



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PSİKIYATRİ ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA CRP/ALBUMİN, PLATELET/LENFOSİT,
NÖTROFİL/LENFOSİT, LENFOSİT/ MONOSİT VE MONOSİT/HDL
DEĞERLERİNİN KLİNİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ELİF BALTACI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. BEHİCE HAN ALMIŞ

ADYAMAN-2023



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PSİKIYATRI ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA CRP/ALBUMİN, PLATELET/LENFOSİT,
NÖTROFİL/LENFOSİT, LENFOSİT/ MONOSİT VE MONOSİT/HDL
DEĞERLERİNİN KLİNİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ELİF BALTACI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. BEHİCE HAN ALMIŞ

ADYAMAN-2023

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Behice Han Almış danışmanlığında Dr. Elif Baltacı tarafından yapılan “ Şizofreni Hastalarında CRP/Albumin, Platelet/Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit ve Monosit/HDL Değerlerinin Klinik Parametrelerle İlişkisinin İncelenmesi ” başlıklı tez çalışması/...../..... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Psikiyatri Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

gün...../ay...../.....yıl

..... Dr.

.....

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR SAYFASI

Uzmanlık eğitimimi tamamlamamda büyük emeği olan, psikiyatri hekimliği bilgi ve becerilerini öğrendiğim, tez çalışmam süresince yönlendirmeleri, yardımları ile emeğini ve desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Behice Han Almış'a;

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini her daim hissettiğim, hekimliğin yalnızca tababetten ibaret olmadığını gösteren, insanlığı ile de örnek teşkil eden değerli hocam Doç. Dr. Oğuzhan Bekir Eğilmez'e; eğitimcilik heves ve gayretini yitirmeden sürekli olarak öğreten, bilginin ve sorgulamanın değerini unutmamamı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Atilla Tekin'e;

İyiki tanıdım dediğim, Adıyaman' da bana aile olan canım kıdemlim, sevgili arkadaşım Aslı Egeli Karataş'a;

Asistanlık sürecimde kendileriyle çalışma imkanı bulduğum ve her türlü mesleki birikimlerini paylaşan değerli uzmanlarımıza;

Dayanışmanın, mücadelenin ve birlik olmanın önemini anladığım, beraber çalışmaktan çok mutlu olduğum, her birini çok sevdiğim canım çalışma arkadaşlarıma;

Çalışma ortamımı aile ortamına çeviren, bana ağabey abla olan, çok değerli servis hemşirelerimiz, sekreterlerimiz, güvenlik görevlilerimiz ve personellerimize;

Yaşamımın her anında yanımda olan bana sabır, destek, ilgi ve sevgilerini esirgemeyen canım annem, babam, ablam ve kardeşime;

Bir ömür boyu birlikte olmayı dilediğim canım eşim Mustafa Barış Baltacı'ya ve bu hayattaki en değerlim birtanem evladım Yusuf Deniz Baltacı'ya;

Sonsuz teşekkürler...

ELİF BALTACI

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	II
TEŞEKKÜR SAYFASI	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
GRAFİKLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	X
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Şizofreni.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etyoloji ve Risk Etmenleri	4
2.1.4.1. Kalıtım.....	5
2.1.4.2. Nörokimyasal Görüş.....	6
2.1.4.2.1. Dopaminerjik Görüş	6
2.1.4.2.2. Serotoninerjik Görüş.....	6
2.1.4.2.3. Glutamaterjik Görüş	7
2.1.4.2.4. GABAerjik Görüş.....	7
2.1.4.3. Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Görüş.....	7
2.1.4.4. İnflamatuar Görüş.....	8
2.1.5. Tanısal Özellikler ve Sınıflandırma	9
2.2. İnflamasyon ve İmmün Yanıt.....	11

2.3.	Şizofrenide İnflamasyonun Rolü	12
2.4.	İnflamasyon Belirteçleri.....	14
2.4.1.	CRP/Albumin.....	15
2.4.2.	Platelet/Lenfosit.....	16
2.4.3.	Nötrofil/Lenfosit.....	17
2.4.4.	Lenfosit/Monosit.....	17
2.4.5.	Monosit/HDL.....	18
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1.	Çalışmanın Şekli.....	19
3.2.	Olgu ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi	19
3.3.	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	20
3.4.	Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	20
3.5.	Laboratuvar Analizi.....	21
3.6.	İstatistiksel Analiz.....	21
4.	BULGULAR.....	23
4.1.	Sosyodemografik Bulgular.....	23
4.2.	Kan Parametrelerinin Şizofreni ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına Göre İncelenmesi.....	25
4.3.	İnflamatuvar Parametrelerinin Şizofreni Tanılı Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması.....	27
5.	TARTIŞMA	38
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7.	KAYNAKLAR.....	49
8.	EKLER.....	60
8.1.	Etik Kurul Onayı.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HT	5-Hidroksitriptofan
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
APA	Amerika Psikiyatri Birliği
CAO	CRP/Albumin oranı
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C Reaktif Protein
DSM-5	Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı
DSM-5 (İngilizce)	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
GABA	Gama Amino Butirik Asit
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HSV	Herpes Simplex Virüsü
ICD-10	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, Versiyon 10
ICD-10 (İngilizce)	International Classification of Diseases, 10th Version
IL	Interlökin
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LMO	Lenfosit/ Monosit oranı
LSD	Liserjik asit Dietilamid
MHC	Büyük Doku Uyuşum Kompleksi (Major histocompatibility complex)
MHO	Monosit/HDL oranı
MLO	Monosit/Lenfosit oranı
NK	Natural killer (doğal öldürücü) hücreler
NLO	Nötrofil/Lenfosit oranı
NMDA	N-Metil D-Aspartat
PANSS	Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

PLO	Platelet/ Lenfosit oranı
SANS	Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği
SAPS	Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)
SPSS (İngilizce)	Statistical Package for The Social Sciences
TNF	Tümör Nekroz Faktör
WHO(ingilizce)	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1	Şizofreni ve Kontrol Grubunun Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....
Grafik 2	CRP/Albumin Oranın Şizofreni ve Kontrol Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....
Grafik 3	Platelet/Lenfosit Oranın Şizofreni ve Kontrol Gruplar Arasında Karşılaştırılması
Grafik 4	Monosit/HDL Oranının Şizofreni ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....
Grafik 5	Lenfosit/Monosit Oranının Şizofreni ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.....
Grafik 6	Nötrofil/Lenfosit Oranının Şizofreni ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması.....

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1	Şizofreni Grubunda Hastalık Süresi, Yatış Sayısı ve Olanzapin Eşdeğer İlaç Dozunun İncelenmesi.....
Tablo 2	CRP, Albumin, HDL, Lenfosit, Platelet, Monosit, Nötrofil Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....
Tablo 3	Şizofreni ve Kontrol Gruplarında Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit, Monosit/HDL, Platelet/Lenfosit ve CRP/Albumin Oranının Karşılaştırılması.....
Tablo 4	Yaş, CAO, PLO, NLO, LMO, MHO, Hastalık Süresi, Yatış Sayısı Ve Olanzapin Eşdeğer Dozunun Şizofreni Tanılı Hastalarda Korelasyonunun İncelenmesi.....
Tablo 5	CAO Düzeylerini Etkileyebilecek Olası Faktörlerin İncelendiği Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi.....
Tablo 6	PLO Düzeylerini Etkileyebilecek Olası Faktörlerin İncelendiği Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi.....
Tablo 7	NLO Düzeylerini Etkileyebilecek Olası Faktörlerin İncelendiği Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi.....
Tablo 8	Olanzapin Eşdeğer Dozunu Etkileyebilecek Olası Faktörlerin İncelendiği Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi.....
Tablo 9	İkili Lojistik Regresyon Analizi. Şizofreni ve Kontrol Grubu Üzerine CAO, PLO ve NLO'nun Etkisinin İncelenmesi

ÖZET

Şizofreni Hastalarında CRP/Albumin, Platelet/Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/ Monosit ve Monosit/HDL Değerlerinin Klinik Parametrelerle İlişkisinin İncelenmesi

Elif Baltacı, Tıp Doktoru; Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Psikiyatri Anabilim Dalı; Adıyaman, Türkiye

Şizofreni; etyolojik faktörleri çeşitlilik gösteren sistemik dejeneratif bir ruhsal bozukluktur. Şizofreni tanılı hastalarda sistemik inflamasyon yanıtının normalden farklı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Daha önce yapılan çalışmaların bulgularına göre, şizofreni tanılı hastalarda İnterlökin-1 (IL-1) ve C-Reaktif Protein (CRP) gibi sistemik inflamasyon ölçütlerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmanın amacı, şizofreni tanısı almış hastaların CRP/Albumin, Platelet/Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit ve Monosit/HDL değerlerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve şizofreni tanılı hastalarda bu değerlerin hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, yatış sayısı, atak sayısı, ortalama antipsikotik doz (olanzapin ile eşdeğer dozu) ile ilişkisinin incelenmesidir.

Çalışmaya, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri servisinde şizofreni tanısı ile 2019-2022 yılları arasında yatarak tedavi gören hastalar ile aynı zaman aralığında psikiyatri polikliniğine işe girme, sürücü ehliyeti yenileme vs gibi sebeplerle başvuran ve herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan sağlıklı bireyler dahil edildi. Belirlenen tarihler arasında DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısını karşılayan, 18-65 yaş arasında, kronik hastalığı bulunmayan hastalar çalışmaya alındı. Birden fazla yatışı olan hastalarda son yatıştaki veriler referans alındı. Çalışmaya 103 şizofreni tanılı hasta ve 112 sağlıklı kontrol dahil edildi. Her 2 grubun seçiminde de cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına dikkat edildi.

Şizofreni tanısı almış hastaların ve sağlıklı kontrollerin CRP/Albumin, Platelet/Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit ve Monosit/HDL değerleri retrospektif olarak incelendi. Ayrıca bu inflamatuvar parametrelerin, hastaların hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, yatış sayısı, atak sayısı, ortalama antipsikotik doz (olanzapin ile eşdeğer dozu) ile arasındaki ilişki araştırıldı.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS (Statistical Pack age for the Social Sciences) 26.0 sürümü programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren veriler için gruplar arası karşılaştırma bağımsız örneklem t testi ile; normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Çoklu gruplarda Tek yönlü ANOVA analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm değerler için $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Yapılan istatistiksel analize göre; nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO), C-Reaktif protein (CRP) albumin oranı (CAO) değerleri şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). Lenfosit monosit oranı (LMO) değeri ise kontrol grubunda, şizofreni tanılı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,001$).

Şizofreni tanılı hastalarda yaş, CAO, PLO, NLO, LMO, monosit yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) oranı (MHO) , hastalık süresi, yatış sayısı ve olanzapin eşdeğer dozu arasında bir ilişki olup olmadığı Spearman Korelasyon testi ile incelendi. Yapılan analize göre, yaş ile CAO, PLO, NLO değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,357$ $p=0,245$ $p=0,213$). Şizofreni tanılı hastaların hastalık süresi ile CAO, NLO, PLO arasında pozitif yönlü, LMO ile negatif yönlü bir korelasyon olduğu sonucuna ulaşıldı. Yatış sayısı ile de CAO, NLO ve PLO düzeylerinin pozitif yönlü korele olduğu bulundu. Olanzapin eşdeğer dozu ile inflamatuvar parametreler arasında ise herhangi bir korelasyon elde edilemedi.

Oluşturulan ikili lojistik regresyon modeline göre şizofreni tanılı veya kontrol grubu olması üzerindeki etkisi incelendiğinde CAO'nun ve NLO'nun şizofreni ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkisi olduğu bulundu ($p=0,04$, $p<0,001$).

Şizofreni ve sağlıklı kontrol grubu ile yürüttüğümüz çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre belirlenen inflamatuvar parametrelerinin şizofreni tanılı hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Klinik parametreler ile özellikle CAO, NLO ve PLO arasında ilişki saptanmıştır. Elde edilen veriler şizofreni hastalığının etyolojisinde rol aldığı düşünülen inflamatuvar hipotezi desteklemekte ve şizofreninin, inflamasyon ve inflamatuvar süreç ile bir ilişkisi olduğunu düşündürmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Şizofreni, İnflamasyon, İnflamatuvar belirteçler, CRP



İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Examination of the Relationship of CRP/Albumin, Platelet/Lymphocyte, Neutrophil/Lymphocyte, Lymphocyte/Monocyte and Monocyte/HDL Values with Clinical Parameters in Schizophrenia Patients

Elif Baltacı, MD; Adiyaman University Faculty of Medicine Department of Psychiatry;
Adiyaman

Schizophrenia is a systemic degenerative mental disorder whose etiologic factors vary. There are studies which show that systemic inflammation response in patients diagnosed with schizophrenia is different from normal and abnormal. According to findings of previous studies, it is understood that, systemic inflammation measures such as IL1 and CRP are found higher in schizophrenia patients compared to healthy individuals. The aim of this study is comparison of CRP/Albumin, Platelet/Lymphocyte, Neutrophil/Lymphocyte, Lymphocyte/Monocyte and Monocyte/HDL values of patients diagnosed with schizophrenia with healthy control groups and investigation of relationship between these values and age of onset, duration of illnesses, number of hospitalizations, number of episodes, mean antipsychotic dose (olanzapine equivalent dose), family history (history of psychiatric illness in 1st and 2nd degree relatives) in schizophrenia patients.

Patients who were hospitalized in the psychiatry service of Adiyaman University Training and Research Hospital between 2020 and 2022 with a diagnosis of schizophrenia and healthy individuals who applied to the psychiatry outpatient clinic for reasons such as employment etc. and who did not have any psychiatric diagnosis in the same time period were included in the study. Between specified dates, patients, whose age between 18-65, who is diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 diagnostic criteria and had no chronic diseases were included in the study. Last hospitalization dates of patients, whose hospitalization is more than one, were taken as reference. 103 patients with schizophrenia and 112 healthy controls were included to the study. In the selection of both groups, we paid attention not to have statically significant difference in terms of gender and age.

CRP/Albumin, Platelet/Lymphocyte, Neutrophil/Lymphocyte,
Lymphocyte/Monocyte and Monocyte/HDL values of patients diagnosed with

schizophrenia and healthy controls were analyzed retrospectively. In addition, the relationship between these inflammatory parameters, age at onset of illness, duration of illness, number of hospitalizations, number of episodes, mean antipsychotic dose (olanzapine equivalent dose), family history (history of psychiatric illness in 1st and 2nd degree relatives) were investigated.

IBM SPSS (Statistical Pack age for the Social Sciences) version 26.0 program was used for statistical analysis. It was determined by Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests if the datas were normally distributed. For comparison between groups, independent sample t test was used for normally distributed data and Mann-Whitney U test was used for non-normally distributed data. One-way ANOVA analysis was used for multiple groups. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$ for all values.

According to the statistical analysis; NLR, PLR, CAR values were found to be statistically significantly higher in schizophrenia patients compared to healthy control group ($p < 0.001$). Statically, LMR value in control group was found significantly higher compared to the schizophrenia patient group ($p = 0.001$).

Spearman Correlation test was used to determine whether there was a relationship between age, CAR, PLR, NLR, LMR, MHR, duration of illness, number of hospitalizations and olanzapine equivalent dose in schizophrenia patients. According to the analysis, a positive correlation was found between age and CAR, PLR and NLR values (respectively $p = 0,357$ $p = 0,245$ $p = 0,213$). In addition, a positive correlation was found between duration of illness and number of hospitalizations and CAR, PLR and NLR, and a negative correlation was found between duration of illness and LMR. There was no correlation between olanzapine equivalent dose and inflammatory parameters.

According to the binary logistic regression model, when the effect of being diagnosed with schizophrenia or being in the control group was analyzed, it was found that CAR and NLR were statistically significantly associated with schizophrenia ($p = 0.04$, $p = 0.000$).

In our study, which was based on patients diagnosed with schizophrenia and control group subjects, among the inflammatory parameters we determined, especially CAR, PLR and NLR levels were found to be significantly higher in patients diagnosed with

schizophrenia. This conclusion suggests that especially schizophrenia disease has a relationship with inflammation and inflammatory process.

KEY WORDS: Schizophrenia, Inflammation, Inflammatory markers, CRP



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni; düşünme, algılama, konuşma, duygu ve davranış bozuklukları yanında sosyal geri çekilmeye, bilişsel yeteneklerin bozulmasına sebep olan kronik bir psikiyatrik hastalıktır. Hastalığın yaşam boyu yaygınlığı dünya çapında yüzde 0,5 ile yüzde 1,5 arasında değişmektedir.

Psikiyatrik rahatsızlıkların, günümüzde tanı ve tedavisinde olan gelişmeler etyolojik nedenlere olan ilgiyi de artırmaktadır. Şizofreni üzerine yapılan etyolojik çalışmalarda hastalığın genetik, nörogelişimsel, nörokimyasal ve nörodejeneratif modellerde açıklandığı görülmüştür(1). Şizofrenide nörodejeneratif hastalıkların bazı özellikleri bulunduğu varsayılmaktadır. Yapılan çalışmalarda nörodejenerasyona yol açtığı varsayılan fizyopatolojik süreçler sonucunda antioksidan düzeneklerde bozukluk, oksijen radikallerinde artış gibi inflamatuvar mekanizmaların yer aldığı gösterilmiştir(2).

İnflamatuvar yanıtın, şizofreni de dahil birçok psikiyatrik rahatsızlıkta uzadığı veya bozulmuş olduğu gösterilmiştir. Şizofreni tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda periferik IL-6, IL-1 β ve TNF- α , IL-8 reseptör sayısında artış rapor edilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin artış gösterdiği gösterilmiştir(3).

CRP/Albumin, Platelet/Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit ve Monosit/HDL gibi parametrelerin yeni inflamasyon belirteçleri olarak kullanılabileceğini gösteren güncel çalışmalar mevcuttur.

Monositler, proinflamatuvar ve prooksidan sitokinlerin sentez ve salınımında önemli rol alırlar(3). HDL ise antitrombotik, antienflamatuvar ve antioksidan etki gösterir(4). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, monosit/HDL oranının (MHO) inflamasyon ve oksidatif stresin yeni bir belirteci olabileceğini göstermiştir. Bu yönü ile inflamatuvar ve inflamasyon ilişkili hastalıklarda bir ölçüt olarak kullanılabilmektedir(5). Ancak şizofreni ile MHO'nın klinik parametrelerle ilişkisi henüz çalışılmamıştır.

CRP/albumin oranı yeni bir inflamasyon skorudur ve çeşitli hastalıklarda inflamasyon şiddeti ile ilişkili saptanmıştır(6). CRP ve albumin, akut faz reaktanlarıdır. Literatürde kanser, akut pankreatit, ülseratif kolit ve hepatit B gibi inflamasyonla seyreden

birçok hastalıklarda serum CRP/albumin düzeylerini araştıran çok sayıda çalışmalar mevcut olup(7), şizofreni gibi psikiyatrik nörodejeneratif hastalıklarda çalışmalar kısıtlıdır.

Total beyaz küre ve alt tipleri sayımı ve bunların oranları Nötrofil-Lenfosit oranı, Platelet-Lenfosit oranı , Lenfosit-Monosit oranı kronik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır(8). Son yıllarda tanımlanan bu inflamatuvar parametreler periferik kan analizinden kolaylıkla hesaplanabilmektedir. Psikiyatrik hastalıklar üzerine yeteri çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Sonuç olarak şizofreni, genetik yatkınlığın önemli rol oynadığı, nörotransmitter sistemlerindeki bozukluklarla seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır. Günümüzde temel olarak dopaminerjik aşırım üzerine etkili mevcut antipsikotik ilaçlar, özellikle hastalığın seyrinde önemli rol oynayan ve kimi zaman tedaviyi kısıtlayıcı faktörler olarak karşımıza çıkan negatif ve bilişsel fonksiyon bozukluklarının düzeltilmesinde yetersiz kalmaktadır(9) . Bu bağlamda, hastalığın karmaşık patogenezinin aydınlatılmasına ilişkin yeni yaklaşımlar giderek artmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında son yıllardaki çalışmalar anormal inflamatuvar yanıtların şizofreni patofizyolojisinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir(10).

Biz de çalışmamızda yeni inflamatuvar faktörler olarak son zamanlarda literatürde çalışılmaya başlanan CRP/Albumin, Platelet/Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit ve Monosit/HDL gibi parametrelerin şizofreni tanılı hastalarda klinik parametreler ile ilişkisini inceleyerek, inflamatuvar faktörlerin rolünün tam olarak aydınlatılması, hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması ve etkin terapötik yaklaşımların oluşturulmasına katkı sağlamayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Şizofreni

2.1.1. Tanım

Şizofreni genellikle 20'li yaşların başında başlayan, bilişsel, algısal, duygusal ve davranışsal bozukluklar gibi ciddi yıkımlara neden olan, kronik seyirli bir ruhsal bozukluktur (11). Bilişsel, negatif ve pozitif belirtilerle seyreden şizofreni, özbakım, kişiler arası ilişkiler gibi alanlarda ciddi yetersizliğe sebep olarak hem mesleki hayatta hem de toplumsal hayatta önemli sorunlara neden olabilmektedir(12). Dikkat ve konsantrasyonda güçlük, problem çözme yeteneğinde azalma en sık gözlenen bilişsel belirtilerdir. Ayrıca sanrılar, delüzyonlar, dezorganize konuşma ve davranış pozitif belirtiler olarak hastalığa eşlik ederken, negatif belirtiler olarak katatoni, sosyal geri çekilme, affektif küntlük, anhedoni görülebilir(13).

Şizofreni, heterojen bir etyolojiye sahip olan bir grup bozukluğu bünyesinde bulundurmaktadır. Hastaların tedaviye verdiği cevap, klinik gidişat, hastalığın süreçteki seyri hastadan hastaya çok farklılık göstermektedir. Fakat şizofreninin hastalar üzerindeki etkisi hemen her zaman kalıcı ve ağır bir şekilde gözlemlenir(11).

2.1.2. Tarihçe

Bilim adamları eski zamanlardan itibaren psikiyatrik hastalıkları araştırmaya değer bulmuştur. Ortaçağ Avrupa döneminde şeytana tutulmuş olduğu düşünülen çoğu kişinin, günümüzde şizofreninin tanımlanması ile birlikte aslında şizofreni hastalığına sahip olduğu anlaşılmaktadır(14). Morel, 1860 yılında “dementia precoce” (erken demans) terimini ilk olarak ortaya atan kişidir. 19. Yüzyılın ilerleyen yıllarında Hecker “hebefreni”yi, Kahlbaum ise “katatoni”yi tanımlamıştır(15). 1899'da Kraepelin bu ifadelerin hepsinin tek bir hastalığa ait olduğunu düşünmüş ve “dementiapræcox” ifadesini kullanmıştır(16).

“Şizofreni” terimini kullanan ilk kişi İsviçreli bir psikiyatrist olan Bleuler'dir. 1911 yılında Bleuler, Yunanca'da bulunan 'bölünmüş' anlamına gelen ''şizo'' ve akıl anlamına gelen ''frenos'' kelimelerini birleştirerek şizofreni terimini günümüzde de halen kullanılan versiyonuna ulaştırmıştır. Bleuler temel patolojiyle ilişkili olarak her şizofreni tanılı

hastada bulunması gereken 4A belirtisini kitabında yayınlamıştır. Bleuler'in 4A belirtisi olarak bilinen bu belirtiler; ambivalans (çift değerlilik), anormal duygulanım (affekt), otizm (autism), çağrışım (assosiasyon) bozukluğudur(17). İkincil ve ek belirtiler olarak da sanrılar, varsanılar, katatoni gibi devinim bozuklukları yer almıştır (18).

1952 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından DSM-I sistemi yayınlanmıştır. DSM-I'de şizofreni ve şizofrenik reaksiyonlar olarak geçmektedir. DSM-II sisteminde "reaksiyon" kelimesi çıkarılmış ve şizofrenik bozukluklar olarak tanımlanmıştır. DSM-III'te şizofreni için sınırlar netleştirilmiştir. Organik nedenlerin dışlanması gerektiği vurgusu yapılmış, ayrıca kronik seyirli olduğu belirtilmiş, pozitif belirtilere dikkat çekilmiştir. DSM-4'te şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar başlığı seçilmiştir. Günümüzde de halen geçerliliğini koruyan DSM-5 ise 2013 yılında yayınlanmıştır(19).

2.1.3. Epidemiyoloji

Toplumda görülen ruhsal bozukluklar içerisinde en sık rastlanılan hastalıklardan birisi de şizofrenidir. 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan bir çalışmada Global Hastalık Yüğü araştırılmış ve yeti yitimine sebep olan ruhsal hastalıklar ve madde kullanım bozuklukları arasında birinci sırada şizofreni bulunmuştur(20).

Türkiye'de yapılan bir araştırmada genel toplumda şizofreni sıklığı 8.9/1000 kişi olarak saptanmıştır. Bu çalışmada yapılan yoruma göre diğer ülkelere göre Türkiye'de şizofreninin daha sık görüldüğü sonucuna varılmıştır(21). Bir meta analiz sonucuna göre erkek/kadın oranının 1.4 olduğu bildirilmekte ve erkeklerde daha sık görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır(22).

2.1.4.Etyoji ve Risk Etmenleri

Şizofreninin başlangıç yaşı erkeklerde ve kadınlarda farklılık göstermektedir. Kadınlarda erkeklerden 4-5 yıl daha geç başlamakta ve daha iyi seyirli izlenmektedir(23). Belirtiler, şizofreni tanılı hastalarda genellikle genç erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde 15-25 yaş aralığı, kadınlarda ise 25-35 yaş aralığında pik görülmektedir(24). Kış aylarında doğmuş olan kişilerde şizofreni sıklığı daha fazla saptanmıştır. Nedenine yönelik ise kış aylarında daha sık görülen viral enfeksiyonların

prenatal dönemde nöronal gelişimi etkilemesi düşünülmektedir.(24). Düşük sosyoekonomik düzey, zayıf toplumsal ilişkiler, doğum öncesi dönemde görülen yetersiz bakım, preeklampsi, diyabet, kan uyuşmazlığı, prenatal ve perinatal dönemde geçirilmiş olan enfeksiyonlar önemli risk faktörleri arasındadır. Prenatal dönemdeki geçirilmiş rubella, toxoplazma, herpes simplex gibi enfeksiyonların ilerleyen süreçte şizofreni gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir(25). Ayrıca kannabinoid kullanımına yönelik de yapılan çalışmalar mevcuttur. Esrar tüketiminin şizofreni hastalığı riskini artırdığı bilinmektedir (24).

Şizofreni, etyojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış hastalıklardandır. Son yüzyıl içerisinde özellikle etyojisine yönelik sık çalışmalar yapılmaktadır. Kalıtım, görüntüleme, nörokimyasal birçok çalışma etyojiyi aydınlatmak amacı ile sürdürülmektedir. Şizofreni ile ilgili çeşitli etyojik hipotezler ileri sürülmüştür.

2.1.4.1. Kalıtım

Şizofrenide genetik geçişe yönelik yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere, ailedeki şizofreni tanılı birey sayısı ne kadar çok ise ve akrabalık derecesi ne kadar yakın ise risk o denli fazla olmaktadır. Genetik geçiş kabul edilmektedir, ancak hastalığın ortaya çıkması için farklı etmenlerin de var olması gerekir. Yalnızca genetik değil aynı zamanda çevresel etkenler de önemli rol oynamaktadır.

Genetik yatkınlığın araştırılabilmesi için birçok aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları yapılmıştır. Şizofreni tanılı hastaların 1. Derece yakınlarında hastalık görülme sıklığı 10 kat artmaktadır(26). Ebeveynlerden biri şizofreni hastalığına sahip ise kişide şizofreni gelişme riski %13, hem anne hem babada şizofreni tanısı mevcut ise risk yaklaşık olarak %40 olarak belirlenmiştir(27).

Yapılan moleküler genetik araştırmalar, multi etkenli ve multigenli görüşü benimsemektedir. Tek bir gen rol oynamaz, birçok gen hastalık ile ilişkili tutulmaktadır(23). Kalıtsal olarak 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 13q, 18q ve 22q genlerinin şizofreni ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir(28,29).

2.1.4.2. Nörokimyasal Görüş

Şizofreni hastalığının etyolojisinde nörokimyasal değişikliklerin rolü belirgindir. Bu nörokimyasal değişiklikler özellikle 4 nörotransmitter ile ilgili bulunmuştur. Bu kimyasal iletiler; dopaminerjik sistem, serotonerjik sistem, glutamaterjik sistem ve GABAerjik sistem ile ilişkilendirilmiştir. Günümüzdeki en yaygın kabul gören nörokimyasal hipotez, dopaminerjik sistem üzerine geliştirilmiş olan dopaminerjik hipotezdir.

2.1.4.2.1. Dopaminerjik Görüş

Şizofreni ile ilgili ortaya atılan en tutarlı görüş, dopamin hipotezidir. Bu hipoteze göre, şizofrenide dopaminerjik aktivasyonda artış bulunmaktadır(30). Hastalığın tedavisi için dopaminerjik reseptörlerin blokajı gerekmektedir. Amfetamin, metilfenidat, kokain gibi dopaminerjik etkinliği artıran maddelerin insanlarda psikotik tabloları açması şizofreni etyolojisinde dopamin hipotezini desteklemektedir(31). Bu nedenle şizofreni hastalığının tedavisinde dopaminerjik reseptör blokajı yapan antipsikotikler kullanılmaktadır. Ayrıca antipsikotik ilaçların şizofreni semptomlarında düzelmeye sebep olması da dopaminerjik hipotezi destekler niteliktedir.

2.1.4.2.2. Serotonerjik Görüş

Yapısal olarak serotonin benzerliği bulunan ve serotonin reseptörlerine yönelik afinitesi bulunan LSD'nin sağlıklı kişilere uygulandığında halüsinasyonlara neden olması şizofrenide serotonin hipotezini gündeme getirmiştir(30).

Klozapinin dopamin reseptörlerinin yanı sıra güçlü 5HT-2A antagonizması özelliği bilinmektedir. Klozapin gibi atipik antipsikotiklerin gerek negatif gerekse pozitif semptomlar üzerine etkili olması şizofrenide dopamin ve serotonin yolları arasındaki dengede bir bozulma olduğunu düşündürmektedir(32). Serotonin hipotezi, dopamin hipotezinden ayrı bir görüş olmaktan ziyade daha çok tamamlayıcısı olarak görülmektedir.

2.1.4.2.3. Glutamaterjik Görüş

Merkezi sinir sistemindeki önemli eksitator nörotransmitterlerden biri glutamattır. Bu nörotransmitter; NMDA, AMPA ve kainat gibi reseptörler üzerinden etkisini göstermektedir. NMDA antagonisti olan fensiklidinin şizofreni tanılı hastalarda psikotik semptomları şiddetlendirmesi ve sağlıklı kişilere uygulandığında şizofrenin pozitif ve negatif belirtilerine benzer belirtiler ortaya çıkarması şizofreni patofizyolojisinde glutamat hipotezinin gelişmesine neden olmuştur(33).

2.1.4.2.4. Gama Aminobutirik Asit (GABA)erjik Görüş

GABA, merkezi sinir sisteminde bulunan ana inhibitör nörotransmitterdir. Dopamin ve glutamat nörotransmitterlerinin şizofreni ile olan ilişkisi sonrası, bu transmitterler üzerine inhibitör etkili olduğu bilinen GABA'nın da şizofreni etyojisinde etkili olabileceği düşünülmüş ve çalışmalar yürütülmüştür. GABA nöronlarında azalma veya fonksiyonlarındaki kaybın mezolimbik yolakta dopaminerjik hiperaktivasyona yol açtığı ve şizofreni belirtilerine neden olduğu ileri sürülmüştür(34).

2.1.4.3. Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Görüş

Şizofreni hastalığının nörogelişimsel mi ya da nörodejeneratif bir rahatsızlık mı olduğu ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir.

Nörogelişimsel hipoteze göre, hastalığın belirtilerinin ortaya çıkmasından çok daha önce etyojideki genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında beynin olgunlaşmasında ve gelişmesinde bozulmalar oluşmaktadır. Bu dönemdeki beyinde olan değişimler nöronal çoğalma, farklılaşma ve göçte meydana gelen bozulmalar, nöronal sinaps ve devre oluşumundaki anormallikler olarak sayılabilir. Meydana gelen değişiklikler sonucunda yıllar sonra şizofreni hastalığının gelişmekte olduğu ileri sürülmektedir(35).

Nörodejeneratif hipoteze göre ise, ilk psikotik atak hastalarının beyinlerinde işlevsel ve yapısal değişiklikler olduğu gösterilmiş olsa da, sonrası dönemde nöronlardaki aksonal değişikliklerin devam etmesi, beyin hacminde azalma olması, ventriküllerdeki

genişlemenin artması bu değişikliklerin bir süreç olduğunu düşündürmektedir. Hastalık sonrası dönemde de sürecin aktif olarak dejenerasyon ile devam ettiğini savunmaktadır(36).

Nörodejenerasyona sebep olan mekanizmalar olarak; NMDA reseptörlerinin işlevselliğinde bozulma, buna bağlı olarak eksitotoksisite, piramidal nöronların inhibisyonunda GABA interferonu ile ilişkili olarak azalma olması, hücre membran fosfolipidinde metabolizma ve yapısal bozukluk meydana gelmesi, antioksidan mekanizmalarda hasar sonrası oksijen radikallerinde artma ileri sürülmüştür(37).

2.1.4.4. İnflamatuvar Görüş

Şizofreni patofizyolojisinde nöroinflamasyon hipotezi yıllar içerisinde popülerlik kazanmıştır. Sadece şizofreni hastalığında değil diğer psikiyatrik hastalıklarda da inflamatuvar süreçlerin rolü ve hastalık üzerindeki etkileri araştırılmaktadır.

İmmün sistem ve şizofreni ile alakalı olarak ilk veriler 1876 yılında Alexander Rosenblum tarafından gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilmiştir. Alexander Rosenblum, psikotik hastaları sıtma ateşi ve tifo ile tedavi etmeye çalışmıştır(38). Tetiklenme ile oluşturulan ateşin bağışıklık sistemi üzerinde oluşturduğu yanıtların, psikoz hastalarına olan etkisi halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak febril konvülziyonların psikotik belirtileri azalttığı gözlemlenmiştir.

İnflamatuvar hipotez ve nörodejeneratif hipotez birbiri ile yakın ilişki içerisinde dirler. Güncel yaklaşımlar inflamatuvar yanıtların psikiyatrik hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceğini ileri sürmektedir. Proinflamatuvar sitokin aktivitesi, mikroglia hücrelerinin kontrolsüz artışı gibi durumların şizofreni gelişiminde rol oynadığı iddia edilmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aktive olması, merkezi sinir sisteminde mikroglialar üzerinden inflamasyonu etkinleştirerek nörodejenerasyonun gelişimi ile yakından ilişkilidir(39).

Şizofrenide inflamatuvar hipoteze dayanarak tedavi seçenekleri arasında antiinflamatuvar tedavilerin yeri olabileceği düşünülmüştür. Bu konu ile alakalı olarak da çalışmalar yapılmıştır. Aspirin ile yapılan bir çift kör plasebo randomize bir çalışmada bulunan veriye göre, antipsikotik tedaviye ek olarak aspirin verilen grup ile plasebo alan

grup 3 ay süresince izlenmiş ve PANSS skorlarında aspirin kullanan grupta anlamlı bir düşüş görülmüştür(38). Aspirin gibi nonsteroid antiinflatuar ilaçların prostaglandin E2 sentezini inhibe ederek ve anti-inflatuar sitokinlerin üretimini düzenleyerek bozulan Th1/Th2 dengesini yeniden kurmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Biz de çalışmamızda şizofreni tanılı hastaların yeni inflamasyon belirteçlerinin klinik parametreler üzerindeki etkilerini belirlemeyi amaç edindik. Ayrıca şizofreni tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında kıyaslandığında, yeni inflamasyon belirteçlerin düzeylerinin istatistiksel bir fark oluşturup ooluşturmadığını inceledik. Şizofrenide oluşan anormal immün yanıt ve uzamış immün cevabın devam eden nörodejenaratif süreç ile etkileşimi sebebiyle klinik parametreler üzerinde ne tür bir etki oluşturduğunu araştırma amacıyla bu çalışmayı planladık.

2.1.5. Tanısal Özellikler ve Sınıflandırma

Psikiyatrik hastalıkların tanı ve sınıflandırmasında sıklıkla ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) ve DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda her iki sınıflandırma sistemindeki tanı ölçütlerinin güvenilir olduğu gösterilmiştir.

DSM-5 tanı ölçütleri şu şekildedir;

A. Aşağıdaki belirtilerin, bir aylık süre ya da başarı ile tedavi edilmişse daha kısa bir süre içerisinde önemli bir kesiminde en az iki tanesi veya daha fazlasının bulunması gerekir. Bulunan belirtilerden en az biri 1, 2 veya 3 olmalıdır.

- (1). Sanrılar
- (2). Varsanılar
- (3). Darmadağın, dezorganize konuşma (örn. Anlaşılmaz konuşma ya da sık sık konudan sapma gösterme)
- (4). İleri derecede dezorganize davranış ya da katatonik davranış
- (5). Duygusal katılımda azalma ya da irade kaybı gibi silik belirtiler (negatif belirtiler)

B. Kişilerarası ilişkiler, iş ilişkileri ya da kendine bakım gibi, bir ya da birden çok başlıca alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından itibaren geçen zamanın

önemli bir kesiminde, hastalığın başlangıcından önceki zamana göre belirgin olarak azalmıştır.

C. Süreğen bulgular bu hastalıkta en az 6 ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı kriterini karşılayan, en az bir aylık (ya da başarı ile tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri kapsamalıdır ve prodromal (ön) ve rezidüel(artakalan) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk prodromal ya da rezidüel evreler sırasında, yalnızca negatif belirtilerle ya da bu bozukluğun A tanı kriterinde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin eşikaltı biçimleriyle (yadırganacak denli aykırı inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

D. Şizoduygulanımsal (şizoaffektif bozukluk) ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon bozukluğu ya da iki uçlu (bipolar) bozukluk dışlanır,

Çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak yeğın (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 arta kalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (ör. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojik etkilerine bağlanamaz.

F. Otizm spektrumu kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü var ise, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanında belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarı ile tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı konur(40).

DSM-5'te şizofreninin alt tipleri kaldırılmış olup, ICD-10'a göre 9 alt tip bulunmaktadır. Bunlar basit, paranoid, katatonik, hebefrenik, ayrışmamış, post şizofrenik, kalıntı, başka ve belirlenmemiş şizofreni alt gruplarıdır.

ICD-10 tanı kriterleri ise şu şekildedir ;

Şizofreni tanısı konulabilmesi için (a)'dan (d)'ye kadar olan belirtilerden çok açık olarak en az birinin, çok açık değilse iki ya da daha fazlasının; ya da (e) den (h) ye kadar olan belirtilerden en az ikisinin bir ay ya da daha uzun süre ile bulunması gereklidir.

a) Düşünce yankılanması, düşünce sokulması ya da çekilmesi ve düşünce yayınlanması

b) Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik sanrıları (beden, kol bacak hareketleri ile ya da özgül düşünce, eylem ya da duyularla ilgili olarak)

c) Hastanın davranışları üzerinde hastaya açıklama yapan ya da kendi aralarında tartışan sesler işitme ya da bedeninin bir yerinden geldiği algılanan işitme varsanıları

d) Kültürel olarak uymayan, gerçekleşme olanağı bulunmayan başka türlü inatçı sanrılar-dinsel, politik kimlik ya da insan üstü güce, yeteneğe sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyalardan yabancılarla iletişim kurabilme gibi)

e) Herhangi bir türden inatçı varsanılar, bu varsanılar duygulanımla uyum göstermeyen gelip geçici ya da aşırı yüklü fikirlerle birlikte olmalı; ya da haftalarca, aylarca kesintisiz olarak her gün bulunmalıdır.

f) Düşünce akışında kopma ve başka düşünce sokulmaları, bunun sonucu oluşan çağrışımlarda dağınıklık (enkoherans), uygunsuz konuşma ya da neolojizm

g) Katatonik davranış, örneğin eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve stupor

h) Negatif belirtiler, örneğin belirgin apati, konuşma azlığı, duygusal tepkilerde küntleşme ya da uygunsuzluk gibi; bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ve sosyal performansın düşmesine yol açar; bu belirtiler depresyona ya da nöroleptik tedaviye bağlı değildir(41).

2.2. İnflamasyon ve İmmün Yanıt

Doğal bağışıklık sisteminin vücuttaki homeostaziye bozan stres, enfeksiyon, doku hasarı gibi durumlara karşı oluşturduğu ilk savunma mekanizması ve ilk yanıt inflamasyondur. Oluşan hasarın iyileşmesini sağlayarak vücudun yeniden denge durumuna gelmesini sağlamak inflamasyonun temel amacıdır(42). İnflamatuvar yanıt kendini sınırlar, vücut yeniden denge haline ulaştığında sonlanır, hızlı ve özelleşmiştir. Normal şartlar altında homeostaz durumunda kontrol altına alınır ve sonlanır. Ancak

denetim hali bozulduğunda sürekli bir inflamasyon hali oluşur ve sağlıklı dokular da bu inflamatuvar yanıtta etkilenir(43).

Doğal ve adaptif (edinsel) olmak üzere iki tip immün yanıt bulunmaktadır. Her iki immün cevap da kendi içerisinde iki ayrı gruba ayrılmaktadır. Bunlar; hücresel ve humoral bağışıklıktır. Doğal immün yanıtın hücresel komponentini natural killer (NK) hücreler, granülosit, monosit/makrofaj oluştururken, humoral komponentini ise akut faz reaktanları ve kompleman sistemi meydana getirir. Adaptif (edinsel) immün yanıtta ise ; hücresel komponentte T ve B lenfositler, humoral komponentte özgün antikorlar görülmektedir(30).

Doğal bağışıklıktaki ana görev vücuttaki patojenleri özgül (spesifik) olmayan bir şekilde ortadan kaldırmak, ayrıca spesifik T ve B lenfositleri aktive ederek özgül yanıtın başlamasına aracılık etmektir. Doğal tip immün yanıtta hafıza oluşmaz. Vücuda giren patojenlerin özgül olarak tanınması adaptif (edinsel) bağışıklık ile mümkün olur. Bellek (hafıza) hücreleri daha önce karşılaşmış olan patojeni tanır, ilk karşılaşmasına göre daha kuvvetli ve daha erken bir cevap oluşturur. Adaptif tip immün yanıtta en önemli hücre grubu (Th) T hücreleridir(44).

İnflamatuvar süreçte rol oynayan sitokinler; monositler makrofajlar gibi periferik hücrelerden, aynı zamanda astrositler mikrogliyalara gibi santral sistemden salgılanan glikoproteinlerdir. Adaptif ve doğal bağışıklık arasındaki dengenin korunmasında sitokinlerin önemli bir rolü bulunmaktadır(43). Sitokinler 2 gruba ayrılmaktadır. Bunlar; proinflamatuvar sitokinler ve antiinflamatuvar sitokinlerdir. Proinflamatuvar sitokinler immün sistemde aktivasyona neden olur. Antiinflamatuvar sitokinler ise yangıyı baskılar, doku onarımı sağlar. IL-1 , IL-6, IL-8 gibi sitokinler proinflamatuvar özellikte iken, IL-4, IL-10, TGF-beta ise antiinflamatuvar özelliktedir(42).

2.3. Şizofrenide İnflamasyonun Rolü

Şizofreni, ailesel yükün (genetik) önem arz ettiği, nörodejeneratif süreçlerin ve nörogelişimsel olarak bozulmaların görüldüğü karmaşık yapılı nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Bilim dünyasının gelişmesi ve ilerlemesi ile birlikte hastalığın çevresel, moleküler, fizyolojik, genetik çerçevede patofizyolojisinin anlaşılmasına yönelik

alışmalar günümüzde giderek popülerlik kazanmıştır. şizofreninin kompleks patogenezi gereği konu hala net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Ancak yapılan güncel çalışmalar anormal immün bulguların önemli bir rolü olduğunu gösterir niteliktedir(45). Bulgular çoğunlukla inflamasyon aşamalarındaki değişiklikler ile açıklanmıştır(42,43).

İnflamatuvar süreç; akut ve kronik inflamasyon olarak iki bölümden oluşur. Akut inflamasyon hızlı başlangıçlı iken, kronik ise daha geç başlar ve daha uzun sürer. Ayrıca fibrozise ve doku yıkımına neden olur(44). şizofreni hastalığında düşük dereceli kronik bir inflamasyonun olduğu düşünülmektedir(45). Kronik inflamasyon nedeniyle hücresel stres ve işlev bozukluğu meydana gelir. Bu durum meydana geldiğinde yıllarca hatta on yıllarca fark edilmeden vcoda ciddi zararlar verebilir.

Erken dönemde maruz kalınan enfeksiyonlar çalışmalara konu olmuştur. Perinatal dönemdeki patojenlerin, şizofreni etyolojisindeki yeri uzun süredir tartışılmaktadır. İnfluenza epidemileri döneminde yapılmış olan epidemiyolojik araştırmalarda bu dönemde doğan kişilerde daha fazla şizofreni riski olduğu bildirilmiştir. Ayrıca influenzanın daha çok görüldüğü kiş aylarında doğan kişilerde de şizofreni sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir(46).

9 yıllık bir zaman diliminde 12000 gebenin izlemi ile ortaya çıkan, 2004 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada gebelerden alınmış olan serumların incelenmesiyle; gebeliğinin ilk yarısında gelişmiş olan maternal influenza enfeksiyonunun ilerleyen dönemde şizofreni olma riskini 3 kat arttırdığı, ilk 3 aylık dönemde maruz kalınan maternal influenza enfeksiyonunun ise riski 7 kat arttırdığı gösterilmiştir(47). İnfluenza dışında serolojik olarak tespit edilen CMV, Tip 2 HSV, T.gondii gibi diğer maternal enfeksiyonlarda da, annedeki artan inflamasyon belirteçleri ile ilerleyen dönemde artmış şizofreni gelişimi riski ile ilişki bulunmuştur(48).

Eski yıllarda yapılan araştırmalar çoğunlukla prenatal dönemdeki enfeksiyonlara yoğunlaşmıştır. Ancak yapılan güncel araştırmalar gösteriyor ki sadece prenatal değil aynı zamanda neonatal, infantil hatta erişkin dönemde geçirilmiş olan enfeksiyonların da şizofreni gelişme ihtimalini artırabildiği ortaya çıkmıştır. Çocukluk döneminde geçirilen merkezi sinir sistemi viral enfeksiyonlarının erişkinlik yıllarında şizofreni gelişme riskini 2 kat arttırdığı gösterilmiştir(49).

Hayatın erken döneminde enfeksiyona maruz kalmanın şizofreni riskini arttırdığı gösterilmiş olsa da çoğu enfeksiyon etkeninin plasentayı geçemediği bilinmektedir. Şizofreni gelişimi için ortam hazırlayan merkezi sinir sistemi açığa çıkan hasar bırakan faktörlerin, enfeksiyonlara sekonder cevap olarak üretilen maternal ya da fetal immün sistem elemanları olduğu düşünülmektedir.

Şizofreni tanılı hastalardaki genetik değişikliklerin inflamasyonla ilişkisini araştıran da bir çok çalışma yürütülmüştür. Hastalığa genetik yatkınlık sağlayan genleri tanımlayabilmek için geniş katılımlı genom düzeyinde ilişkilendirme araştırmaları başlatılmıştır. Bu çalışmalarda genetik varyantlardan özellikle 6.kromozomda (6p22) major histokompatibilite kompleksi (MHC) içinde olan genlerin şizofreniye yatkınlık oluşturduğu konusunda tutarlı bir görüş birliği sağlanmaktadır. MHC gen bölgesinin inflamasyon gelişimi ile ilişkili olduğu, immün sistemde görevli olduğu bilinmektedir. Ayrıca birçok başka çalışmada da immünite sistemi ile ilgili genlerde oluşan varyantların şizofreni ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir(42,50).

Şizofreni hastalığı için son yıllarda sitokin temelli bazı hipotezler ortaya atılmıştır. Bir çalışmada şizofreni tanılı hastalarda Th1/Th2 dengesinin bozulduğu ve bu dengenin Th2 yönüne kaydığı, Th1 yanıtının azaldığı savunulmuştur. Ancak yapılan güncel araştırmalar şizofrenide Th1 Th2 olarak her 2 tarafta da inflamatuvar yanıtın arttığı pro-inflamatuvar yanıtı cevap olarak kompanse etmek amacıyla antiinflamatuvar yanıtın da gelişeceği görüşü desteklenmektedir(46).

Sitokinler ile şizofreni hastalığı arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda periferik sitokinlerden IL-2R, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin kan düzeylerinin, şizofreni tanılı hastalarda PANSS ile ölçülen şiddetli belirtilerin ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır(46). IL-8'in kan düzeyi yüksekliği ile şizofreninin kronisitesi arasında ilişki saptanmıştır(44). IL-1a ve IL-6 düzeyleri ile akut psikotik alevlenme arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir(50).

2.4. İnflamasyon Belirteçleri

İnflamasyonla ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda prognoz ve tanıyı belirlemede yardımcı olabilecek parametreler incelenmektedir. Bu çalışmalara bakıldığında inflamasyonun bu hastalıkların oluşmasında ve ilerlemesinde etkisi olabileceğini destekler

nitelikte sonuçlar çıkmaktadır. Psikiyatri alanında ise tanı, tedavi ve prognozda kullanılabilecek bir inflamatuvar göstergenin henüz bulunmamış olması bu alanda yeni çalışmaların yapılmasına neden olmaktadır. İnflamasyonla ilgili olarak periferik kan örneklerinden hesaplanan hücre sayıları ve bunların birbirleriyle oranlarının farklılıklarının çeşitli hastalıklarda inflamatuvar yanıtı gösterdiği bulunmuştur(51,52).

10 serum sitokini incelenerek ve 62 çalışmanın derlemesi yapılarak oluşturulan bir meta analizde IL-1, IL2R ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca şizofreni tanılı hastalarda plazma CRP düzeylerinde artış ve negatif akut faz reaktanı olan albumin de ise azalma gösterilmiştir(50). Tam kan sayımlarından türetilen inflamasyonun periferik biyobelirteçleri son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada araştırılmış ve şizofreninin patogenezi yansıtabileceği öne sürülmüştür. Biz de çalışmamızda bu periferik biyobelirteçlerden olan CAO, NLO, PLO, LMO ve MHO düzeylerini değerlendirdik.

2.4.1 CRP/Albumin

CRP/Albumin oranı alan yazına bakıldığında birçok kanser türünde ve hastalıkta hem prognostik açıdan hem de tanı ve tedavi etkinliği açısından araştırılmakta olan bir göstergedir. Pankreatik kanser ile yapılan ve 163 hastanın dahil edildiği bir çalışmada prognostik faktör olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır(53). 3600 hastanın dahil edildiği yapılan bir başka çalışmada ise akut şiddetli ülseratif kolitli hastada steroid tedavisinin yanıtını belirlemede CRP/Albumin oranının kullanılabileceği gösterilmiştir(54). CRP/Albumin oranıyla ilgili yapılan başka bir çalışmada ise 35 anterior üveitli hasta ile 35 sağlıklı kontrolün dahil edilmiş olup şiddetli anterior üveitte daha fazla olmak üzere ılımlı ve şiddetli üveitte sağlıklı kontrole göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçların hastalık aktivasyonunu gösterebileceğine dair sonuçlar elde edilmiştir(55).

CRP/Albumin oranının psikiyatrik hastalıklarda çok çalışılmamış bir gösterge olup bununla alan yazında 2020 yılında yapılan bir çalışmada psikotik ataktaki şizofreni tanılı hastalar, remisyonadaki şizofreni tanılı hastalar ve kontrol grubunu karşılaştırılmıştır. Çalışmada her iki şizofreni grubunda kontrole kıyasla anlamlı derece daha yüksek CRP/Albumin oranına sahip olduğu gösterilmiştir(56).

Akciğer kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada inflamasyon ve depresyonun CRP/Albumin oranıyla ilgili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlara baktığımızda düşük albumin seviyeleri ve yüksek CRP seviyelerinin ve buna bağlı olarak oldukça yüksek çıkan CRP/Albumin oranının depresyonla ilişkisi olduğu; hatta şiddetli depresyonu olanlarda bu seviyenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(57). CRP/Albumin oranı bu yazı yazıldığı tarihte alan yazında şizofreniyle ilgili olarak çok fazla çalışılmamıştır.

2.4.2. Platelet/Lenfosit

Platelet/Lenfosit oranı, mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölümü ile bulunur. Kronik inflamasyonda yalnızca nötrofil değil diğer lökosit alt tiplerinin de etkisi olması sebebiyle PLO oranının olası etkilerinin saptanması düşünülmüştür. Platelet lenfosit oranının bazı hastalıklarda inflamasyonu gösteren bir parametre olduğu belirtilmiştir. Sistemik enflamasyonla seyreden hastalıklarda, bazı jinekolojik ve gastrointestinal kanserler ve kardiyovasküler hastalıklarda artış gösterdiği bildirilmiştir.

Plateletler immün yanıtta rol oynayan hücrelerden biridir. Serotonin, glutamat epinefrin, P-selektin ve sitokinler gibi inflamatuvar belirteçlerle aktive olmaktadır. Platelet sayılarındaki artışın, otoimmün hastalıklarda aktivite artışı, komorbidite varlığı, antiinflamatuvar terapi yanıtı ile korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur(58–60).

Platelet/Lenfosit oranının birçok çalışmada ve hastalıkta inflamatuvar süreçleri gösterdiği kanıtlanmıştır(61). Yapılan bir çalışmada artmış PLO seviyelerinin IL-6, TNF-a gibi pro-inflamatuvar sitokinlerle pozitif yönde korele olduğu gösterilmiştir(62). Başka bir çalışmada ise PLO ve afektif hastalıklara bakıldığında, PLO'nun Bipolar Afektif Bozukluk manik hastada, ötimik veya mikst atağa kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir(63).

PLO'nun şizofreni tanılı hastalarda çalışıldığı 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise 105 sağlıklı ve 105 şizofreni tanılı hasta dahil edilmiş ve PLO değerlerinin şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre relaps dönemlerinde anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada relaps döneminde artan PLO düzeylerinin aynı hastalarda antipsikotik tedaviyle remisyona girdiklerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü bulunmuştur(64).

2.4.3. Nötrofil/Lenfosit

Nötrofil/Lenfosit oranı birçok hastalıkta ve psikiyatrik bozukluklarda inflamasyonun bir göstergesi olarak çalışılmış bir parametredir(64). Nötrofiller ve lenfositler doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Nötrofil, granülositlerin sayıca en büyük kısmını oluşturmaktadır.

İmmün süreçlerin başlamasında ve sürdürümünde önemli roller almaktadır. Nötrofiller salgıladığı nötrofilelastaz enzimi ile kronik inflamasyonda etkindir. NLO'nun kritik hastalığı olanlarda düşük düzey sistemik inflamasyonun güvenilir ve yeni göstergelerinden biri olduğu gösterilmiştir(65). NLO seviyelerindeki artışın TNF-a, IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerle pozitif yönde korelasyonu olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır(62). NLO'nun inflamasyon hipotezlerinin araştırıldığı major depresif bozukluk; bipolar afektif bozukluk ve şizofreni gibi birçok hastalıkta çalışıldığı alan yazında görülmektedir. Yapılan bir çalışmada PLO ve NLO değerlerine bakıldığında depresyon hastalarında, PLO ve NLO'nun major depresif bozukluk hastalarında yüksek olduğu, fakat bipolar afektif bozukluk depresif atak hastalarında major depresif bozukluğa kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür(66,67).

2.4.4. Lenfosit/Monosit

Doğal bağışıklık sisteminin hücrelerinden biri olan monositler ve lenfositler inflamasyonun göstergelerinden biridir. Bunların oranlanmasından oluşan değerler, Guillain-Barre Sendromu, aktif tüberküloz, malarya gibi pek çok hastalığın tanısında ve prognozunda bir değerinin olduğu gösterilmiştir(52).

LMO birçok kanser türünde hastalığın tanısında ve prognozunda kullanılması açısından araştırılmıştır. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalar LMO'nun prognostik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ve inflamasyonu gösterdiği sonucuna varılmıştır(68). 11.683 hastanın dahil edildiği bir meta analizde kolorektal kanseri olan hastalarda LMO'nun prognozu gösterebileceği kanıtlanmıştır(69).

Kanser gibi inflamasyonun önemli rol oynadığı hastalıklarda çokça çalışılan LMO gibi inflamasyon göstergeleri son dönemde inflamasyonun patogeneizde rol oynadığı düşünülen şizofreni gibi hastalıklarda da çalışılmaya başlanmıştır.

2.4.5. Monosit/HDL

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL); antitrombotik, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri olaran bir lipoproteindir. HDL'nin düşük dansiteli lipoprotein(LDL) oksidan etkilerinin inhibe ettiği ve endotel üzerindeki negatif etkilerini azalttığı gösterilmiştir(70). Nötrofil, lenfosit, monosit, plateletler ve bunların birbirlerine oranları gibi HDL'inde bu parametrelere oranının yeni inflamasyon göstergeleri olarak araştırılmakta ve inflamatuvar hastalıklarda sistemik inflamasyon ve oksidatif stresi de gösterebileceği düşünülmektedir(71–74).

Monosit/HDL oranının (MHO) kardiyovasküler hastalıklarda, kanserde iskemik inmede, Parkinson hastalığında ve erektil disfonksiyonda oluşmasında ve prognozunda etkili olabileceğine dair yayınlar alan yazında bulunmaktadır(75–77).

MHO'nun psikiyatrik hastalıklarla ilişkisine bakıldığında ; şizofreniyle ilgili birkaç çalışma bulunmaktadır. 2021 yılında yapılan bir çalışmada 75 şizofreni tanılı hasta ve 74 sağlıklı kontrolün dahil edildiği ve şizofreni grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak daha anlamlı düzeyde yüksek MHO düzeyleri olduğu görülmüştür(78).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız tanımlayıcı, kesitsel ve retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmış olup Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2022/7-19 sayılı 25.10.2022 tarihli karar ile izin alınmıştır. (Ek-1)

3.2.Olgu ve kontrol gruplarının belirlenmesi

Çalışmaya 01.01.2019 ile 01.06.2022 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri servisinde DSM-5 tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı ile yatırılarak tedavi görmüş hastalar dahil edilmiştir. Birden fazla yatışı olan hastalarda son yatıştaki veriler referans alınmıştır. Hastaların CRP/Albumin, Platelet/Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit ve Monosit/HDL değerleri hastane kayıt sistemi üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubu olarak 01.01.2019 ile 01.06.2022 tarihleri aralığında psikiyatri polikliniğine işe giriş muayenesi, sürücü ehliyeti başvuru muayenesi ve askerlik muayenesi gibi sebeplerle başvurmuş ve herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan sağlıklı bireyler dahil edilmiş olup bu kişilere ait kan değerleri hastane kayıt sistemi üzerinden incelenmiştir.

Hastaların; hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, yatış sayısı, atak sayısı, ortalama antipsikotik doz (olanzapin ile eşdeğer dozu), aile öyküsü (1. Ve 2. Derece yakınlarda psikiyatrik hastalık öyküsü), şizofreni tanısı almış hastaların ve sağlıklı kontrollerin CRP/Albumin, Platelet/Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit ve Monosit/HDL değerleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma öncesinde yapılan power analize göre $p < 0,05$, etki büyüklüğü 0,5 , gücü 0,80 olarak kabul edildiğinde uygulanacak olan standart t testi / one way anova testine göre önceki çalışmaların değerlendirilmesi sonucu standart deviasyon=3,99 öngörmüş olup örneklem büyüklüğü hesaplandığında her grupta en az 84 kişi bulunması gerektiği saptanmıştır. Biz de çalışmamıza bu bilgiler ışığında 103 şizofreni tanılı hasta ve 112 sağlıklı kontrol dahil ettik.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Gönüllü-Hasta Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18-65 yaş aralığında olması
2. DSM-5 tanı sistemine göre şizofreni tanı kriterlerini karşılıyor olması
3. Psikotik atak nedeniyle hastanemizde yatarak tedavi görmüş olması
3. Düzenli psikiyatri takibi olması
4. Yaş, cinsiyet gibi demografik bilgilerinde eksiklik olmaması
5. Hemogram, HDL, Albumin ve CRP değerinin hastanede sisteminde bulunması

Gönüllü-Kontrol Grubunun Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18-65 yaş aralığında olması
2. Psikiyatrik bir hastalık tanısı olmaması
3. Sistemik bir hastalık tanısı olmaması
4. Kan değerlerinin hastane bilgi sisteminde bulunması
5. Yaş, cinsiyet gibi demografik bilgilerinde eksiklik olmaması

3.4. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Gönüllü-Hasta Grubunun Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. 18-65 yaş aralığı dışında olması
2. Sistemik bir hastalık tanısı olması
3. Sosyodemografik bilgilerinin hastane sisteminde bulunmaması
4. Düzenli psikiyatri takibi olmaması
5. Ek bir psikiyatrik bozukluk tanısı almış olması
6. Kan değerlerinde eksiklik bulunması

Gönüllü-Kontrol Grubunun Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. 18-65 yaş aralığında dışında olması
2. Psikiyatrik bir hastalık tanısı olması
3. Sistemik bir hastalık tanısı olması
4. Sosyodemografik bilgilerinin hastane sisteminde bulunmaması
5. Kan değerlerinde eksikliklerin bulunması

3.5 Laboratuvar Analizi

Kan ölçümleri Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmıştır. Kan değerleri UniCel® DxI 800 (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA) cihazı ile ölçülmüştür.

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı verilerine göre değerlendirme yapılmıştır. Laboratuvardan elde edilen değerler için; CRP düzeyi 0-0,80 mg/dL değerleri, albumin düzeyi 3,5-5 g/dL değerleri, HDL düzeyi 35-65 mg/dL değerleri, lenfosit düzeyi $0,6-3,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ değerleri, monosit düzeyi $0,3-0,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ değerleri, nötrofil düzeyi $2-7,15 \times 10^3/\mu\text{L}$ değerleri, platelet düzeyi $142-424 \times 10^3/\mu\text{L}$ değerleri arasında normal olarak kabul edilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 sürümü programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ve sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Elde edilen verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile basıklık ve çarpıklık değerlerine bakılarak belirlenmiştir.

Verilerin normal dağılım göstermesi durumunda, gruplar arası karşılaştırmalar ise bağımsız örneklem t testi ile yapılmış ve tanımlayıcı değerleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise, gruplar arasında karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmış olup betimleyici değerler medyan(min-max) olarak verilmiştir.

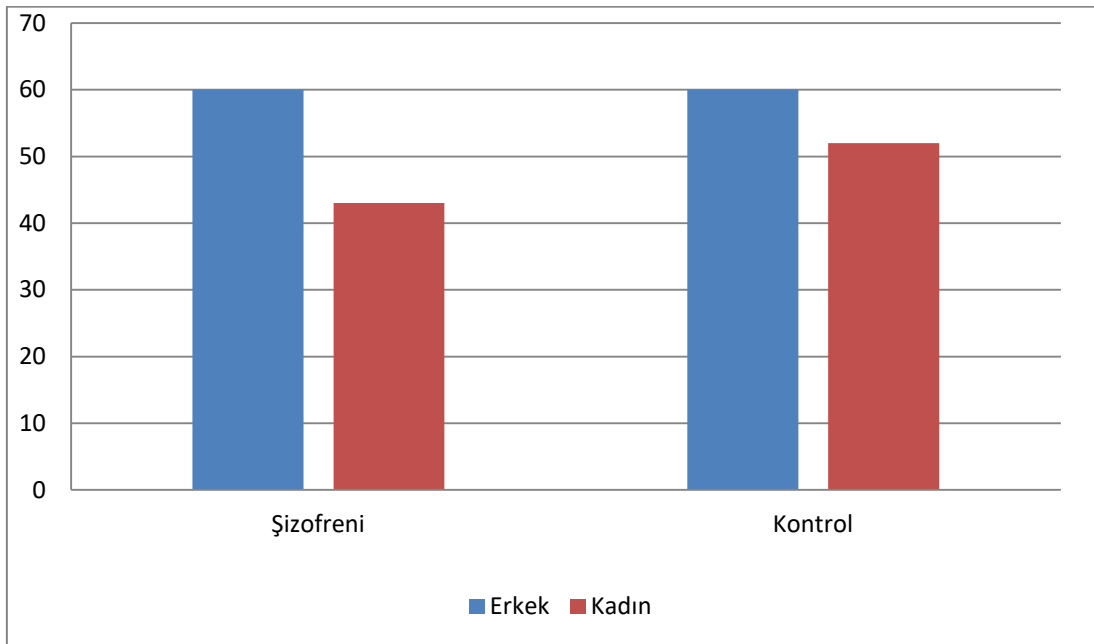
Çoklu gruplarda tek yönlü ANOVA analizi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Belirlenen inflamatuvar belirteçlerin şizofreni hastalığı için risk faktörü olarak değerlendirilip değerlendirilmeyeceğinin araştırılması açısından, değişkenlerin birbiri üzerindeki etkilerini incelemek için ikili lojistik regresyon ve çoklu doğrusal lojistik regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm değerler için $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Bulgular

Çalışmaya 103 şizofreni tanılı hasta ve 112 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Şizofreni tanılı hastaların 60'ı (%58,2) erkek, 43'ü (%41,8) kadındı. Sağlıklı kontrol grubunda ise 60'ı (%53,6) erkek, 52'si (%46,4) kadın olduğu görülmüştür. Şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun cinsiyetlere göre dağılımı grafik 1'de gösterilmiştir. Şizofreni tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.



Grafik 1: Şizofreni ve Kontrol Grubunun Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Şizofreni tanılı hastalarda cinsiyetlere göre yaş ortalamalarına bakıldığında ; kadın cinsiyettekilerin yaş ortalaması $38,45 \pm 9,1$ iken, erkek cinsiyete bakıldığında yaş ortalamasının $37,45 \pm 9,52$ olduğu görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubuna bakıldığında ise erkek cinsiyettekilerin yaş ortalaması $35,5 \pm 7,22$ iken, kadın cinsiyettekilerin yaş ortalaması ise $38,09 \pm 12,32$ olduğu görülmüştür.

Şizofreni tanılı hastalar içinde erkek ve kadın cinsiyet arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p=0,661$). Sağlıklı kontrol grubunda erkek ve kadın cinsiyet arasında fark olup olmadığına bakıldığında ise yaş

ortalamasının her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür ($p=0,54$).

Her iki grup cinsiyete bakılmaksızın yaş ortalaması açısından değerlendirildiğinde şizofreni grubundaki hastaların yaş ortalaması $38,26\pm9,4$ iken, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise $36,79\pm9,77$ olduğu görülmüştür. Her iki grup yaş ortalaması açısından değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı olmadığı görülmüştür($p=0,12$).

Tüm katılımcıların cinsiyetlerine göre yaş ortalamasına bakıldığında kadınların yaş ortalaması $38,37\pm11,42$ iken, erkeklerin yaş ortalaması ise $36,37\pm10,12$ olduğu görülmüştür. Erkek ve kadın katılımcılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür($p=0,059$). Tüm katılımcıların yaş ortalamasına bakıldığında ise $36,42\pm10,66$ olduğu görülmüştür.

Şizofreni tanılı hastalarda hastalığın süresi, hastaların yatış sayısı ve kullandıkları olanzapin eşdeğer doz miktarları Tablo-1`de gösterilmiştir.

Tablo 1: Şizofreni Grubunda Hastalık Süresi, Yatış Sayısı ve Olanzapin Eşdeğer İlaç Dozunun İncelenmesi.

	Minimum Değer	Maksimum Değer	Ortalama Değer (X+ss)
Hastalık Süresi(yıl)	0	37	$8,41\pm8,93$
Yatış Sayısı	1	13	$3,23\pm2,96$
Olanzapin Eşdeğer İlaç Dozu(mg)	8	50,33	$23,21\pm9,3$

X: Ortalama değer ss: Standart Sapma

4.2. Kan Parametrelerinin Şizofreni ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına Göre İncelenmesi

Şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol gruplarından alınan kanlardan elde edilen parametreler incelenmiştir. Hemogramdan elde edilen platelet, nötrofil, monosit , lenfosit ile albumin, CRP ve HDL gibi değerler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: CRP, Albumin, HDL, Lenfosit, Platelet, Monosit, Nötrofil Değerlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Parametreler	Hasta Grubu (X±ss)	Kontrol Grubu (X±ss)	p Değeri
CRP ¹	0,57±0,56	0,36±0,33	p=0,02*
HDL ²	42,54±10,96	49±12,81	p=0,003*
Albumin ²	3,98±0,42	4,33±0,32	p<0,001**
Lenfosit ¹	2±0,67	2,35±0,58	p<0,001**
Nötrofil ²	5,45±2,25	4±1,43	p<0,001**
Monosit ²	0,53±0,22	0,51±0,14	p=0,463
Platelet ¹	255,57±72,2	250,57±62,26	p=0,724

X: Ortalama değer, ss: Standart Sapma,

¹ Mann Whitney U test, ² Bağımsız Örneklem T testi,

*** p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi, **p<0,001 istatistiksel ileri anlamlılık düzeyi.**

Şizofreni ve kontrol grubunda CRP değerlerine bakıldığında şizofreni grubunda ortalama $0,57 \pm 0,67$ iken, kontrol grubunda $0,36 \pm 0,36$ olduğu görülmüştür. Şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre CRP'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,02$).

Gruplar arasında HDL'ye bakıldığında ise şizofreni tanılı hastalarda HDL'nin ortalama $42,54 \pm 10,96$ iken, kontrol grubunda ise $49 \pm 12,81$ olduğu görülmüştür. İki grup arasında HDL'nin kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,003$).

Albumin ortalaması gruplar arasında karşılaştırıldığında şizofreni grubunda ortalama değerin $3,98 \pm 0,42$ olduğu görülürken, kontrol grubunda ortalamanın $4,33 \pm 0,32$ olduğu bulunmuştur. İki grup arasında Albumin ortalama değeri açısından kıyaslandığında şizofreni tanılı hastalarda albuminin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Gruplar arasında lenfosit ortalama değerlerine bakıldığında, şizofreni tanılı hastalarda lenfosit ortalaması $2 \pm 0,67$ iken, kontrol grubunda $2,35 \pm 0,58$ olduğu görülmüştür. İki grup arasında lenfosit ortalaması karşılaştırıldığında, şizofreni tanılı hastalarda kontrol grubuna göre lenfositin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Şizofreni tanılı hastalar ve kontrol grubu arasında nötrofil değerlerine bakıldığında; şizofreni tanılı hastalarda ortalama değerin $5,45 \pm 2,25$ olduğu görülürken, kontrol grubunda ise ortalamanın $4 \pm 1,43$ olduğu bulunmuştur. İki grup karşılaştırıldığında nötrofil ortalamaları şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur ($p<0,001$).

Monosit değerlerine gruplarda bakıldığında şizofreni tanılı hastalarda ortalama değer $0,53 \pm 0,22$ iken, kontrol grubunda ise $0,51 \pm 0,14$ olduğu görülmüştür. İki grup arasında monosit ortalamaları karşılaştırıldığında ise; her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,463$).

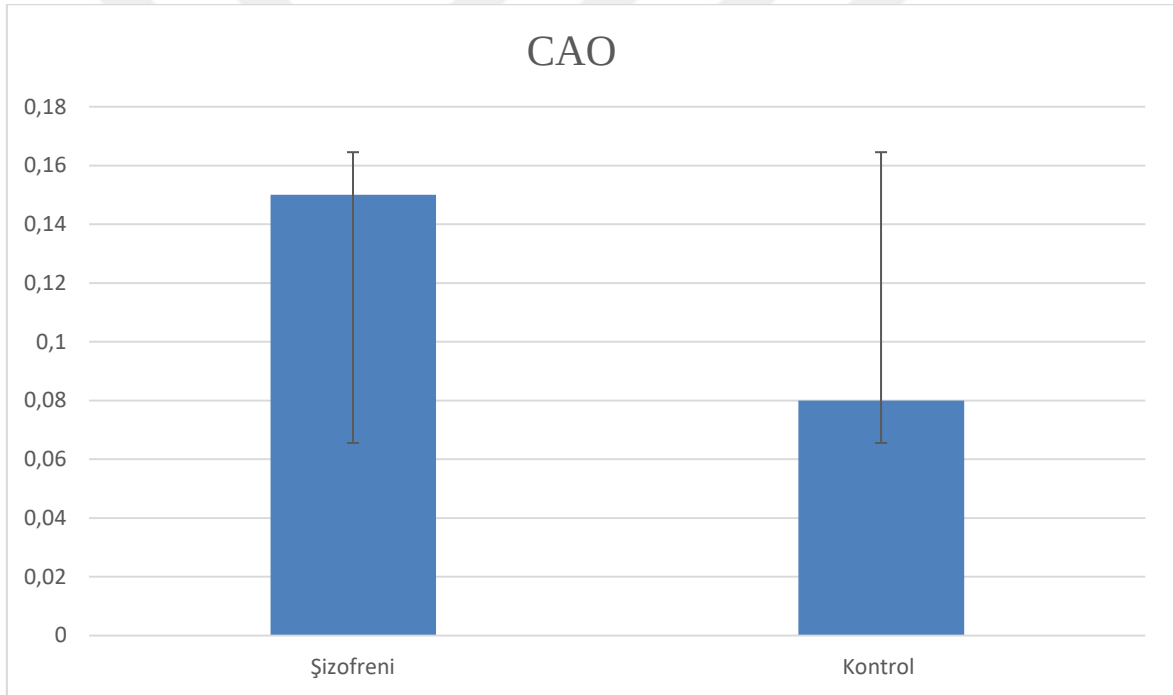
Platelet değerlerine şizofreni tanılı hasta grubuna ve sağlıklı kontrol grubunda bakıldığında, şizofreni tanılı hastalarda platelet ortalaması $255,57 \pm 72,2$ iken, kontrol

grubunda ise $250,57 \pm 62,26$ olduğu görülmüştür. Her iki grup arasında platelet değeri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0,724$).

4.3. İnflamatuvar Parametrelerin Şizofreni Tanılı Hastalarda ve Sağlıklı Kontrollerde Karşılaştırılması

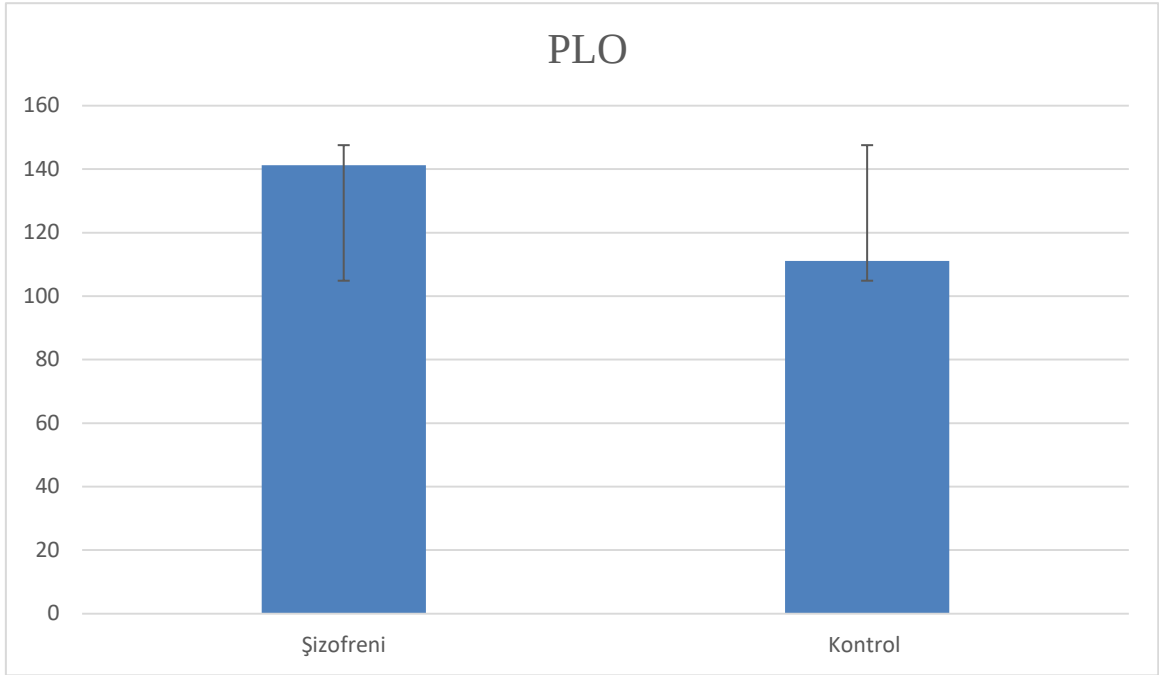
Şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerde CAO, PLO, MHO, LMO, NLO gibi inflamasyonu gösteren parametreler incelenmiştir.

CAO grupları arasındaki değişimi Grafik 2’de gösterilmiştir.



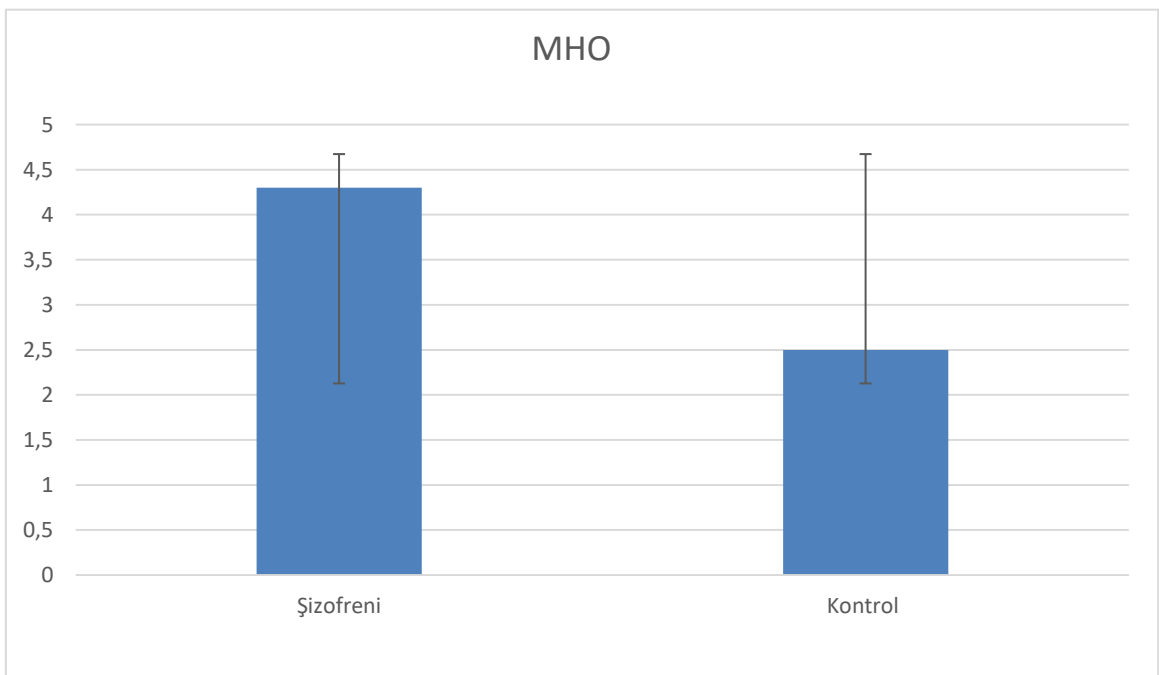
Grafik 2: CRP/Albumin Oranın Şizofreni ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması

PLO ortalama değerinin şizofreni tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki değişimi Grafik 3’te gösterilmiştir.



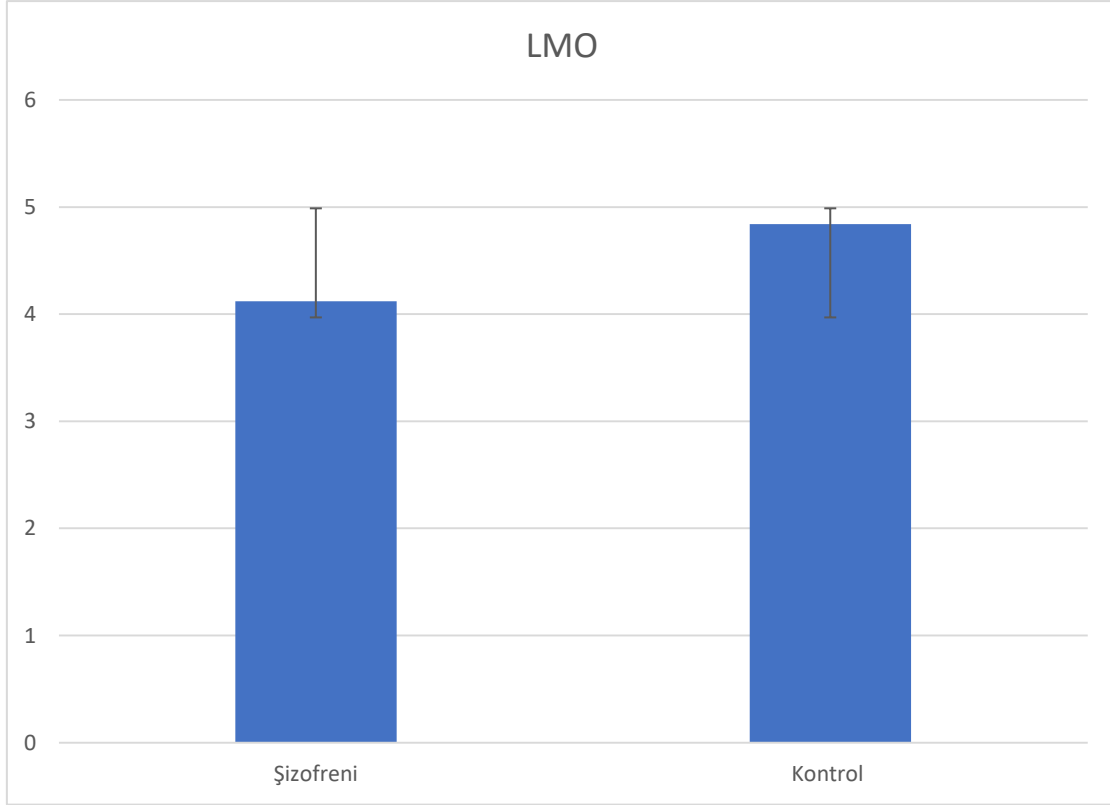
Grafik3: Platelet/Lenfosit Oranın Şizofreni ve Kontrol Gruplar Arasında Karşılaştırılması

MHO ortalama değerinin şizofreni tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki değişimi Grafik 4'te gösterilmiştir.



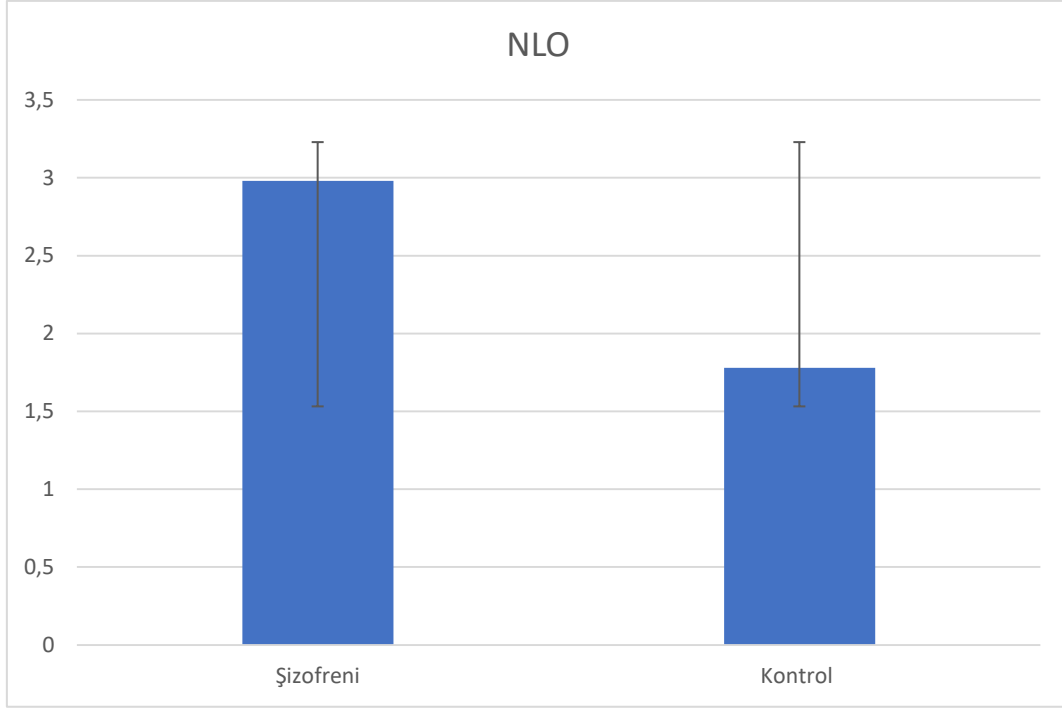
Grafik 4: Monosit/HDL Oranının Şizofreni ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

LMO ortalama değerinin şizofreni tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki değişimi aşağıda Grafik 5’te gösterilmiştir.



Grafik 5: Lenfosit/Monosit Oranının Şizofreni ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

NLO ortalama değerinin şizofreni tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki değişimi Grafik 6’da gösterilmiştir



Grafik 6: Nötrofil/Lenfosit Oranının Şizofreni ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması

Tablo 3: Şizofreni Ve Kontrol Gruplarında Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit, Monosit/HDL, Platelet/Lenfosit ve CRP/Albumin Oranının Karşılaştırılması

Parametre	Şizofreni X±ss	Kontrol X±ss	P
NLO ²	2,98±1,58	1,78±0,74	p<0,001**
LMO ¹	4,12±1,55	4,84±1,64	p=0,001*
MHO ¹	0,13±0,008	0,11±0,004	p=0,122
PLO ²	141,29±63,36	111,1±33,71	p<0,001**
CAO ¹	0,15±0,17	0,08±0,91	p=0,001*

X: Ortalama değer, ss : Standart Sapma,

¹ Mann Whitney U test, ² Bağımsız Örneklem T testi,

*** p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi, **p<0,001 istatistiksel anlamlılık düzeyi.**

NLO şizofreni tanılı hastalarda ortalama $2,98 \pm 1,58$ iken, kontrol grubunda $1,78 \pm 0,74$ bulunmuştur. Her iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında NLO'nun şizofreni tanılı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

LMO şizofreni tanılı hastalarda ortalama $4,12 \pm 1,55$ iken, kontrol grubunda $4,84 \pm 1,64$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında LMO'nun kontrol grubunda şizofreni tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0,01$).

MHO şizofreni tanılı hastalarda ortalama $0,13 \pm 0,008$ iken, kontrol grubunda $0,11 \pm 0,004$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunamamıştır ($p = 0,122$).

PLO şizofreni tanılı hastalar ve kontrol grubunda incelendiğinde ortalama değerlerin şizofreni grubunda $141,29 \pm 63,36$ iken, kontrol grubunda $111,1 \pm 33,71$ olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında PLO'nun şizofreni tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$).

CAO ortalama değerlerine şizofreni tanılı hastalarda ve kontrol gruplarında bakıldığında şizofreni tanılı hastalarda $0,15 \pm 0,17$ iken, kontrol grubunda $0,08 \pm 0,91$ olduğu bulunmuştur. Gruplar karşılaştırıldığında CAO'nun şizofreni tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0,001$).

Tablo 4: Yaş, CAO, PLO, NLO, LMO, MHO, Hastalık Süresi, Yatış Sayısı ve Olanzapin Eşdeğer Dozunun Şizofreni Tanılı Hastalarda Korelasyonunun İncelenmesi

Spearman		yaş	CAO	PLO	NLO	LMO	MHO	Hastalık Süresi	Yatış Sayısı	Olanzapin Eşdeğer İlaç Dozu
Yaş	Spearman Korelasyon	1,000	0,357**	0,245**	0,213**	-0,023	-0,010	0,722**	0,417**	0,049
	P	.	<0,001	<0,001	0,002	0,738	0,884	<0,001	<0,001	0,625
	N	215	215	215	215	215	215	103	103	103
CAO	Spearman Korelasyon	0,357**	1,000	0,090	0,281**	-0,104	0,192**	0,307**	0,241*	-0,115
	P	<0,001	.	0,190	<0,001	0,130	0,005	0,002	0,014	0,246
	N	215	215	215	215	215	215	103	103	103
PLO	Spearman Korelasyon	0,245**	0,090	1,000	0,588**	-0,298**	-0,300**	0,344**	0,309**	-0,055
	P	<0,001	0,190	.	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,582
	N	215	215	215	215	215	215	103	103	103
NLO	Spearman Korelasyon	0,213**	0,281**	0,588**	1,000	-0,447**	-0,074	0,377**	0,295**	0,126
	P	0,002	<0,001	<0,001	.	<0,001	0,282	<0,001	0,003	0,204
	N	215	215	215	215	215	215	103	103	103
LMO	Spearman Korelasyon	-0,023	-0,104	-0,298**	-0,447**	1,000	-0,458**	-0,213*	-0,064	0,022
	P	0,738	0,130	<0,001	<0,001	.	<0,001	0,031	0,523	0,822
	N	215	215	215	215	215	215	103	103	103
MHO	Spearman Korelasyon	-0,010	0,192*	-0,300**	-0,074	-0,458**	1,000	0,111	-0,088	-0,080
	P	0,884	0,005	<0,001	0,282	<0,001	.	0,265	0,376	0,419
	N	215	215	215	215	215	215	103	103	103
Hastalık Süresi	Spearman Korelasyon	0,722**	0,307**	0,344**	0,377**	-0,213*	0,111	1,000	0,594**	0,082
	P	<0,001	0,002	<0,001	<0,001	0,031	0,265	.	<0,001	0,409
	N	103	103	103	103	103	103	103	103	103
Yatış Sayısı	Spearman Korelasyon	0,417**	0,241**	0,309**	0,295**	-0,064	-0,088	0,594**	1,000	0,004
	P	<0,001	0,014	0,002	0,003	0,523	0,376	<0,001	.	0,971
	N	103	103	103	103	103	103	103	103	103
Olanzapin Eşdeğer İlaç Dozu	Spearman Korelasyon	0,049	-0,115	-0,055	0,126	0,022	-0,080	0,082	0,004	1,000
	P	0,625	0,246	0,582	0,204	0,822	0,419	0,409	0,971	.
	N	103	103	103	103	103	103	103	103	103

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi, **p<0,001 istatistiksel olarak ileri anlamlılık düzeyi.

Şizofreni tanılı hastalarda yaş, CAO, PLO, NLO, LMO, MHO, hastalık süresi, yatış sayısı ve olanzapin eşdeğer dozu arasında bir ilişki olup olmadığını tespit etmek amacıyla Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Elde edilen bulgular Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 5: CAO Düzeylerini Etkileyebilecek Olası Faktörlerin İncelendiği Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi

CAO Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi	B	S.E.	t	p.	Risk Katsayısı	%95 GA	%95 GA
						Alt Limit	Üst Limit
Yaş	0,002	0,001	0,677	0,500	0,092	-0,002	0,004
Cinsiyet	0,839	0,333	0,399	0,691	0,038	-0,037	0,055
Yatış sayısı	-0,568	0,350	2,362	0,020*	0,269	0,002	0,018
Hastalık Süresi	0,016	0,013	0,851	0,397	0,129	-0,002	0,005
Olanzapin Eşdeğer Dozu	-0,426	0,505	-2,024	0,046*	-0,192	-0,004	0,000
Sabit	-4,904	0,829	0,992	0,324		-0,065	0,194

Model-1	R	R ²	Düzeltilmiş R ²	Tahmin Edilen Standart Hata	Durbinwatson
	0,430	0,185	0,142	0,09361	1,825

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi.

CAO’nun hangi parametrelerden etkileneceğini bulabilmek için yapılan çoklu doğrusal regresyon analizinde, yaş, cinsiyet ve hastalık süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı fakat; yatış sayısı ve olanzapin eşdeğer dozunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,02, p=0,046). Yatış sayısı ve olanzapin eşdeğer dozu anlamlı olsada CAO ile aralarında negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür.

Tablo 6: PLO Düzeylerini Etkileyebilecek Olası Faktörlerin İncelendiği Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi

PLO Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi	B	S.E	T	p	Risk katsayısı	%95 GA	%95 GA
						Alt Limit	Üst Limit
Yaş	0,945	0,910	1,039	0,301	0,142	-0,860	2,751
Cinsiyet	-40,944	14,549	-2,814	0,006*	-0,271	-69,827	-12,061
Yatış sayısı	0,589	2,674	0,220	0,826	0,025	-4,721	5,898
Hastalık Süresi	1,097	1,102	0,996	0,322	0,153	-1,090	3,284
Olanzapin Eşdeğer Dozu	-0,516	0,601	-0,859	0,392	-0,083	-1,709	0,676
Sabit	174,867	40,932	4,272	0,000		93,607	256,128

Model-2	R	R ²	Düzeltilmiş R ²	Tahmin Edilen Standart Hata	Durbin-watson
	0,406	0,165	0,142	58,87562	2,328

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi.

PLO'ya etki edebilecek olan olası karıştırıcı faktörlerin incelenmesi için yapılan analizde cinsiyetin PLO üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu görülmüştür(p=0,006). Yaş, yatış sayısı, hastalık süresi ve olanzapin eşdeğer dozunun ise herhangi bir etkisinin olmadığı söylenebilir(p>0,05).

Tablo 7: NLO Düzeylerini Etkileyebilecek Olası Faktörlerin İncelendiği Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi

NLO Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi	B	S.E	T	P	Risk Katsayısı	%95GA	%95 GA
						Alt Limit	Üst Limit
Yaş	0,015	0,023	0,636	0,526	0,092	-0,031	0,061
Cinsiyet	-0,237	0,370	-0,641	0,523	-0,065	-0,971	0,497
Yatış sayısı	0,002	0,068	0,023	0,982	0,003	-0,133	0,136
Hastalık Süresi	0,032	0,028	1,133	0,260	0,183	-0,024	0,087
Olanzapin Eşdeğer Dozu	0,001	0,015	0,050	0,961	0,005	-0,030	0,031
Sabit	2,423	1,040	2,330	0,022		0,359	4,487

	R	R ²	Düzeltilmiş R ²	Tahmin Edilen Standart Hata	Durbin-watson
Model-3	0,268	0,072	0,023	1,49570	2,260

NLO'ya etki edebilecek olası faktörler incelendiğinde yaş, cinsiyet, yatış sayısı ve hastalık süresi ve olanzapin eşdeğer dozunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Tablo 8: Olanzapin Eşdeğer Dozunu Etkileyebilecek Olası Faktörlerin İncelendiği

Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi

Olanzapin Eşdeğer Dozu Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi	B	S.E	t	P	Risk Katsayısı	%95GA	%95 GA
						Alt Limit	Üst Limit
CAO	-9,462	6,908	-1,370	0,174	0,092	-23,184	4,260
PLO	-0,051	0,024	-2,143	0,035*	-0,065	-0,098	-0,004
NLO	2,277	1,001	2,276	0,025*	0,003	0,289	4,265
LMO	0,222	0,811	0,274	0,785	0,183	-1,389	1,833
MHO	-164,781	156,836	-1,051	0,296	0,005	-476,315	146,754
Sabit	26,247	6,620	3,965	0,000		13,097	39,396

	R	R ²	Düzeltilmiş R ²	Tahmin Edilen Standart Hata	Durbin-watson
Model-4	0,295	0,087	0,037	9,93828	1,880

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi

Olanzapin eşdeğer dozu üzerine inflamasyon parametrelerinin etkisinin olup olmadığını incelemek için yapılan analizde, PLO ve NLO'nun etkisinin olduğu (p=0,035 ve p=0,025) görülmüştür. CAO, LMO ve MHO'nun ise etkisinin olmadığı görülmüştür (p>0,05).

Tablo 9:İkili Lojistik Regresyon Analizi. Şizofreni ve Kontrol grubu üzerine CAO, PLO Ve NLO’nun etkisinin incelenmesi

Bağımsız Değişken	B	S.E	Wald	Df	Risk Katsayısı	p	%95 GA	%95 GA
							Alt Limit	Üst Limit
CAO	-3,226	1,566	4,243	1	0,040	0,039*	0,002	0,855
PLO	-0,001	0,004	0,062	1	0,999	0,803	0,991	1,007
NLO	-1,080	0,227	22,545	1	0,340	0,000**	0,217	0,530
Sabit	2,985	0,568	27,594	1	0,000	0,000		

R²Nagelkerke=0.343 , Model X² = 233,819,p=0.000 Model Başarı oranı= %71,6

*p<0,05 istatiksel anlamlılık düzeyi, **p<0,001 istatiksel olarak ileri anlamlılık düzeyi.

CAO, PLO ve NLO’nun katılımcıların şizofreni veya kontrol grubu olması üzerinde etkisinin incelendiği ikili lojistik regresyon analizi yapıldığında CAO’nun ve NLO’nun şizofreni ile istatistiki olarak anlamlı derecede ilişkisi olduğu bulunmuştur(p=0,04 ve p<0,001).

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda elde ettiğimiz bilgilere göre; şizofreni tanılı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında kıyaslama yapıldığında, şizofreni tanılı hasta grubunda CAO, NLO, PLO ortalama değerlerini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık. Ayrıca LMO ortalama değerini şizofreni tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak belirledik. MHO değerini her ne kadar şizofreni tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olarak saptamış olsak da istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Hastalık süresi ile CAO, PLO ve NLO parametreleri arasında pozitif korelasyon, LMO değeri ile negatif korelasyon bulundu. Hastalık süresi arttıkça CAO, PLO ve NLO seviyeleri de artmakta, LMO seviyesi ise azalmakta idi. Ayrıca şizofreni tanılı hastalarda yatış sayısı arttıkça CAO, NLO ve PLO artmakta idi. Yatış sayısı ile CAO, NLO ve PLO pozitif korele olarak bulundu.

Saptadığımız en önemli bulgu ile ikili lojistik regresyon modellemesi sonucunda CAO ve NLO'nun bir kişinin şizofreni veya kontrol grubu olup olmadığı ayırımında kullanılabilecek göstergeler olduğunun bulunmasıdır.

Şizofreni etyolojisi ve patogeneğinde, bir çok mekanizma suçlansa da son dönemde çalışılan alanlardan biri de immün sistem değişiklikleri olmuştur. Yapılan genetik ve epidemiyolojik çalışmalar immün sistem ile olan bağlantılarını göstermiştir(79).

İmmün sistem ile ilgili işlevlere sahip genler, anormal sitokin düzeyleri, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon, şizofreni ile ilişkilendirilmiştir. Şizofreni tanılı hastalarda bakılan hemogram tetkiklerinde, toplam lökosit sayısında, nötrofil ve monositlerde artışların olduğu görülmüştür(80–84).

LMO, NLO, PLO gibi hemogramdan elde edilen sistemik inflamatuvar göstergeler literatüre bakıldığında uzun yıllardır onkoloji, genel cerrahi gibi alanlarda kullanılmaktadır. Özellikle CRP, NLO ve proinflamatuvar sitokinler gibi sık çalışılan belirteçler araştırılmıştır(85). Biz de çalışmamızda proinflamatuvar belirteçlerden yola çıkarak; şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin kan düzeyi arasında anlamlı bir

farklılık olup olmadığını, ayrıca bu inflamatuvar belirteçlerin klinik parametrelerle ilişkisini inceledik.

Son yıllarda yapılan çalışmalar bu belirteçlerin psikiyatrik rahatsızlıklarda kullanılabilirliğini araştırmaktadır. Bipolar duygudurum bozukluğu ve şizofreni ile yapılan araştırmalarda sağlıklı kontrollere kıyasla hasta olanlarda inflamatuvar göstergelerin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir(86–88).

CRP, psikiyatrik hastalıklarda ve şizofreni de birçok araştırmada çalışılmış bir inflamasyon göstergesidir(89). Bu yazı yazıldığı sırada literatürde CRP/Albumin oranının şizofreni ve psikiyatrik rahatsızlıklarda çalışıldığı araştırmalar kısıtlı olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Dickerson ve ark. yaptığı çalışmada 295 şizofreni tanılı hasta, 192 bipolar tanılı hasta ve 228 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiş olup, şizofreni grubunda CRP seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıktığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak CRP seviyeleri şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Steiner ve ark. yaptığı bir çalışmada 129 ilk atak psikoz hastası, 124 şizofreni tanılı hasta ve 294 sağlıklı kontrol dahil edilmiş, CRP seviyeleri ilk atak psikoz ve şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur . Hasta grubunun tedavi almasıyla birlikte hem ilk atak psikoz grubunda hem de şizofreni tanılı grupta CRP seviyeleri gerilemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer bir sonuç elde edilmiş olsa da ilk atak ve ilerleyen ataklar olarak ayrılmamıştır. Retrospektif bir çalışma olarak planlandığı için atak sayısının CRP düzeyi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Balcıoğlu ve ark. tarafından yapılan ve CAO'nun şizofrenide araştırıldığı literatürdeki tek çalışmaya 179'u remisyonda, 439'u akut atakta olmak üzere 618 şizofreni tanılı hasta ile 445 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Bu çalışmada CAO'nun şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur . Ayrıca çalışmada remisyon döneminde ve akut ataktaki şizofreni tanılı hastalar arasında CAO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür(56). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak CAO; şizofreni tanılı

hastalarda, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak seçilmiş olan şizofreni tanılı hastaların servis yatışı esnasında verileri elde edildiği için yalnızca atak dönemi değerlendirilmiş olup remisyon dönemi inflamatuvar belirteç seviyeleri değerlendirilmemiştir. Balcıoğlu ve ark. yaptığı çalışmada her ne kadar remisyon dönemi ile atak dönemi arasında anlamlı bir fark bulunamamış olsa da biz çalışmamızda bu kıyaslamayı saptayamadık. Bu durum çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

NLO, kanser ve romatolojik rahatsızlıklar gibi etyopatogenezinde immünolojinin yer aldığı hastalıklarda çalışılmış bir parametredir ve son yıllarda da psikiyatrik hastalıklarda da çalışılmaya başlanmıştır. Zhu ve ark. yaptığı 395 şizofreni ve 395 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada NLO değeri; şizofreni tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırıldığında, şizofreni tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıktığı bulunmuştur(90). Diğer çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da NLO düzeyi şizofreni tanılı hastalarda yüksek saptanmış olup sağlıklı kontrollerde düşük bulunmuştur.

NLO değeri, kronik inflamasyonun görüldüğü bir çok hastalıkta inflamatuvar belirteç olarak çalışılmıştır. Ankilozan spondilit kronik inflamasyonun görüldüğü önemli bir romatolojik hastalıktır. 96 ankilozan spondilit tanılı hasta ve 81 sağlıklı kontrol grubu ile yürütülen bir çalışmada her 2 grup arasında NLO değerleri karşılaştırıldığında, ankilozan spondilit tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek NLO seviyeleri saptanmıştır (87). Biz de çalışmamızda kronik inflamasyonun rol oynadığı düşünülen şizofreni hastalığına sahip hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek NLO seviyesi saptadık.

Semiz ve ark. yaptığı 156 şizofreni ve 89 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada ise NLO ortalama seviyesinin; şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında kıyaslandığında, şizofreni tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca çalışmada NLO'nun hastalığın şiddeti ve hastalık süresiyle bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur. Biz de çalışmamızda benzer şekilde NLO değerini şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak

yüksek olarak saptadık. Ayrıca çalışmamızda hastalık süresi ile NLO seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile şizofreni tanılı hasta grubuna Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS), Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS) ve Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS) değerlendirmeleri yapılmadığından hastalığın şiddeti değerlendirilememiştir. Çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturan bir durum olarak düşünülebilir.

Özdin ve ark. yaptığı bir çalışmada 105 şizofreni tanılı hasta ile 105 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiş olup, NLO ortalama değeri, şizofreni tanılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında, şizofreni tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır(64). Bizim çalışmamızda NLO şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmış olup bu sonuçlar literatürle uyumludur.

LMO, psikiyatrik hastalıklarda kullanılan inflamasyonu gösteren bir parametredir. Çalışmalarda hem LMO hem de MLO olarak kullanılmaktadır. Moody ve ark. yaptığı çalışmaya 24 ilk atak psikoz hastası ve 44 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup MLO değerlerine bakıldığında ilk atak psikoz hastalarında MLO değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur(91). MLO düzeyinin psikoz hastalarında yüksek bulunması, LMO değerinin de ters yönde olarak düşük bulunması anlamına gelmektedir. Biz çalışmamızda şizofreni tanılı hastalarını ilk atak psikoz olarak ayırmamakla birlikte, LMO düzeyi sağlıklı kontrol grubunda yüksek olarak bulduk. Bu durum bizim bulduğumuz sonucun literatür ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Mazza ve ark. yaptığı gözden geçirmede, 5 farklı çalışmanın içinde toplamda 405 şizofreni tanılı hasta ve 364 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Bu çalışmada şizofreni tanılı hastalarda MLO seviyelerinin sağlık kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür(92). Bu çalışmayla korele şekilde, biz de çalışmamızda LMO'yu değerlendirmiş olup şizofreni tanılı hastalarda LMO değerini düşük, sağlıklı kontrollerde ise yüksek olarak saptadık. Çalışmamızdaki bu veriler de literatür ile uyumlu olarak bulundu.

Özdin ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada 175 bipolar duygudurum bozukluğu hastası, 187 şizofreni tanılı hasta ve 157 sağlık kontrol dahil edilmiş olup şizofreni tanılı

hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla MLO seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur(93). Bizim çalışmamızda ise, LMO seviyeleri sağlıklı kontroller ve şizofreni tanılı hastalar ile kıyaslandığında, sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Literatürde MLO olarak çalışılmasından kaynaklı olarak şizofreni tanılı hastalarda yüksek çıkan değer; bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda yüksek çıkmıştır. Bu durum literatürle uyumludur.

İnflamasyon göstergesi olarak çalışılan bir başka parametre de PLO'dur. PLO daha önce psikiyatrik çalışmalarda çalışılmış ve hastalıkların ayrımı, tanı ve tedavide yol gösterici olabileceği düşünülen parametrelerden biridir. Zhu ve ark. yaptığı bir çalışmada 549 şizofreni tanılı hasta ve 930 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup; şizofreni tanılı hastalarda PLO seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(90). Yaptığımız çalışmada biz de şizofreni tanılı hasta grubunda PLO düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit ettik.

Xu ve ark. yaptığı bir çalışmada 6937 şizofreni tanılı hasta ve 6404 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup, PLO seviyelerinin; şizofreni grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında, şizofreni tanılı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur(94). Yu ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ise 106 ilk atak psikoz hastası ile 120 sağlıklı kontrol dahil edilmiş ve ilk atak psikoz hastalarında sağlıklı kontrollere kıyas ile PLO seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(95). Bizim çalışmamızda da şizofreni tanılı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, şizofreni tanılı hasta grubunda PLO düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Ancak çalışmamızda yalnızca ilk atak hastaları değerlendirilmemiş olup aynı zamanda düzenli ilaç tedavisi altında olan kronik şizofreni tanısı almış olan hastalar da değerlendirilmiştir.

Özdin ve ark. yapmış olduğu bir çalışmaya 105 psikotik ataktaki şizofreni tanılı hasta ve 105 sağlıklı kontrol hastası dahil edilmiş olup, akut ataktaki şizofreni tanılı hastalarda PLO seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmada akut ataktaki bu hastaların remisyona girdikten sonraki PLO seviyeleri de ölçülmüştür. Çıkan sonuca göre akut ataktaki hastaların PLO seviyeleri remisyonundaki PLO seviyelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek

olduğu görülmüştür. Remisyondaki hastaların PLO seviyeleri ile sağlıklı kontrollerin PLO seviyeleri karşılaştırıldığında ise, remisyondaki grubun PLO seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur(64). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer şekilde şizofreni tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre PLO seviyeleri yüksek olarak saptandı. Ancak Özdin ve ark. yapmış olduğu çalışmadan farklı olarak şizofreni tanılı hasta grubu atak dönemi ve remisyon dönemi olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar servis yatışı olan hastalardan seçilmesi sebebiyle atak döneminde olan hastalardır. Çalışmamızın retrospektif olarak düzenlenmiş bir çalışma olması nedeniyle remisyon dönemi değerlendirilememiştir. Bu nedenle bu durum çalışmamızın kısıtlılığını oluşturan durumlardan biridir.

İnaltekin ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ise 88 şizofreni tanılı hasta ve 66 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Şizofreni tanılı grubun PLO seviyeleri ve sağlıklı kontrol grubundaki PLO seviyeleri kıyaslanmış olup; şizofreni tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(96). Bizim çalışmamızda da şizofreni tanılı hastalarda PLO seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Literatürdeki çalışmalarla da uyumlu bir sonuçtur.

MHO inflamasyonu gösteren ve kardiyolojik, romatolojik hastalıklarda hastalığın tanı, tedavi ve prognozu yordamak için kullanılan bir parametredir(97). Wei ve ark. yaptığı bir çalışmaya 13329 şizofreni tanılı hasta, 4061 manik epizot bipolar bozukluk hastası ve 5810 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Şizofreni tanılı hastalarda MHO'nun sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Şizofreni tanılı hastalar ile bipolar bozukluk manik atak hastalarına kıyaslandığında ise bipolar hastalarda MHO düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür(98). Bizim yürüttüğümüz çalışmada, şizofreni tanılı hasta grubunun MHO düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre her ne kadar yüksek olarak saptanmış olsa da, şizofreni tanılı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Fakat örneklem büyüklüğünün artırılması ile istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Kılıç ve ark. yapmış olduğu bir çalışmaya 135 şizofreni tanılı hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Şizofreni tanılı hastalardaki MHO seviyeleri ile sağlıklı kontrollerdeki MHO seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre şizofreni tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(99). Cheng ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ise 214 şizofreni tanılı hastası çalışmaya dahil edilmiş olup bu hastalar agresif ve agresif olmayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Agresyonu çok olan grupta MHO seviyelerinin agresif olmayan gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur(100). Yürüttüğümüz çalışmamızda ortalama MHO seviyesi şizofreni tanılı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu. Ancak şizofreni tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında MHO seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durumun örneklem büyüklüğü artırılarak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılabilceğı şeklinde çözülebileceğini düşünmekteyiz.

Semiz ve ark. yaptığı 156 şizofreni tanılı hasta ve 89 sağlıklı kontrolün dahil edildiğı bir çalışmada NLO değerin şizofreni hastalığının şiddeti ve hastalık süresiyle bir ilişkisinin olmadığı bulunmuştur. Ancak biz çalışmamızda NLO düzeyi ile hastalık süresi arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptadık.

Hastalıkla ilgili süreçlerin ve inflamasyon parametrelerinin birbiri ile olan ilişkisini ve aralarında korelasyonu incelemek için analiz yapıldığında ise yaş ile CAO, PLO, NLO düzeyleri arasında pozitif yönde , LMO düzeyi ile negatif yönde korelasyon olduğu bulunmuştur.

Balcıoğlu ve ark. yaptığı çalışmada 618 şizofreni tanılı hasta ile 445 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup CAO ile herhangi bir klinik parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır(56). Bizim çalışmamızda ise CAO ile NLO seviyeleri ile hastalık süresi ve yatış sayısı arasında pozitif yönlü, MHO ile negatif yönlü korelasyon saptadık. Bu durum ilerleyen zamanlarda başka çalışmalar ile desteklenmesi gereken henüz yeterli çalışmanın olmadığı bir durumdur.

Yüksel ve ark. yaptığı bir çalışmaya 52 şizofreni tanılı hasta ile 53 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Bu çalışmada; hastalar yatış sayısı olarak 1 ile 2 ve üzeri şeklinde iki gruba ayrılmış ve hastalık süresi ise 6 yıldan az ve 6 ve üzeri şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

NLO düzeyi ile yatış sayısı ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır(101). Bizim çalışmamızda ise NLO ile yatış sayısı ve hastalık süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Balcıoğlu ve ark. yapmış olduğu ve 618 şizofreni tanılı hasta ve 445 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada PLO ile diğer inflamasyon parametreleri, hastalık süresi ve yatış sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır(56). Bizim çalışmamızda ise PLO ile hastalık süresi, yatış sayısı arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur. LMO ile MHO ve hastalık süresi arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Hastalık süresi ile yatış sayısı arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Olanzapin eşdeğer dozu ile herhangi bir parametre arasında korelasyon bulunamamıştır. Ancak bu durumun çalışmadaki örneklem büyüklüğünün artırılması ile istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

CAO'yu yordayan faktörler doğrusal regresyon analizi ile incelendiğinde yatış sayısı ve olanzapin eşdeğer dozunun pozitif ve anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür. PLO'yu yordayan faktörler incelendiğinde ise erkek cinsiyetin anlamlı düzeyde ve pozitif yönde bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Olanzapin eşdeğer dozunu yordayan faktörler olarak CAO, PLO, NLO, LMO ve MHO incelendiğinde, PLO ve NLO'nun yordadığı ve PLO'nun negatif yönlüken, NLO'nun pozitif yönlü olarak yordadığı görülmüştür.

Şizofreni tanılı hastalar ve kontrol grubu arasında CAO, PLO, NLO'nun dahil edildiği ikili lojistik regresyon modellemesi yapıldığında CAO ve NLO'nun bir kişinin şizofreni veya kontrol grubu olup olmadığı ayrımında kullanılabilecek göstergeler olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına baktığımızda çalışmamızın retrospektif olması katılımcılarla ilgili sosyodemografik ve bazı kan ölçüm parametrelerine ulaşımın olmaması sayılabilir. Vücut kitle indeksi, lipit profilleri gibi bazı değişkenlerin eksik olması da çalışmanın eksikleri olarak görülebilir. Çalışmanın retrospektif olmasından dolayı hastaların ataktaki durumunu değerlendirmemizi sağlayacak ve şiddeti ile ilgili bilgi verebilecek Pozitif ve Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği veya Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği gibi , baktığımız parametrelerle ilişkisini inceleyebileceğimiz bir ölçek yapılamamıştır. Çalışmada hastaların inflamasyon parametre değerlerinin tedavi

üzerine etkisini değerlendirecek bir ölçek yapılamadığından hastaların kullanmakta olduğu ilaç dozları üzerine bir etkisinin olup olmadığına bakıldığında olanzapin eşdeğer dozu ile inflamasyon göstergeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Hastaların genetik yapıları ve ilaçlarla ilgili metabolizmasında farklılıklar da bu ilişkiyi etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Hastaların tedavisi yapıldıktan sonraki süreçte kan örneklerinin alınamamış olması da bu parametrelerle tedavi etkinliği ve akut dönem ile remisyon dönemi arasındaki ilişkileri incelememize engel olmuştur.

Çalışmamızda araştırılan NLO, PLO, LMO, CAO gibi inflamasyon parametrelerinin şizofreni grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı yüksek çıkması hem literatürle uyumlu olup hem de bize bu hastalığın etyoloji ve patolojisinde inflamatuvar süreçlerin etkinliği hakkında bilgi vermektedir. MHO ise literatürde yapılan çalışmalarda şizofreni grubunda anlamlı yüksek bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur.

Şizofreni tanısı alan hastaların retrospektif incelenmesinde CAO ve NLO düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması ve lojistik regresyon analizi ile yüksek CAO ve NLO düzeyleri şizofreni için bir risk faktörü olarak bulunmuş olmak en önemli sonucumuzdur.

Anlamlı çıkmamasını etkileyebilecek faktörlerinden biri de örneklem büyüklüğümüzün kısıtlı olması olabilir. Bir çok çalışmada da anlamlı ilişkileri bulunan bu parametreler ile psikiyatrik rahatsızlıklar arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda şizofreni tanılı hastaların akut psikotik atak döneminde alınan kan örneklerinden elde edilen CAO, PLO, NLO, LMO, MHO gibi değerlerin sağlıklı kontrollerdeki değerlerini ve şizofreni tanılı hastalarda hastalık süresi, yatış sayısı ve olanzapin eşdeğer dozunun inflamasyon parametreleriyle olan ilişkisini retrospektif olarak karşılaştırdık.

Şizofreni tanılı hasta grubunda CAO, PLO, NLO, LMO değerleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. MHO ise şizofreni grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek olmasına karşın istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

İnflamasyon parametrelerinin yatış sayısı, hastalık süresi ve olanzapin eşdeğer dozu arasındaki ilişkiyi incelemek için korelasyonlarına baktığımızda hastalık süresi ile CAO, NLO, PLO arasında pozitif yönlü, LMO ile negatif yönlü bir korelasyon olduğu, MHO ile bir korelasyonu olmadığı görülmüştür. Bu da hastalığın ilerlemesiyle birlikte kronikleşen inflamasyonun da artış gösterebileceği hastalığın seyrini ve prognozu etkileyebileceği şeklinde yorumlanabilir.

Yatış sayısı ile CAO, NLO ve PLO ve hastalık süresi arasında pozitif yönlü bir korelasyon varken, LMO ve MHO ile arasında bir anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yatış sayısı hastalığın nüksünü ve hastalığın seyrini gösterebileceğinden inflamasyon parametreleriyle arasında pozitif yönde ilişkisi olması bize hastalığın nüks etmesinde kronik inflamasyonun etkisinin olabileceğini gösterebilir. Korelasyon analizinde elde edilen veriler bize neden sonuç ilişkisi vermediğinden kesin bir yorum yapılamamakla birlikte daha kesin bir yorum için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda belirlediğimiz inflamatuvar parametrelerin, şizofreni tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek çıkması; bu parametrelerin şizofreni hastalığının etyolojisindeki ve seyrindeki patolojik süreçlerde rol oynayabileceğini düşündürmekle birlikte bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu parametrelerin yüksekliği ile ilişkili olan inflamatuvar sürecin şizofreni hastalığının oluşumuna hangi

mekanizmalar üzerinden sebep olduğunu mevcut bilgilerimiz ile yeterince aydınlatmış olmasak da, çalışmamızda bakılan inflamatuvar belirteçlerin yüksekliğinin şizofreni tanılı hastalarda daha fazla görüldüğü neticesine ulaşmış olduk.

Çalışmamız daha önce belirtilen kısıtlılıklar olmasına karşın, şizofreni gibi etyoji ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamış psikiyatrik rahatsızlıklarda inflamasyon hipotezleri lehine veriler sunmaktadır. Bu verilerin yapılacak daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Sadock BJ SVA. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri . A Bozkurt, editor. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri; 2009.
2. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? a clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*. 1999 Sep;46(6):729–39.
3. 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 Oct;132(1):96–110.
4. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory Properties of HDL. *Circ Res*. 2004 Oct 15;95(8):764–72.
5. Hessler JR, Robertson AL, Chisolm GM. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. *Atherosclerosis*. 1979 Mar;32(3):213–29.
6. Yılmaz M, Kayaçiçek H. A New Inflammatory Marker: Elevated Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Associated with Smoking. *J Clin Med*. 2018 Apr 10;7(4):76.
7. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, Yuksel M, Kuzu UB, Kacar S, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2017 Aug;16(4):424–30.
8. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, Doi S, Naito R, Konishi H, et al. Independent and Combined Effects of Serum Albumin and C-Reactive Protein on Long-Term Outcomes of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation Journal*. 2017;81(9):1293–300.
9. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018 Nov 11;2018:1–11.

10. Erkmen T, Sahin C, Aricioglu F. The Inflammatory Mechanisms in Schizophrenia. Journal of Marmara University Institute of Health Sciences. 2015;1.
11. Kaplan HI SBG. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences, clinical psychiatry,. In: Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences, clinical psychiatry,. 7th ed. 1994. p. 1251–7.
12. Öztürk MO UA. Ruh sağlığı ve bozuklukları. 14th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2016. 189–249 p.
13. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2019 May 6;73(5):204–15.
14. Şükrü E. Şizofreni. . İstanbul: Okyanus Yayınları; 1998. 6–21 p.
15. Leonhard K, editor. Innentitel. In: Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
16. Jablensky A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. Dialogues Clin Neurosci. 2010 Sep 30;12(3):271–87.
17. Bleuler E. [Dementia praecox or the group of schizophrenias]. Vertex. 2010;21(93):394–400.
18. Bleuler E. Lehrbuch der Psychiatrie. , Springer Verlag. Berlin: Springer Verlag; 1920.
19. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. Schizophr Res. 2013 Oct;150(1):3–10.
20. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2013 Nov;382(9904):1575–86.

21. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. [The psychoses epidemiology in Turkey: a systematic review on prevalence estimates and admission rates]. *Türk Psikiyatri Derg.* 2011;22(1):40–52.
22. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex Differences in the Risk of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Jun 1;60(6):565.
23. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *The Lancet.* 2004 Jun;363(9426):2063–72.
24. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev.* 2008 May 14;30(1):67–76.
25. Susser ES. Schizophrenia After Prenatal Exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944–1945. *Arch Gen Psychiatry.* 1992 Dec 1;49(12):983.
26. Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2006 Mar;19(2):158–64.
27. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update. *Schizophr Res.* 2005 Nov;79(1):45–57.
28. Ng MYM, Levinson DF, Faraone SV, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T, et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2009 Aug 30;14(8):774–85.
29. Berry N, Jobanputra V, Pal H. Molecular genetics of schizophrenia: a critical review. *J Psychiatry Neurosci.* 2003 Nov;28(6):415–29.
30. Ceylan ME. . *Biyolojik Psikiyatri Şizofreni.* . 4th ed. Vol. 1. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayınevi, ; 2009.
31. Karakuş G, Kocal Y, Sert D. Şizofreni: Etiyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2017 Jun 30;26(2):251–251.
32. Köroğlu E GCŞS. *Psikiyatri Temel Kitabı.* . Ankara: HYB Basım Yayın; 2007. 273 p.

33. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1991 Oct;148(10):1301–8.
34. Yamamoto K, Hornykiewicz O. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Aug;28(5):913–22.
35. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Suggestion of Roles for Both Common and Rare Risk Variants in Genome-wide Studies of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Jul 1;67(7):667.
36. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord J Psychiatry*. 2009 Jan 12;63(3):196–201.
37. Csernansky JG. Neurodegeneration in Schizophrenia: Evidence from *In Vivo* Neuroimaging Studies. *The Scientific World JOURNAL*. 2007;7:135–43.
38. ZAKON SJ. ALEXANDER SAMOILOVICH ROSENBLIUM. *Arch Derm Syphilol*. 1943 Jul 1;48(1):52.
39. Altamura AC, Pozzoli S, Fiorentini A, Dell'Osso B. Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Apr;42:63–70.
40. Köroğlu E, editor. Amerikan Psikiyatri Birliği. DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı. . Hekimler Yayın Birliği Yayıncılık; 2013.
41. Öztürk O UB, editor. Dünya Sağlık Örgütü. Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması Klinik Tanımlar ve Tanı Kılavuzları (ICD-10), Şizofreni, Şizotipal ve Sanrılı bozukluklar .In Ankara: Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını; 1993. p. 77–100.
42. 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 Oct;132(1):96–110.

43. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Jan;48:277–86.
44. ELENKOV IJ, CHROUSOS GP. Stress Hormones, Proinflammatory and Antiinflammatory Cytokines, and Autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;966(1):290–303.
45. Erkmen T, Sahin C, Aricioglu F. The Inflammatory Mechanisms in Schizophrenia. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*. 2015;1.
46. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *American Journal of Psychiatry*. 2010 Mar;167(3):261–80.
47. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic Evidence of Prenatal Influenza in the Etiology of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Aug 1;61(8):774.
48. Canetta S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Leiviskä J, Kellendonk C, et al. Elevated Maternal C-Reactive Protein and Increased Risk of Schizophrenia in a National Birth Cohort. *American Journal of Psychiatry*. 2014 Sep;171(9):960–8.
49. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: A meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res*. 2012 Aug;139(1–3):161–8.
50. Watkins CC, Andrews SR. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016 Sep;176(1):14–22.
51. AbdelGalil SM, Edrees AM, Ajeeb AK, Aldoobi GS, El-Boshy M, Hussain W. Prognostic significance of platelet count in SLE patients. *Platelets*. 2017 Feb 17;28(2):203–7.

52. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. Meanplateletvolume in patientswithrheumatoidarthritis: theeffect of anti-TNF- α therapy. *RheumatolInt*. 2010 Jun 12;30(8):1125–9.
53. Arakawa Y, Miyazaki K, Yoshikawa M, Yamada S, Saito Y, Ikemoto T, et al. Value of the CRP–albuminratio in patientswithresectablepancreaticcancer. *TheJournal of MedicalInvestigation*. 2021;68(3.4):244–55.
54. Gibson DJ, Hartery K, Doherty J, Nolan J, Keegan D, Byrne K, et al. CRP/AlbuminRatio. *J ClinGastroenterol*. 2018 Jul;52(6):e48–52.
55. Bozkurt E, Muhafiz E, Sengul D, Uçak T, Atum M. Can the CRP/albuminRatio be Used as a New Indicator of Activation in PatientswithUveitis? *OculImmunolInflamm*. 2021 Jul 4;29(5):1017–22.
56. Balcioglu YH, Kirlioglu SS. C-Reactive Protein/AlbuminandNeutrophil/AlbuminRatios as NovelInflammatoryMarkers in PatientswithSchizophrenia. *PsychiatryInvestig*. 2020 Sep 25;17(9):902–10.
57. McFarland DC, Breitbart W, Miller AH, Nelson C. DepressionandInflammation in PatientsWithLungCancer: A Comparative Analysis of AcutePhaseReactantInflammatoryMarkers. *Psychosomatics*. 2020 Sep;61(5):527–37.
58. Chittezhath M, Dhillon MK, Lim JY, Laoui D, Shalova IN, Teo YL, et al. MolecularProfilingReveals a Tumor-PromotingPhenotype of MonocytesandMacrophages in Human CancerProgression. *Immunity*. 2014 Nov;41(5):815–29.
59. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, andCancer. *Cell*. 2010 Mar;140(6):883–99.
60. Huang Y, Liu A, Liang L, Jiang J, Luo H, Deng W, et al. Diagnosticvalue of bloodparametersforcommunity-acquiredpneumonia. *IntImmunopharmacol*. 2018 Nov;64:10–5.

61. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyteratioandplatelet/lymphocyteratio in mooddisorders: A meta-analysis. *ProgNeuropsychopharmacolBiolPsychiatry*. 2018 Jun;84:229–36.
62. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyteratiobetterpredictsinflammationthanneutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stagerenaldiseseapaitents. *Hemodialysis International*. 2013 Jul 24;17(3):391–6.
63. Kirlioglu SS, Balcioglu YH, Kalelioglu T, Erten E, Karamustafalioglu N. Comparison of thecompletebloodcount-derivedinflammatorymarkers in bipolarpatientswithmanicandmixedepisodes. *Bratislava MedicalJournal*. 2019;120(03):195–9.
64. Özdin S, Böke Ö. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyteandmonocyte/lymphocyteratios in differentstages of schizophrenia. *PsychiatryRes*. 2019 Jan;271:131–5.
65. Barker T, Fulde G, Moulton B, Nadauld LD, Rhodes T. An elevatedneutrophil-to-lymphocyteratioassociateswithweightlossandcachexia in cancer. *SciRep*. 2020 May 5;10(1):7535.
66. Demircan F, Gözel N, Kılınç F, Ulu R, Atmaca M. TheImpact of Red Blood Cell Distribution WidthandNeutrophil/LymphocyteRatio on theDiagnosis of MajorDepressiveDisorder. *NeurolTher*. 2016 Jun 19;5(1):27–33.
67. usta miracbaris. Examination of Neutrophil, Platelet, Monocyte-LymphocyteRatios in AdolescentswithBipolarDisorder-Manic EpisodeandDepression. *Dusunen Adam: TheJournal of PsychiatryandNeurologicalSciences*. 2019;
68. Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, Nordman IIC. Prognosticbiomarkers in stage IV non-smallcelllungcancer (NSCLC): neutrophiltolymphocyteratio (NLR), lymphocytetomonocyteratio (LMR), platelettolymphocyteratio (PLR) andadvancedlungcancerinflammationindex (ALI). *TranslLungCancerRes*. 2019 Dec;8(6):886–94.

69. Tan D, Fu Y, Tong W, Li F. Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2018 Jul;55:128–38.
70. Nazir S, Jankowski V, Bender G, Zewinger S, Rye KA, van der Vorst EPC. Interaction between high-density lipoproteins and inflammation: Function matters more than concentration! *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;159:94–119.
71. Mirza E, Oltulu R, Katipoğlu Z, Mirza GD, Özkağnıcı A. Monocyte/HDL Ratio and Lymphocyte/Monocyte Ratio in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jan 2;28(1):142–6.
72. Huang JB, Chen YS, Ji HY, Xie WM, Jiang J, Ran LS, et al. Neutrophil to high-density lipoprotein ratio has a superior prognostic value in elderly patients with acute myocardial infarction: a comparison study. *Lipids Health Dis*. 2020 Dec 4;19(1):59.
73. Liu Z, Fan Q, Wu S, Wan Y, Lei Y. Compared with the monocyte to high-density lipoprotein ratio (MHR) and the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), the neutrophil to high-density lipoprotein ratio (NHR) is more valuable for assessing the inflammatory process in Parkinson's disease. *Lipids Health Dis*. 2021 Dec 19;20(1):35.
74. Demirbaş A, Elmas ÖF, Atasoy M, Türsen Ü, Lotti T. Can monocyte to HDL cholesterol ratio and monocyte to lymphocyte ratio be markers for inflammation and oxidative stress in patients with vitiligo? A preliminary study. *Arch Dermatol Res*. 2021 Aug 20;313(6):491–8.
75. Kadihasanoglu M, Karabay E, Yucetas U, Erkan E, Ozbek E. Relation between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Presence and Severity of Erectile Dysfunction. *Aktuelle Urol*. 2018 Jun 16;49(03):256–61.
76. Liu Z, Fan Q, Wu S, Wan Y, Lei Y. Compared with the monocyte to high-density lipoprotein ratio (MHR) and the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), the neutrophil to high-density lipoprotein ratio (NHR) is

- more valuable for assessing the inflammatory process in Parkinson's disease. *Lipids Health Dis.* 2021 Dec 19;20(1):35.
77. Wei L, Xie H, Yan P. Prognostic value of the systemic inflammation response index in human malignancy. *Medicine.* 2020 Dec 11;99(50):e23486.
 78. Sahpolat M, Ayar D, Ari M, Karaman MA. Elevated Monocyte to High-density Lipoprotein Ratios as an Inflammation Marker for Schizophrenia Patients. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* 2021 Feb 28;19(1):112–6.
 79. Knuesel CLBMSSBMHJTSPEP. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. (doi: 10.1038/nrneurol.2014.187. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25311587. *Nat Rev Neurol.* 2014 Nov 10;11:643–60.
 80. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014;511(7510):421–7.
 81. Cheslack-Postava K, Brown AS. Prenatal infection and schizophrenia: A decade of further progress. *Schizophr Res.* 2022 Sep 1;247:7–15.
 82. Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H, Eaton WW. A Nationwide Study on the Risk of Autoimmune Diseases in Individuals With a Personal or a Family History of Schizophrenia and Related Psychosis.
 83. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. Vol. 10, *Frontiers in Psychiatry.* Frontiers Media S.A.; 2019.
 84. Jackson AJ, Miller BJ. Meta-analysis of total and differential white blood cell counts in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2020 Jul 1;142(1):18–26.
 85. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017 Jan 3;10(1):1–4.

86. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care*. 2015 Dec 16;19(1).
87. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Gökmen E, Güven M, Aras AB, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2015 Jul 1;29(4):294–8.
88. Lin L, Yang F, Wang Y, Su S, Su Z, Jiang X, et al. Prognostic nomogram incorporating neutrophil-to-lymphocyte ratio for early mortality in decompensated liver cirrhosis. *Int Immunopharmacol*. 2018 Mar 1;56:58–64.
89. Metcalf SA, Jones PB, Nordstrom T, Timonen M, Mäki P, Miettinen J, et al. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: A prospective birth cohort study. *Brain Behav Immun*. 2017 Jan 1;59:253–9.
90. Zhu X, Zhou J, Zhu Y, Yan F, Han X, Tan Y, et al. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australasian Psychiatry*. 2022 Feb 1;30(1):95–9.
91. Moody G, Miller BJ. Total and differential white blood cell counts and hemodynamic parameters in first-episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2018 Feb 1;260:307–12.
92. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review. Vol. 21, *World Journal of Biological Psychiatry*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 326–38.
93. Özdin S, Sarisoy G, Böke Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients—a retrospective file review. *Nord J Psychiatry*. 2017 Oct 3;71(7):509–12.
94. Xu H, Wei Y, Zheng L, Zhang H, Luo T, Li H, et al. Relation Between Unconjugated Bilirubin and Peripheral Biomarkers of

- InflammationDerivedFrom Complete Blood Counts in PatientsWithAcuteStage of Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2022 Apr 7;13.
95. Yu Q, Weng W, Zhou H, Tang Y, Ding S, Huang K, et al. Elevatedplateletparameter in first-episodeschizophreniapatients: A cross-sectionalstudy. *Journal of InterferonandCytokineResearch*. 2020 Nov 1;40(11):524–9.
 96. İnaltekin A, Yağcı İ. Evaluation of Simple Markers of InflammationandSystemicImmuneInflammation Index in Schizophrenia, BipolarDisorderPatientsandHealthyControls. *TurkishJournal of Psychiatry*. 2021 Oct 7;
 97. Ganjali S, Gotto AM, Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterolratio as a prognostic marker in cardiovasculardiseases. Vol. 233, *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-LissInc.; 2018. p. 9237–46.
 98. Wei Y, Wang T, Li G, Feng J, Deng L, Xu H, et al. Investigation of systemicimmune-inflammationindex, neutrophil/high-densitylipoproteinratio, lymphocyte/high-densitylipoproteinratio, andmonocyte/high-densitylipoproteinratio as indicatorsof inflammation in patientswithschizophreniaandbipolardisorder. *Front Psychiatry*. 2022 Jul 26;13.
 99. Kılıç N, Tasci G, Yılmaz S, Öner P, Korkmaz S. Monocyte/HDL CholesterolRatios as a New Inflammatory Marker in PatientswithSchizophrenia. *J Pers Med*. 2023 Feb 1;13(2).
 100. Cheng N, Ma H, Zhang K, Zhang C, Geng D. ThePredictive Value of Monocyte/High-DensityLipoproteinRatio (MHR) andPositiveSymptomScoresforAggression in PatientswithSchizophrenia. *Medicina (B Aires)*. 2023 Mar 3;59(3):503.
 101. Yüksel RN, Ertek IE, Dikmen AU, Göka E. High neutrophil-lymphocyteratio in schizoprenia independent of infectiousandmetabolicparameters. *Nord J Psychiatry*. 2018 Jul 4;72(5):336–40.

EK-1

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.04.2023-100701



T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
25/10/2022	7	2022/7-19

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi, Behice Han Almış'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Şizofreni Hastalarında CRP/Albumin, Platelet/Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit ve Monosit/HDL Değerlerinin Klinik Parametrelerle İlişkisinin İncelenmesi" adlı proje için hazırlanmış olan ve 07/10/2022 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili düzeltme belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(İmza)

Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(İmza)

Doç. Dr. İ. Hakan BUCAK
Üye

(İmza)

Doç. Dr. İsmail AĞIR
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Kasım TURGUT
Üye

(İmza)

Doç. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ
Üye

(İmza)

Prof. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Muhittin ÖNDERCI
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Mahmut KOPARAL
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Erman ALTUNIŞIK
Üye

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrak doğrulaması <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5350&eD=BSCBLBU8FC&eS=100701> adresinden yapılabilir.

