and immune regulations. *Clinical immunology*. 1996:217-30.
253. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1696-709.
254. Scherer MA, Neumaier M, von Gumpffenberg S. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2001(393):287-93.
255. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
256. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001;38(2-3):189-97.
257. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med*. 2006;17(6):430-3.
258. Pečavar B, Nadrah K, Papst L, Ceč V, Kotar T, Maticič M, et al. Clinical characteristics of adult patients with influenza-like illness hospitalized in general ward during Influenza A H1N1 pandemic 2009/2010. *Wien Klin Wochenschr*. 2011;123(21-22):662-7.
259. Lippincott W, W L. Diagnostic Tests Made Incredibly Easy! United States of America,: Wolters Kluwer; 2009.
260. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Jr., et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999;106(5):506-12.
261. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yang S, et al. C-reactive protein is elevated in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;143(1):198-202.
262. Kohen I, Afzal N, Hussain S, Manu P. Increases in C-reactive protein may predict recurrence of clozapine-induced fever. *Ann Pharmacother*. 2009;43(1):143-6.
263. Carrizo E, Fernández V, Quintero J, Connell L, Rodríguez Z, Mosquera M, et al. Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic treatment in schizophrenia patients and drug-free first-degree relatives. *Schizophr Res*. 2008;103(1-3):83-93.
264. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
265. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
266. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2007;93(1-3):261-5.
267. Hartwig FP, Borges MC, Horta BL, Bowden J, Smith GD. Inflammatory biomarkers and risk of schizophrenia: a 2-sample mendelian randomization study. *JAMA psychiatry*. 2017;74(12):1226-33.

268. Blomström Å, Gardner RM, Dalman C, Yolken RH, Karlsson H. Influence of maternal infections on neonatal acute phase proteins and their interaction in the development of non-affective psychosis. *Translational psychiatry*. 2015;5(2):e502-e.
269. Semiz M, Yildirim O, Canan F, Demir S, Hasbek E, Tuman TC, et al. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2014;26(3):220-5.
270. Ng W, Kennar R, Uetrecht J. Effect of clozapine and olanzapine on neutrophil kinetics: implications for drug-induced agranulocytosis. *Chem Res Toxicol*. 2014;27(7):1104-8.
271. Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res*. 1992;8(2):93-102.
272. Kumari V, Postma P. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(6):1021-34.
273. Lee EE, Hong S, Martin AS, Eyler LT, Jeste DV. Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(1):50-61.
274. Alyan Ö, Fehmi K, Saıt A, Özcan Ö Z, Aziz K, Hikmet İ YEM, et al. Sigara içenlerde artmış yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyleri ve bozulmuş otonomik aktivite. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2008;36(6).
275. van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *Bmj*. 1999;319(7210):623-6.
276. Pérez-Neri I, Ramírez-Bermúdez J, Montes S, Ríos C. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochemical research*. 2006;31(10):1279-94.
277. Sugama S, Wirz SA, Barr AM, Conti B, Bartfai T, Shibasaki T. Interleukin-18 null mice show diminished microglial activation and reduced dopaminergic neuron loss following acute 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine treatment. *Neuroscience*. 2004;128(2):451-8.
278. Lepping P, Delieu J, Mellor R, Williams JHH, Hudson PR, Hunter-Lavin C. Antipsychotic medication and oxidative cell stress: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(3):1093.
279. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Current neuropharmacology*. 2011;9(2):301-12.
280. Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S, Kluiters H, van den Bosch RJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 2:109-23.
281. Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull*. 2004;30(4):767-79.
282. Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. From inflammation to sexual dysfunctions: a journey through diabetes, obesity, and metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2018;41(11):1249-58.
283. Calmasini FB, Klee N, Webb RC, Priviero F. Impact of Immune System Activation and Vascular Impairment on Male and Female Sexual Dysfunction. *Sex Med Rev*. 2019;7(4):604-13.
284. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458-62.
285. Cheon SY, Koo B-N, Kim SY, Kam EH, Nam J, Kim EJ. Scopolamine promotes neuroinflammation and delirium-like neuropsychiatric disorder in mice. *Scientific reports*. 2021;11(1):1-13.
286. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*. 2010;375(9716):773-5.
287. Arranz L, Guayerbas N, De la Fuente M. Impairment of several immune functions in anxious women. *J Psychosom Res*. 2007;62(1):1-8.
288. Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine*. 1998;10(4):313-8.
289. Uchino BN, Trettervik R, Kent de Grey RG, Cronan S, Hogan J, Baucom BRW. Social support, social integration, and inflammatory cytokines: A meta-analysis. *Health Psychology*. 2018;37(5):462.

290. Copertaro A, Bracci M, Manzella N, Barbaresi M, Copertaro B, Santarelli L. Low perceived social support is associated with CD8+ CD57+ lymphocyte expansion and increased TNF- α levels. *BioMed research international*. 2014;2014.
291. Nakata A, Irie M, Takahashi M. Source-specific social support and circulating inflammatory markers among white-collar employees. *Annals of Behavioral Medicine*. 2014;47(3):335-46.
292. Macdonald EM, Jackson HJ, Hayes RL, Baglioni Jr AJ, Madden C. Social skill as a determinant of social networks and perceived social support in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1998;29(3):275-86.
293. Canive JM, Sanz-Fuentenebro J, Vazquez C, Qualls C, Fuentenebro F, Tuason VB. Family environment predictors of outcome in schizophrenic patients in Spain: a nine-month follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1995;92(5):371-7.
294. Tompson MC, Goldstein MJ, Lebell MB, Mintz LI, Marder SR, Mintz J. Schizophrenic patients' perceptions of their relatives' attitudes. *Psychiatry research*. 1995;57(2):155-67.



8 EKLER

Ek-1: Klinik Araştırmalar İçin Aydınlatılmış Onam Formu

(Hekimin Açıklaması)

Hastalığınız olan şizofrenide interlökin-37, interlökin-10, interlökin-18, tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-1 beta, beyaz kan hücresi ve c-reaktif protein düzeylerinin araştırılmasını amaçlamaktayız. Araştırmanın ismi “Akut Şizofreni Hastalarında Hastalık Şiddeti ile Serum İnterlökin-37, İnterlökin-10, İnterlökin-18, Tümör Nekrozis Faktör-alfa, İnterlökin-1 Beta, Beyaz Kan Hücresi ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Araştırılması” dır. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni mevcut psikiyatrik hastalığınızdır. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda takip ve tedavi edilen şizofreni hastalarında interlökin-37, interlökin-10, interlökin-18, tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-1 beta, beyaz kan hücresi ve c-reaktif protein düzeylerinin hastalık ile ilişkili olarak değişimini inceleyen bir araştırma gerçekleştirilecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 (1-2 tüp) ml. kadar kan almamız gerekmektedir. Alacağımız bu kandan, hastalığınızla ilişkili olan birtakım maddelerin düzeyi ölçülecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir. Ayrıca hastalığınız ile ilgili bazı testler (sorular sorularak) tarafımızca uygulanacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. *Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:* 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. *Yapılacak testlerin getirebileceği olası riskler:* Yapılacak testin getirebileceği herhangi bir risk yoktur. *Yapılacak testlerin getireceği olası yararlar:* Böyle bir analiz ilgili hastalığınız olan şizofreninin beyinde meydana getirebileceği birtakım moleküler değişikliklerin hastalıkla ilişkisi araştırılacak olup ileride tedavisi için yeni fikirler vermesi muhtemeldir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve çalışmadan ayrılabilirsiniz. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. İstedığınız anda çalışmadan çıkabilirsiniz, istemediğiniz takdirde size ait veriler sizin izniniz olmadan bilimsel amaçlı dahi kullanılmayacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Handan UYSAL KOÇ tarafından Dicle Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (gönüllü) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*

Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Handan UYSAL KOÇ 0(506) nolu cep veya 0(412) 2488001-4358 nolu iş telefonlarından ve Dicle Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalındaki adresinden arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İstediğim anda çalışmadan çıkabilirim, istemediğim takdirde bana ait veriler benim iznim olmadan bilimsel amaçlı dahi kullanılmayacaktır. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

**Katılımcı ile görüşen
hekim:**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Ek-2: Sosyodemografik Veri Formu

1-ADI SOYADI İLK HARFLERİ:

2- TARİH:

3-CİNSİYET :1-Erkek 2-Kadın

4-YAŞ :

5-DOĞUM YERİ: ()Köy, ()Kasaba, ()İlçe, ()Şehir

6-YAŞADIĞI YER: ()Köy , ()Kasaba, ()İlçe, ()Şehir

7-MEDENİ DURUMUZ: ()Bekar, ()Evli

8-TOPLAM ÖĞRENİM SÜRESİ :

9-ÖĞRENİM DÜZEYİ: ()Yok, ()Okur-yazar, ()İlköğretim, ()Lise ,
()Üniversite, ()Doktora

10-ÇALIŞMA DURUMU : ()Çalışıyor, ()Çalışmıyor,

11-HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI:

12-SOSYOEKONOMİK DURUM: ()Alt , ()Orta, ()Üst

13-SİGARA KULLANIMI ; ()Var , ()2-Yok

14-ALKOL KULLANIMI: ()Var, ()Yok

15-TANI KONULDUKTAN SONRA GEÇEN HASTALIK SÜRESİ:

16-HASTANEYE YATIŞ SAYISI:

17-HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ (TOPLAM GÜN):

18-İNTİHAR GİRİŞİMİ: ()Var , ()Yok

19-TOPLAM İNTİHAR GİRİŞİM SAYISI:

20-KENDİNE ZARAR VERME VARSA BELİRTİNİZ: ()Var, ()Yok

21-KENDİSİNİN ŞİDDET İÇEREN DAVRANIŞI VARMI: ()Var , ()Yok

22-ASKERLİK YAPTINIZMI: ()Evet, () Hayır, () Rapor

23-ADLI BİR OLAYA KARIŞTINIZ MI?: ()Evet, ()Hayır

24-DÜZENLİ İLAÇ KULLANIMI: ()Var, ()Yok , ()Yetersiz, ()

25-DÜZENLİ İLAÇ KULLANIMI YOKSA SÜRESİ:

26-EN SON ÖNERİLEN PSİKİYATRİK İLAÇLAR:

27-AİLEDE PSİKİYATRİK HASTALIK:1-Var 2-Yok 9-Bilinmiyor

28-VARSA BELİRTİNİZ: ()Anne-Baba, ()Kardeş, ()Çocuk, ()Diğer

29-VARSA BELİRTİNİZ: ()Psikotik bozukluklar, ()BPB, () Depresyon,

()Anksiyete bozk, () OKB, () PTSD , ()Alkol ve madde bağımlılığı

()ADHD/DEHB, ()Bilinmiyor, ()Yeme bozk, ()Diğer

30-AİLEDE İNTİHAR ÖYKÜSÜ: ()Var , ()Yok , ()Bilinmiyor

Ek-3: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI AD BAŞKANLIĞI POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS) FORMU							
1. Yok 2. Çok Hafif 3. Hafif 4. Orta 5. Orta-Ağır 6. Ağır 7.Çok Ağır							
Tarih;	1	2	3	4	5	6	7
Hastanın Adı:							
P1. Sanrılar							
P2. Düşünce Dağınıklığı							
P3. Varsanılar							
P4. Taşkınlık							
P5. Büyüklük Duyguları							
P6. Şüphelilik / Kötülük Görme							
P7. Düşmanca Tutum							
N1. Duygulanımda Küntleşme							
N2. Duygusal içe Çekilme							
N3. İlişki Kurmada Güçlük							
N4. Pasif / Kayıtsız Biçimde Kendini Toplumdan Çekme							
N5. Soyut Düşünce Güçlüğü							
N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcı Olmasının Kaybı							
N7. Stereotipik Düşünce							
G1. Bedensel Kaygı							
G2. Bunaltı							
G3. Suçluluk Duyguları							
G4. Gerginlik							
G5. Manyerizm ve Vücut Duruşu							
G6. Depresyon							
G7. Motor Yavaşlama							
G8. İş birliği Kuramama							
G9. Olağandışı Düşünce içeriği							
G10. Yönelim Bozukluğu							
G11. Dikkat Eksikliği							
G12. Yargılama ve içgörü Eksikliği							
G13. irade Bozukluğu							
G14. Dürtü Kontrolsüzlüğü							
G15. Zihinse Aşırı Uğraşı							
G16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma							
Pozitif Belirtiler							
Negatif Belirtiler							
Genel Psikopatoloji							

Ek-4 Calgary Depresyon Ölçeği

1. Depresyon: son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız? Yeterince

Neşelenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da üzüntülü müydünüz? Son iki hafta içinde, her gün ne kadar sıklıkla kendinizi (KENDİ KELİMELERİ) hissediyorsunuz? Gün boyu?

() **0. Yok**

() **1. Hafif:** Sorulduğunda biraz üzüntü yada güvensizlik ifade eder.

() **2. Orta:** Son iki hafta boyunca nerdeyse yarısından fazlasında süren belirgin çökkün duygu durumu: her gün var

() **3. Şiddetli:** Her gün zamanının yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum

2. Umutsuzluk: Geleceğinizi nasıl görüyorsunuz? Sizin için herhangi bir gelecek var mı? Yoksa yaşam oldukça umutsuz mu görünüyor? Kendinizi koyuverdiniz mi yoksa hala çaba göstermek için neden var mı?

() **0. Yok**

() **1. Hafif:** Son iki hafta boyunca bazen umutsuzluğa kapılmış ama hala gelecek için belli düzeyde umut taşıyor.

() **2. Orta:** Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu. İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor.

() **3.Şiddetli:** İsrarlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu.

3. Değersizlik Duygusu: Başka insanlarla karşılaştırıldığınızda, kendinizi nasıl görüyorsunuz? Kendinizi başka insanlardan daha mı iyi, daha mı kötü, yoksa yaklaşık aynı düzeyde mi görüyorsunuz? Kendinizi başkalarından aşağıda ya da hatta değersiz mi hissediyorsunuz?

() **0. Yok**

() **1. Hafif:** Kısmen aşağılık duygusu var; değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor.

() **2. Orta:** Kişi kendini değersiz hissediyor, ama zamanının yarısından az.

() **3.Şiddetli:** Kişi zamanının yarısından fazlasında kendini değersiz hissediyor. Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor.

4. Suçlulukla İlgili Alınma Düşünceleri: Bir konuda itham edildiğinizde ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hani konuda? (Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dahil etmeyin. Suçluluk sanrılarını dışlayın)

() **0. Yok**

() **1. Hafif:** Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez.

() **2. Orta:** İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve/veya ara sıra suçlu olduğuna dair duygular.

() **3. Şiddetli:** Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder.

5. Patolojik Suçluluk: Geçmişte yapmış olabileceği önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde misiniz? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hakkettiğinizi düşünüyor musunuz?

() **0. Yok**

() **1. Hafif:** Kişi bazen küçük kabahatler konusunda olması gerekenden fazla suçluluk duyar, ama bu, zamanının yarısını alır

() **2. Orta:** Kişi çoğu zaman (zamanının yarısından fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar.

() **3. Şiddetli:** Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hisseder.

6. Sabah Depresyonu: Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleştiğini fark ettiniz mi?

() **0. Yok :** Depresyon yok.

() **1. Hafif:** Depresyon var ama gün içi değişiklik yok.

() **2. Orta:** Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir.

() **3. Şiddetli:** Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşamları düzelir.

7. Erken Uyanma: Sabahları normalden daha erken mi uyanıyorsunuz? Bu, haftada kaç kez oluyor?

() **0. Yok:** Erken uyanma yok.

() **1. Hafif:** Ara sıra (en çok haftada 2 kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor.

() **2. Orta:** Çoğunlukla (haftada en fazla 5 kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor.

() **3. Şiddetli:** Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor.

8. Özkıyım: Hayatının yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz? Yaşamınıza son vermek hiç içinizden geçti mi? Kendinize ne yapabileceğinizi düşündünüz? Gerçekten denediniz mi?

() **0. Yok**

() **1. Hafif:** Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşüncelere ya da ara sıra özkıyım düşünceleri

() **2. Orta:** Üzerinde uğraşılmış özkıyım tasarısı ama girişimde bulunulmamıştır.

() **3. Şiddetli:** Açıkça ölümle sonuçlanmak üzere hazırlanmış özkıyım girişimi (örn.: şans eseri fark edilmeye ya da etkisiz yöntem)

9. Gözlenen Depresyon: Tüm görüşme boyunca görüşmecinin gözlemlerine dayanır. Görüşmede uygun anlarda sorulan “Kendinizi ağlamaklı hissediyor musunuz?” sorusu bu gözle için gerekli bilgiyi sağlayabilir.

() **0. Yok**

() **1. Hafif:** Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir.

() **2. Orta:** Kişi görüşme boyunca sıkkın, tek düze bir ses tonuyla üzgün ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur.

() **3. Şiddetli:** Kişi sıkıntı veren konularda boğulacak gibi olur, sıklıkla derin iç çeker ve açıkça ağlar, ya da kişi ısrarlı olarak ıstıraptan donakalmış durumdadır ancak görüşmeci depresyonun var olduğundan emindir.

Ek-5 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

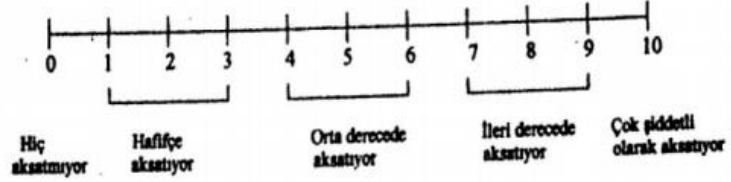
Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan verin

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	☐
2. GERİLİM	☐
3. KORKULAR	☐
4. UYKUSUZLUK	☐
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	☐
6. DEPRESİF MİZAÇ	☐
7. SOMATİK (muskuler)	☐
8. SOMATİK (duygusal)	☐
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	☐
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	☐
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	☐
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	☐
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	☐
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ	☐
TOPLAM PUAN:	
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	

Ek-6 Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği

SHEEHAN YETİYİTİMİ ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki şekilde görülen 0'dan 10'a kadar derecelendirilmiş ölçekte, şu anda, belirtilen alanların herbiri için ne kadar etkilendiğinizi ya da kısıtlandığınızı en iyi tanımlayan sayıyı kutu içine yazınız.



İş:

Şu anda sorunuz nedeniyle işiniz ne kadar aksamaktadır?

(0-10)

Sosyal Yaşam ve Boş Zaman Uğraşları:

Şu anda sorunuz nedeniyle sosyal yaşamınız ve boş zaman uğraşlarınız ne kadar aksamaktadır?

(0-10)

Aile Yaşamı ve Evdeki Sorumluluklar:

Şu anda sorunuz nedeniyle aile yaşamınız ve eve ait sorumluluklarınız ne kadar aksamaktadır?

(0-10)

Ek-7 Klinik Global İzlenim Ölçeği

KGI (Klinik Global İzlenim Ölçeği)

Tarih:									
Hastanın adı:									
1.Hastalığın şiddeti	1	2	3	4	5	6	7	8	
Bu popülasyondaki tüm deneyiminizi göz önüne alacak olursanız bu hasta şu anda mental olarak ne derecede rahatsızdır? 0.Değerlendirilemedi 1.Normal, rahatsız değil 2.Sınırdan bir mental rahatsızlık 3.Hafif derecede rahatsız 4.Orta derecede rahatsız 5.Belirgin derecede rahatsız 6.Ciddi derecede rahatsız 7.En ekstrem rahatsız hastalar arasında									
2.Genel düzelme									
Sizin kanaatinize göre tamamen ilaç tedavisine bağlı olsun olmasın toplam düzelme değerlendirin. Projeye dahil edildiğindeki tablosu ile karşılaştırıldığında ne ölçüde değişiklik göstermektedir? 0.Değerlendirilemedi 1.Çok çok düzelmiş 2.Çok düzelmiş 3.Minimal ölçüde düzelmiş 4.Değişiklik yok 5.Minimal derecede kötüleşmiş 6.Çok kötüleşmiş 7.Çok çok kötüleşmiş									
3.Etkinlik endeksi									
Bu maddeyi yalnız ilaç etkisi temelinde değerlendirin. Terapötik ve yan etki düzeylerinde en iyi şekilde tanımlayan terimler seçin.									
3.1.Terapötik etki									
0.Değerlendirilemedi 1.Belirgin çok büyük ölçüde düzelme tüm semptomlarda tam veya hemen hemen tam remisyon 2.İlmli derecede olumlu düzelme semptomlarda kısmi remisyon 3.Minimal hafif düzelme hastanın tedavi ve bakımına gereksinimini değiştirmemiş 4.Değişiklik yok veya kötüleşmiş									
3.2.Yan etkiler									
0.Değerlendirilemedi 1.Yok 2.Hastanın işlevselliği üzerinde anlamlı olumsuz bir etkide bulunmuyor. 3.Hastanın işlevselliği üzerinde anlamlı derecede olumsuz etkilerde bulunuyor. 4.Terapötik etkilerden daha ağır basıyor.									
TOPLAM PUAN:									