

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA DÜRTÜSELLİK VE İNTİHAR
ÖZELLİKLERİ İLE S100B VE BDNF DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Yunus Emre KAYA

TRABZON – 2025

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

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA DÜRTÜSELLİK VE İNTİHAR
ÖZELLİKLERİ İLE S100B VE BDNF DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Yunus Emre KAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Demet Sağlam AYKUT

TRABZON – 2025

ÖNSÖZ

Tez danışmanım olarak çalışmam ve uzmanlık eğitimim süresince her aşamada yardımını, desteğini ve zamanını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Demet Sağlam AYKUT'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hoşgörü, sabır ve emeğini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Filiz CİVİL ARSLAN, Prof. Dr. Evrim Özkorumak KARAGÜZEL, Dr. Öğr. Üyesi Aykut KARAHAN, Dr. Öğr. Üyesi Emel UYSAL ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Kurt'a

Rotasyon sürecinde çalışma imkanı bulduğum ve eğitim sürecinde desteğini her zaman hissettiren Akdeniz Üniversitesi Ruh Sağlığı Anabilim Dalından Doç. Dr. Ali Erdoğan'a, tez sürecinde beraber çalışıp katkılarından faydalandığım KTÜ Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin YAMAN'a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, her zaman desteklerini yanında hissettiğim sevgili asistan ve psikolog arkadaşlarıma, iyi bir çalışma ortamı oluşmasına katkıda bulunan psikiyatri kliniği sağlık çalışanları ve sekreterlerine

Hayatım boyunca sevgi ve desteğini her daim yanımda hissettiğim, bugüne gelmemi sağlayan annem Şengül KAYA ve babam Hüseyin KAYA'ya ve bu yorucu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan ve büyük bir sabırla bana destek olan sevgili kardeşim Damla Pınar KAYA'ya teşekkür ederim.

Dr. Yunus Emre KAYA

Trabzon-2025

ÖZET

Şizofreni Hastalarında Dürtüsellik ve İntihar Özellikleri ile S100B ve BDNF Düzeylerinin İlişkisi

AMAC: Şizofreni bireyin düşünce, duygu ve davranışlarında ciddi bozulmalara yol açan kronik bir psikiyatrik bozukluk olup intihar davranışı ve dürtüsellik gibi yüksek riskli klinik özelliklerle sıklıkla ilişkilidir. Bu hastalıkta, intihar riski genel popülasyona kıyasla belirgin artmış durumdadır. Şizofrenide dürtüsellik intihar davranışına zemin hazırlamanın yanı sıra saldırganlık, tedaviye uyumsuzluk, riskli davranışlar ve sosyal işlevsellikte bozulma gibi birçok olumsuz tabloya yol açabilir. Bu nedenle intihar ve dürtüsellik gibi semptomların riskinin önceden belirlenebilmesi hem birey sağlığı hem de toplum düzeyinde önleyici ruh sağlığı uygulamaları açısından hayati öneme sahiptir. Günümüzde bu tür davranışsal eğilimleri biyolojik düzeyde yordayabilecek biyobelirteçlerin araştırılması ön plana çıkmıştır. Literatürde S100B ve BDNF olarak bilinen biyobelirteçlerin hem şizofreni patofizyolojisi hem de intihar davranışı ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Bu biyobelirteçlerin intihar davranışı ve dürtüsellik gibi klinik özelliklerle ilişkisine dair araştırmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı şizofreni tanısı almış bireylerde dürtüsellik ve intihar özellikleri ile serum S100B ve BDNF serum düzeyleri arasındaki ilişkisini değerlendirmek ve bu biyobelirteçlerin tanısal ayırt ediciliğe etkisini belirlemektir. Bu yolla şizofreni hastalığında tanı koyma süreçlerinde alan araştırma kriterlerine yönelik olarak ve dürtüsellik, intihar özellikleri gibi riskli belirtileri tespit etmeye yönelik biyolojik göstergelere ışık tutulması hedeflenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Araştırmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne Mayıs 2024 - Kasım 2024 tarihleri arasında ayaktan başvuran, en az bir klinisyen tarafından klinik görüşme ile değerlendirilerek DSM-5'e göre Şizofreni tanısı konulan, araştırmayı yapan araştırma görevlisi tarafından yapılan ikinci bir görüşme ile DSM-V Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5) uygulanarak Şizofreni tanısı teyit edilen, çalışmanın dışlama kriterlerini içermeyen, en az 6 ay remisyon döneminde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 40 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu hasta grubu ile

yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş 40 sağlıklı gönüllü katılımcıdan oluşmuştur. Tüm katılımcılara çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Hasta grubuna semptom şiddetini değerlendirmek için Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS) ve depresif belirtileri değerlendirmek için Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) uygulanmıştır. Tüm katılımcılara ise dürtüsel belirtileri belirlemek amacıyla Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BDÖ) ve UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği (UPPS), mevcut intihar düşüncelerini belirlemek amacıyla İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) uygulanmıştır. Tüm katılımcıların kan örnekleri uygulanan testlerin yapıldığı aynı gün içerisinde saat 08.00 ile 12.00 arasında eşleştirilen hastalar ile kontrol gruplarından eş zamanlı olarak alınmış, serum S100B ve BDNF seviyeleri ELISA kit kullanılarak ölçülmüştür.

BULGULAR:

Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum BDNF düzeyleri anlamlı seviyede düşük bulunmuşken serum S100B seviyeleri ise hasta grubunda kontrol grubuna anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir. Yeni bir veri olarak BDNF değerlerinin şizofreni tanısını sensitivite %82.5, spesifisite %70 olarak, S100B değerlerinin ise şizofreni tanısını sensitivite %85, spesifisite %82.5 olarak öngördüğü bulunmuştur. Ek olarak S100B ve BDNF değerlerinin şizofrenide direkt olarak intiharı ve dürtüsellliği öngörmeye tek başına yeterli anlam ifade etmediği sonucuna varılmıştır. Hasta grubunda Calgary depresyon puanı ve İÖÖ toplam puanının dürtüsellikle pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Barratt Dürtüsellik Ölçeği (BDÖ-11) toplam puanları ve motor dürtüsellik, dikkat dürtüsellliği ve plansızlık alt boyut puanları şizofreni grubunda sağlıklı bireylere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) puanları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş özellikle “intihar düşüncesi” ve “intihar planı” alt boyut puanları kontrol grubuna göre yükseklik göstermiştir. Tüm katılımcılarda yapılan korelasyon analizinde S100B ile İÖÖ arasında pozitif korelasyon görülmüş ve yüksek S100B seviyesinin intihar eğilimini artırdığı tespit edilmiş olup BDNF ile BDÖ-11 arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Hastalar arasında yapılan analizde ise BDNF düzeyinin hastaların UPPS heyecan arayışı ölçek puanı ile arasında negatif yönlü orta derecede korelasyon ve S100B düzeyinin hastaların İÖÖ umutsuzluk ölçek puanı ile arasında pozitif yönlü düşük-orta derecede korelasyonu tespit edilmiş olup BDNF ve S100B düzeylerinin diğer ölçek puanları ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu olmadığı görülmüştür.

SONUÇ:

Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum S100B düzeyleri anlamlı şekilde yüksek, BDNF düzeyleri ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Elde edilen bulgular artmış S100B düzeyinin intihar eğilimiyle; azalmış BDNF düzeyinin ise artmış dürtüsellik ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Şizofreni grubunda dürtüsellik ve intihar eğilimi sağlıklı bireylere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar S100B ve BDNF'nin yalnızca şizofreni patofizyolojisiyle değil aynı zamanda hastalığın seyri açısından hayati önem taşıyan riskli davranışlar ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu biyobelirteçlerin intihar riski ve dürtüsellik düzeyi yüksek bireylerin erken belirlenmesinde klinik açıdan anlamlı olabileceği düşünülmektedir. Klinik değerlendirme süreçlerine bu tür biyolojik göstergelerin eklenmesi daha hedeflenmiş ve bireyselleştirilmiş psikiyatrik müdahalelerin önünü açabilir. Ancak S100B ve BDNF gibi biyobelirteçlerin klinik kullanıma dahil edilebilmesine yönelik daha geniş örneklemli ve boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler:

Şizofreni, Dürtüsellik, İntihar Riski, S100B, BDNF, Biyobelirteçler, Serum Düzeyleri, Psikiyatrik Bozukluklar, İntihar Düşüncesi, Nörobiyoloji.

SUMMARY

The Relationship Between Impulsivity, Suicidal Features and Serum S100B and BDNF Levels in Patients with Schizophrenia

OBJECTIVE:

Schizophrenia is a chronic psychiatric disorder that leads to significant impairments in thoughts, emotions, and behaviors, and is frequently associated with high-risk clinical features such as suicidal behavior and impulsivity. In this disorder, the risk of suicide is significantly increased compared to the general population. Impulsivity in schizophrenia not only predisposes individuals to suicidal behavior but also contributes to aggression, treatment noncompliance, risky behaviors, and impaired social functioning. Therefore, early identification of suicide and impulsivity risk is of vital importance for both individual well-being and community-level preventive mental health interventions. In recent years, research has focused on identifying biological markers that may predict such behavioral tendencies. Among these, S100B and BDNF have been proposed to be associated with both the pathophysiology of schizophrenia and suicidal behavior. However, studies examining the relationship between these biomarkers and clinical features such as impulsivity and suicidal tendencies remain limited. This study aims to evaluate the relationship between impulsivity and suicidal features and serum levels of S100B and BDNF in individuals diagnosed with schizophrenia, and to investigate the diagnostic predictive value of these biomarkers. The ultimate goal is to shed light on the potential use of biological indicators in identifying high-risk clinical features such as impulsivity and suicidality in schizophrenia, in accordance with translational research objectives.

METHOD:

The study included 40 patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 criteria, who applied to the Psychiatry Outpatient Clinic of Karadeniz Technical University (KTU) Faculty of Medicine between May and November 2024, were re-evaluated by the researcher using the Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders (SCID-5), met the inclusion criteria, were in remission for at least 6 months, and consented to participate. The control group consisted of 40 healthy volunteers matched by age, gender, and education level. All participants completed a sociodemographic and clinical data form after being informed about the study. Patients were assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

for symptom severity and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) for depressive symptoms. All participants were evaluated using the Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS-11) and the UPPS Impulsive Behavior Scale for impulsivity, and the Suicide Probability Scale (SPS) for current suicidal ideation. Blood samples were collected from all participants between 08:00 and 12:00 on the same day of the psychometric assessments, ensuring simultaneous sampling from matched patient-control pairs. Serum S100B and BDNF levels were measured using ELISA kits.

RESULTS:

Serum BDNF levels were significantly lower in the schizophrenia group compared to controls, while serum S100B levels were significantly higher in patients. BDNF predicted schizophrenia diagnosis with a sensitivity of 82.5% and specificity of 70%, whereas S100B showed a sensitivity of 85% and specificity of 82.5%. However, S100B and BDNF alone were not sufficient to predict impulsivity and suicidal behavior. In the patient group, Calgary Depression Scale and SPS total scores were positively correlated with impulsivity. BIS-11 total and subscale scores (motor, attentional, and non-planning impulsivity) were significantly higher in the schizophrenia group than in healthy controls. SPS scores, particularly the “suicidal ideation” and “suicide planning” subscales, were significantly higher in the patient group. Correlation analyses across all participants showed a positive correlation between S100B and SPS, indicating that higher S100B levels are associated with greater suicide risk. A negative correlation was found between BDNF and BIS-11. Within the patient group, BDNF was negatively and moderately correlated with the UPPS sensation seeking subscale, while S100B was positively and weakly-to-moderately correlated with the SPS hopelessness subscale. No other statistically significant correlations were observed between biomarker levels and other scale scores.

CONCLUSION:

Compared to healthy controls, patients with schizophrenia showed significantly elevated serum S100B levels and significantly reduced BDNF levels. The findings suggest that increased S100B is associated with higher suicide risk, while reduced BDNF is related to increased impulsivity. Impulsivity and suicidal tendencies were significantly higher in the schizophrenia group than in controls. These results indicate that S100B and BDNF may not only be relevant to the pathophysiology of schizophrenia but may also reflect risk-related behavioral dimensions

of the disorder. The inclusion of such biomarkers in clinical assessments may enhance early identification and support more targeted, personalized psychiatric interventions. However, further longitudinal studies with larger sample sizes are needed to establish the clinical utility of S100B and BDNF.

Keywords:

Schizophrenia, Impulsivity, Suicide Risk, S100B, BDNF, Biomarkers, Serum Levels, Psychiatric Disorders, Suicidal Ideation, Neurobiology.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	vii
İÇİNDEKİLER	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Şizofreni:.....	3
2.1.1. Tanım:.....	3
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Etiyoloji.....	6
2.1.4.1.Genetik	6
2.1.4.2. Çevresel ve Doğumsal Etkenler	7
2.1.4.3. Biyokimyasal Etmenler	7
2.1.4.4. İnflamatuvar Hipotez.....	8
2.1.4.5. Nörogelişim Hipotezi	10
2.1.4.6. Nörodejenerasyon Hipotezi	11
2.2. Şizofreni ve İntihar	11
2.2.1.Şizofreni ve Depresyon Komorbiditesi	14
2.3.Şizofreni ve Dürtüsellik	15
2.3.1. İntihar ve Dürtüsellik	18
2.4. Şizofreni ve BDNF	18
2.5. Şizofreni ve S100B	20

3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	23
3.1 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	23
3.2 Değerlendirme Araçları.....	24
3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu:	24
3.2.2 Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5):.....	25
3.2.3 Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS)	25
3.2.4 Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ)	26
3.2.5 Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BDÖ)	26
3.2.6 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği (UPPS).....	27
3.2.7 İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ).....	28
3.3 Biyokimyasal Analizler	29
3.3.1 Kan Örneklerinin Alınması	29
3.4 İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	32
4.1 Sosyodemografik Veriler	33
4.1.1 Tanımlayıcı Analizler	33
4.2 Hastalıkla İlişkili Veriler	35
4.2.1 Geçmiş Hastalık Özellikleri	35
4.3 Klinik Ölçeklerle İlgili Veriler	36
4.3.1 Hasta Grubunun PANSS ve Calgary Ölçek Sonuçları	36
4.3.2 Hasta ve Kontrol Grubunun UPPS Ölçek Sonuçları.....	36
4.3.3 Hasta ve Kontrol Grubunun Barratt Ölçek Sonuçları	37
4.3.4 Hasta ve Kontrol Grubunun İÖÖ Ölçek Sonuçları	38

4.4 BDNF ve S100B İle İlişkili Veriler.....	39
4.4.1 BDNF ve S100B Değerlendirmesi.....	39
4.5 BDNF ve S100B İle Dürtüsellik ve İntihar Özellikleri İlişkisine Dair Veriler....	42
4.5.1 Hasta Grubunda BDNF ve S100B Düzeylerinin İntiharda Tanısal Değerleri	42
4.5.2 Hasta Grubunda BDNF ve S100B Düzeylerinin Dürtüsellikte Tanısal Değerleri	44
4.6 Klinik Ölçekler ile BDNF ve S100B İlişkisine Dair Veriler	47
4.6.1 Demografik Özellikler ve Ölçek Puanlarının BDNF ve S100B İle Korelasyonu	47
4.6.2 Hasta Grubunda Demografik Özellikler ve Ölçek Puanlarının BDNF Ve S100B İle Korelasyonu	48
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
7. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE SINIRLILIKLARI	65
8.KAYNAKLAR.....	66
EKLER	88
EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	89
EK 2. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	94
EK 3. CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ	95
EK 4. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ(PANNS).....	98
EK 5. UPPS DÜRTÜSEL DAVRANIŞ ÖLÇEĞİ (UPPS).....	99
EK 6. İNTİHAR OLASILIĞI ÖLÇEĞİ	105
EK 7. BARRATT DÜRTÜSELLİK ÖLÇEĞİ.....	110

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AD	: Antidepresan
AP	:Antipsikotik
BDNF	: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
BDÖ	: Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CREB	: cAMP Response Element-Binding Protein
CRP	: C-Reaktif Protein
CŞDÖ	: Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği
DDD	: Duygudurum Düzenleyici
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DISC1	: Disrupted in Schizophrenia 1
DRD2	: Dopamine Receptor D2
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERK	: Extracellular Signal-Regulated Kinase
EKT	: Elektrokonvulsif Terapi
ERBB4	:Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4
GABA	: Gama-Aminobütirik Asit
GABRB2	: Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Beta2 Subunit
GRIA1	:Glutamate Ionotropic Receptor AMPA Type Subunit 1
GRIN2A	: Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type Subunit 2A
GRM3	: Glutamate Receptor, Metabotropic 3
IL	: İnterlökin
IL-1 β	: İnterlökin 1 beta
IL-6	: İnterlökin 6
IL-10	: İnterlökin 10
IL-12	: İnterlökin 12
İÖÖ	: İntihar Olasılığı Ölçeği
KTÜ	: Karadeniz Teknik Üniversitesi

mBDNF	: Olgun BDNF
NF-Kb	: Nükleer Faktör Kappa B
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRXN1	: Neurexin 1
NSAİİ	: Non-Steroid Antiinflatuar Tedavi
PANSS	: Pozitif Ve Negatif Sendrom Ölçeği
PDE4B	: Phosphodiesterase 4B
RAS	: Sıçan Sarkomu Virüsü Onkogeni Homoloğu
RAGE	: Receptor for Advanced Glycation End-products
ROC	: Receiver Operating Characteristic
rTMS	: Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Uyarım
SCID-5	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı

İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme SCID-5

SRR	: Serine Racemase
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSS	: Santral Sinir Sistemi
S100B	: S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein B
TGF- β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TLR-4	: Toll Benzeri Reseptör 4
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
UPPS	: UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. DSM-5 TR'ye Göre Şizofreni Tanı Kriterleri:.....	3
Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Boy, Kilo ve Yaşının Karşılaştırılması	34
Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Ek Hastalık Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 5. Hasta grubunun PANSS ve Calgary Ölçek Puanları	36
Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun UPPS Ölçek Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	37
Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Barratt Ölçek Sonuçlarının Karşılaştırılması	38
Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun İÖÖ Ölçek Sonuçlarının Karşılaştırılması	39
Tablo 9. Hasta ve kontrol Gruplarının BDNF ve S100B Değerlerinin Karşılaştırılması	40
Tablo 10. BDNF Değerinin Şizofreni Tanısını Tahmin Edebilirliği	41
Tablo 11. S100B Değerinin Şizofreni Tanısını Tahmin Edebilirliği	42
Tablo 12. Hasta Grubunda İntihar Girişimi Durumuna Göre BDNF ve S100B Değerlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 13. Hasta Grubunda Ölçek Puanları, BDNF ve S100B Değerlerinin İntihar Girişimi İçin Çok Değişkenli Analizi (Lojistik Regresyon Testi)	44
Tablo 14. Hasta Grubunda Dürtüsellik Durumuna Göre BDNF ve S100B Değerlerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 15. Hasta Grubunda Ölçek Puanları, BDNF ve S100B Değerlerinin Dürtüsellik İçin Çok Değişkenli Analizi (Lojistik Regresyon Testi).....	46
Tablo 16. Demografik Özellikler ve Ölçek Puanlarının BDNF ve S100B İle Korelasyonu (Korelasyon Katsayısı).....	48
Tablo 17. Hasta Grubunda Demografik Özellikler ve Ölçek Puanlarının BDNF ve S100B İle Korelasyonu (Korelasyon Katsayısı).....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. S100B Standart Grafiği	30
Şekil 2. BDNF Standart Grafiği.....	32
Şekil 3. BDNF Değerinin Şizofreni Tanısı İçin ROC Analizi	40
Şekil 4. S100B Değerinin Şizofreni Tanısı İçin ROC Analizi	41
Şekil 5. BDNF Değerinin Şizofreni Hastalarında İntihar İçin ROC Analizi	43
Şekil 6. S100B Değerinin Şizofreni Hastalarında İntihar İçin ROC Analizi	43
Şekil 7. BDNF Değerinin Şizofreni Hastalarında Dürtüsellik İçin ROC Analizi.....	45
Şekil 8. S100B Değerinin Şizofreni Hastalarında Dürtüsellik İçin ROC Analizi	46

1.GİRİŞ VE AMAÇ

“Şizofreni; pozitif semptomlar (sanrı, varsanı, dezorganize davranış veya konuşma gibi), negatif semptomlar (ilgisizlik, sosyal geri çekilme, anhedoni gibi) ve bilişsel fonksiyon bozuklukları (dikkatte azalma, bellek ve öğrenmede bozukluk, akıl yürütme ve problem çözme becerilerinde gerileme gibi) ile karakterize kronik psikiyatrik bir bozukluktur (1). Genç yaşlarda başlayan ve kronik gidiş gösteren, ileri derecede yeti yitimine yol açan, çok fazla tedavi masrafına ve iş gücü kaybına sebep olan önemli bir toplum ruh sağlığı sorunudur (2). Farklı ülkelerde yapılan yaygınlık araştırmalarının sonuçlarını derleyen sistematik bir gözden geçirme şizofreni için nokta yaygınlık ortancasını 4.6/1000 kişi olarak bildirmiştir (3).

Eugen Bleuler’in ifadesiyle intihar "tüm şizofrenik semptomların en ciddi" dir (4). Şizofrenide intihar kaynaklı ölüm oranı sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık on kat daha fazladır ve bu hastalarda hayatının bir döneminde intihar düşüncesinin görülme oranı yaklaşık %35’tir (5).

Nörobiyolojik olarak intihar davranışı, dürtüsellik ve kendine zarar verici davranışlarda bulunanlardakine benzer nörotransmitter sistem anormallikleri taşımaktadır ve intihar girişimlerinin, dürtü kontrol sorunu yaşayan bireylerde daha sık görüldüğü gözlemlenmektedir (6).

Yine yapılan birçok çalışmada şizofreni tanılı hastaların sağlıklı bireylere göre daha dürtüsel oldukları gözlemlenmiştir (7). Dürtüsellik, şizofrenide önemli bir role sahiptir ve intihar ile saldırganlıkta temel yordayıcı faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Şizofreni hastalarında dürtüsellik; şiddet, uyuşturucu madde kullanımı ve riskli cinsel davranış riskini artırmakta, hastanede yatış süresini uzatmakta, tedavi planlamasında sorunlar yaratmaktadır. Dolayısıyla dürtüsellik ve ona bağlı gelişen faktörlerin de etkisiyle saldırganlık ve intihar riskinde de artış görülmektedir (8).

Bu bağlamda dürtüsellliği ve intihar eğilimini yordayıcı biyobelirteçler belirlemek için yapılan çalışmalar literatürde güncelliğini korumaktadır. Kümülatif kanıtlar S100B (S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein B) ve BDNF (Beyin Türevli Nörotrofik Faktör) proteinlerinin şizofreni patogenezinde rol aldığını göstermektedir ve hem S100B hem de BDNF’nin intihar ile ilişkisine dair kanıtlar artmaktadır (9–11).

S100B proteini, kalsiyum bağlayıcı protein grubunun bir üyesi olup astrositler, oligodendrositler, bazı nöronal hücreler, adipositler veya lenfositler gibi birçok hücreden salınmaktadır. Bu protein, uyarılmış veya hasar görmüş astrositlerden beyin omurilik sıvısına (BOS) ve oradan da kan-beyin bariyerini aşarak periferik dolaşıma geçmektedir (12). S100B konsantrasyonları şizofreni tanısı almış yetişkinlerin periferik kanında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksektir ve intihar düşüncesinin şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (13–16).

BDNF ise beyin gelişimi ve nöroplastisite için kritik öneme sahip olmasının yanı sıra santral sinir sisteminde (SSS) en fazla bulunan büyüme faktörüdür (17). Serum BDNF düzeyinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır (18). BDNF düzeyinde azalmanın da intihar davranışıyla ilişkili olduğu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (9, 10).

Şizofrenide intihar riski artış göstermektedir ve aynı zamanda intihar geri dönüşü olmayan bir fenomendir. Bu açıdan intihar düşüncesini ve davranışını önceden tespit etmek ve altında yatan patolojik süreçleri anlayabilmek önem taşımaktadır.

Bu çalışmada şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin serum S100B ve BDNF düzeyleri karşılaştırılarak, şizofreni tanısı olan erişkin hastalarda dürtüsellik ve intihar eğiliminin S100B ve BDNF düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu yolla, şizofreni tanısı ile remisyon döneminde takip edilen hastalardaki intihar düşüncelerinin yordayıcıları olarak bu hastaların dürtüsel özellikleri ve BDNF ve S100B ile belirlenen inflamatuvar göstergeler arasındaki ilişkilere yönelik literatüre katkı sağlanması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Şizofreni:

2.1.1. Tanım:

Şizofreni; pozitif semptomlar (sanrı, varsanı, dezorganize davranış veya konuşma), negatif semptomlar (ilgisizlik, sosyal geri çekilme, anhedoni gibi) ve bilişsel fonksiyon bozuklukları (dikkatte azalma, bellek ve öğrenmede bozukluk, akıl yürütme ve problem çözme becerilerinde gerileme gibi) ile karakterize kronik psikiyatrik bir bozukluktur (1).

Şizofrenide görülen hiçbir klinik belirtinin patognomonik olmaması ayrıca her hastada farklı şekillerde başlangıç, gidiş ve sonlanım gözlenmesi farklı etiyolojilerden kaynaklanan bir grup bozukluğun ortaya çıkardığı bir sendrom olduğunu düşündürmektedir (19). Bu sebeple tek bir tanımı yapılamamakla birlikte, günümüzde klinik uygulamada şizofreni tanısı sıklıkla Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM)-5-TR ve Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (ICD-10) sınıflama sisteminde önerilen tanı kriterlerine göre konulmaktadır (20, 21). (Tablo 1)

Tablo 1. DSM-5 TR’ye göre Şizofreni Tanı Kriterleri:

A. Aşağıdaki belirtilerde ikisinden (ya da daha çoğundan) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin önemli bir kesiminde bulunur. Bunlardan en az birinin (1), (2) ya da (3) olması gerekir.

- 1) Sanrılar.
- 2) Varsanılar.
- 3) Darmadağın konuşma (örn. sık sık konudan sapma gösterme ya da anlaşılma konuşma).
- 4) İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı.
- 5) Silik (negatif) belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama).

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

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az 1 aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır

ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca silik (negatif) belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, 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 yeğin (majör) depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da

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

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

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur.

2.1.2. Tarihçe

Şizofreni kelime olarak; Yunanca Schiz: “kırılmış” veya “ayrık”, Phrenos: “ruh” veya “akıl” kelimelerinin birleşimi ile meydana gelmiştir.

M.Ö. 1400 yıllarında Hint metinlerinde çıplak dolaşan, kendine bakımı ileri derecede azalmış, yaşamlarını şaşkın ve boş biçimde geçiren, kendini tanrı zanneden, zehirleneceğinden korkan ve yeni bir tufana sebep olmamak için işemekten korkan şizofreni benzeri belirtiler gösteren tablolar tariflenmiştir (22). M.S. 100’lerde Kapadokyalı hekim Arateus’un ve M.S. 200’lerde hekim Soranus’un yazılarında şizofreni tanısını karşılayabilecek bazı vakalar tanımlanmıştır (23). M.Ö. 400’lü yıllara geldiğimizde Hipokrat ruhsal hastalıkları ilk kez tıbbi bir durum olarak ele almıştır (24).

Ortaçağ Avrupası’nda ruhsal hastalığı olanlar ruhunu şeytana teslim etmiş kişiler olarak görülüp diri diri yakılmışlardır. On sekizinci yüzyılın sonlarında aydınlanmanın gerçekleşmesine kadar, ruh hastaları hem korkulan hem de alay konusu edilen bir konumda olmuşlardır. Aynı dönemlerde Bağdat ve Kudüs gibi doğu medeniyetinin önemli merkezlerinde

ise ruh hastalıkları için hastaneler hizmet vermekteymiş. İbni Sina 11. yüzyılda “Kanun” adlı kitabında 12 çeşit ruhsal hastalık tariflemiştir (25).

“Dementia Praecox” deyimini ilk olarak Morel tarafından 1860’da kullanıldı, 1871’de Hecker “hebefreni”yi ve 1874’de Kahlbaum “katatoni”yi tanımladı. 1896’da Kraepelin bu iki hastalık tipine paranoid ve basit tipleri de ekleyerek, hepsini “dementia praecox” tanısı altında topladı. 20. Yüzyılın başında İsviçre’li psikiyatrist Eugen Bleuler “şizofreni” terimini ortaya atmış ve bu terim literatürde erken bunamanın yerini almıştır (26). 20. Yüzyılın ortasında Kurt Schneider şizofreni hastalığının tanımlanmasında birincil belirtiler (kendi aralarında tartışan, yorum yapan sesler, düşünce çalınması, düşünce sokulması, düşünce okunması, başkaları tarafından bedeninin kontrol edilmesi gibi) ve ikincil belirtilerden bahsetmiştir (27).

1950’li yıllarda çıkan DSM-1’de şizofreni bir hastalık olarak değil tepki davranışı olarak açıklanmıştır. 1980’de yayımlanan DSM-3’te şizofreninin tanı kriterleri ve süreci tanımlanmıştır. DSM-3-R’de ise tanı kriterleri detaylandırılmış olup hezeyan ve halüsinasyonlar tanı kriteri olarak kabul edilmiştir. DSM-4’te negatif belirtiler tanı kriterlerine eklenmiştir. Şizofreni dağınık, katatonik, ayrışmamış ve paranoid olmak üzere 4 alt gruba ayrılmıştır. Güncel olarak kullanılmakta olan DSM-5-TR’de ise güvenilirliklerinin az olması nedeni ile alt türlere yer verilmemiştir (28).

2.1.3. Epidemiyoloji

Psikiyatri kaynaklarında uzun yıllardır şizofreninin yaşam boyu yaygınlığını “tüm toplumlarda görülme oranı %1’dir” şeklinde verilmiştir. Farklı ülkelerde yapılan yaygınlık araştırmalarının sonuçlarını derleyen sistematik bir gözden geçirme şizofreni için nokta yaygınlık ortancasını 4.6/1000 kişi olarak bildirmiştir (3). Türkiye’de yapılan kesitsel epidemiyolojik araştırmalarda saptanan şizofreni yaygınlıklarının ortalaması ise 8.9/1000 kişidir (29).

Epidemiyolojik çalışmalarda şizofreni yaygınlığı için erkek/kadın oranı 1.4/1 olduğu bildirilmiştir (30, 31). İlk başvurular incelendiğinde, erkeklerde yirmilerin başında zirve yaptığı gözlenirken, kadınlarda yirmilerin sonunda zirve yaptığı gözlenmiştir. Kadınlarda hastalığın başlangıç yaşındaki ilk zirve menarştan sonra ve ikinci zirve ise 40 yaşın üzerindeyken menopozdan sonra gözlenmiştir. İkinci zirvenin, östrojen düzeyinin azalması kaynaklı

olabileceği düşünülmüştür (32). Ayrıca, kadınlarda geç başlangıçlı şizofreninin erkeklerden iki kat daha sık olduğu gösterilmiştir (33).

Erkeklerde psikotik alevlenmeler, hastane yatışları, istem dışı yatışlar ve hastalık belirtilerine bağlı adli süreçlerin kadın hastalara göre daha fazla olduğuna dair bildirimler vardır (30). Ayrıca erkek hastalarda kadın hastalara göre sosyal işlevselliğin daha kötü, negatif belirtilerin daha belirgin ve bilişsel yıkımın daha fazla olduğu bildirilmiş ve kadın hastalarda ise duygudurum belirtilerinin daha ön planda olduğu, sosyal işlevselliğin daha iyi olduğu bildirilmiştir (34).

Şizofreni tanılı bireyin akrabalarında şizofreni insidansı genel popülasyona göre daha yüksektir. Şizofreni tanılı bir ebeveyni olan çocukların yaşamları boyunca şizofreni geliştirme ihtimali ise %17'dir ve her iki ebeveyn etkilendiğinde bu oran %35'e kadar çıkmaktadır (35).

Şizofreni için öne sürülen risk etmenleri; genetik yüklülük, otoimmünite, ileri baba yaşı, gebelikte annenin geçirdiği enfeksiyonlar, gebelikte annenin madde kullanımı ve gebelikte annenin vitamin depolarında eksiklik, annenin maruz kaldığı yaşam olayları, doğum sırasındaki koşullar, bakım verenler ve bakım ortamına dair sorunlar, çocukluk travmaları, esrar ve metamfetamin kullanımı olarak sıralanabilir (25).

Ailede şizofreni ve benzeri hastalık öyküsünün bulunması, düşük premorbid uyum, erken başlangıç yaşı, sinsi başlangıç, hastalık başlangıcında negatif belirtilerin baskınlığı, düşük zeka düzeyi, silik nörolojik bulguların varlığı ve esrar kullanım öyküsü ise şizofrenide kötü gidiş ile ilişkilendirilmektedir (36).

Hastalığın erken dönemlerinde ölümler daha çok intihar kaynaklı olurken, ileriki evrelerde kardiyovasküler hastalık kaynaklı olduğu gözlenmiş olup, standardize edilmiş ölüm oranı 2.6 bulunmuştur (37).

2.1.4.Etiyoloji

2.1.4.1.Genetik

Şizofrenide genetik geçiş en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur. Yapılan evlat edinme, ikiz ve aile çalışmalarında; bir ebeveynde şizofreni görülmesi halinde hastalığa yakalanma oranı %13 iken, her iki ebeveynde görülmesi halinde ise bu oran %35-40 olarak saptanmıştır (27).

Birinci derece akrabalarda şizofreni ortaya çıkma riski ise ortalama %8-10 olarak saptanmıştır. Genetik olarak şizofreni, yaklaşık %80 olarak tahmin edilen kalıtım derecesi ve %45 olarak monozigotik ikiz uyumu geçişi bulunmuştur (25).

Şizofreni ilişkili olarak PDE4B, ERBB4, DRD2, Nöroregulin 1, NRXN1, DISC1, Veziküler Monoamin Taşıyıcı 2, GABRB2, G-Protein Sinyalleme Düzenleyicisi 4, Katekol-O-Metil Transferaz , Distrobrevin Bağlayıcı Protein 1 ve Kardiyomiyopati ile ilişkili 5 gibi birçok genin rol oynadığı gösterilmiştir (38).

GRM3, GRIN2A, SRR, GRIA1 ve dopamin D2 reseptör geni gibi şizofreni ile ilişkili lokuslardaki bazı genlerin, glutamaterjik nörotransmisyonunda nörotransmitterler olarak işlev gördüğü ve sinaptik plastisite derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Genomiklerin ayrıca şizofreni tedavisinde kritik bir rol oynayabileceği, ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (39).

2.1.4.2. Çevresel ve Doğumsal Etkenler

Şizofreni, etiolojisinde genetik faktörlerin yanı sıra, çevresel ve psikososyal faktörler de hastalığın gelişim riskinde önemli bir rol oynamaktadır (40).

Gebelik süreçleri, aile ilişkileri, toplumsal damgalanma ve izolasyon, sosyal destek, travmatik yaşantılar gibi stresörlerin hepsi çevresel faktör olarak tanımlanabilmektedir (41, 42). Perinatal veya prenatal dönemde geçirilen enfeksiyonlar gebelikte diyabet, malnutrisyon veya sigara kullanımı, ileri baba yaşı, obstetrik komplikasyonlar da şizofreni için risk faktörleri arasında yer almaktadır (43).

Yoksulluk ve düşük ekonomik düzey ile şizofreni arasında bağlantı bulunmuştur. Ayrıca kentlerde yaşayan insanlar, kırsal kesimde yaşayan insanlara göre daha fazla oranda şizofreni tanısı almaktadır (44).

2.1.4.3. Biyokimyasal Etmenler

Dopaminerjik, glutamaterjik, serotonerjik ve gama-aminobütirik asit (GABA) sinyallerindeki bozukluğun şizofreniye sebep olabileceği düşünülmektedir (45).

Şizofreninin araştırılması ve tedavisinde dopaminerjik hipotez önemli bir zemin oluşturmaktadır. İlk başlarda dopamin fazlalığının rolü vurgulanmışken sonrasında striatal

dopamin artışı, prefrontal dopamin azalması gibi beyinin çeşitli bölgelerinde farklı değişiklikler olduğu gözlenmiştir (46).

Pozitif semptomlar, mezolimbik dopamin projeksiyonlarının hiperaktivitesinden kaynaklanan striatal dopamin D2 reseptörü aşırı aktivasyonu ile ilişkili bulunurken; negatif ve bilişsel semptomlar, mezokortikal dopamin projeksiyonlarının azalmasıyla, prefrontal kortekste dopamin D1 reseptör hipostimülasyonu ile ilişkilendirilmiştir (47).

Fensiklidin, ketamin ve diğer N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistlerinin şizofreni benzeri pozitif, negatif, bilişsel semptomlara neden olmakta ve şizofreni vakalarında alevlenmeye neden olmaktadır. Bu bilgiler ışığında, glutamat hipotezi ortaya atılmış, glutaminerjik nörotransmisyonunda bozukluğun, şizofreni etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (48).

NMDA hipofonsiyonu ile glutamat nöronları üzerindeki inhibisyon azalır ve aşırı glutamat salınımı gerçekleşir. Bu nedenle, NMDA reseptör aracılı glutamat nörotoksisite sonucunda şizofreni hastalarının birçok beyin bölgesinde hacim azalması olabileceği öne sürülmüştür (49).

Ayrıca locus seruleus-norepinefrin sisteminin anatomik ve fizyolojik özelliklerini, beyin fonksiyonu ve bilişteki rolünü ortaya koyan çalışmalarda; şizofreni hastalarında beyin omurilik sıvısı, beyin ve serumda norepinefrin seviyelerinin arttığı; norepinefrin sistem hiperaktivitesinin pozitif semptomlara, hipoaktivitesinin ise negatif semptomlara sebep olduğu gösterilmiştir (50).

2.1.4.4. İnflamatuvar Hipotez

Şizofrenide bağışıklık sisteminde disregülasyonun varlığını gösteren hem in vitro hem de in vivo çalışmalardan elde edilen önemli kanıtlar vardır (51, 52).

Mongan ve diğerleri, plazma proteomik biyobelirteçlerinin psikoz riski taşıyan bir kişinin yıllar sonra psikotik bir bozukluk geliştirme olasılığını tahmin edip edemeyeceğini test etmiştir. Bu yöntem, yüksek riskli vakaların %67,8'inde psikotik bir bozukluk geliştirecek olanları doğru bir şekilde belirleyebilmiştir ve vakaların %75,8'inde psikotik bir bozukluk geliştirmeyecek olanları doğru bir şekilde belirleyebilmiştir (53).

İnflamasyon enfeksiyona, zararlı kimyasallara ve doku hasarına karşı gelişen gerekli bir yanıttır; ancak vücudu korumanın yanı sıra, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklarda

rastlanabildiği gibi zararlı etkileri olabilmektedir. İnflamasyonun birbirine zıt nörotoksik ve nöroprotektif etkileri santral sisteminde görülmekte; bu yanıtın etkisinin olumlu veya olumsuz yönde olmasının, çevresel faktörler, genetik varyasyon ve inflamatuvar yanıtın çeşitli bileşenleri arasındaki etkileşimlere bağlı olduğu düşünülmektedir (54).

Nöroinflamasyon sırasında aşırı aktif mikroglia hücreleri, nöronal dejenerasyona, beyaz cevherde anormalliklere ve azalmış nörojeneze neden olan proinflamatuvar sitokinleri ve serbest radikalleri serbest bırakır (55). İnflamasyonda ayrıca kan-beyin bariyerinin geçirgenliği artmakta ve bu sebeple immün sistem elemanları bu bariyeri daha rahat geçmektedir. Böylece şizofrenide oksidatif stresin serum, plazma ve kırmızı kan hücrelerindeki belirteçlerine rastlanmaktadır (56).

Sitokinlerin nöropsikiyatrik hastalıklardaki serum düzeyleriyle ilgili çok sayıda çalışma, bu moleküllerin bu tip hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceği fikrini gündeme getirmiştir (57). Şizofreni hastalarının periferik kan ve serebrospinal sıvılarında bulunan anormal seviyedeki proinflamatuvar sitokinleri ve onların reseptörleri bu hastalığın patogenezinde immün sistem aktivasyonunun olabileceğini düşündürmektedir (58).

Şizofrenide sitokinlerin meta-analizi, hem ilk atak şizofreni hastalarında hem de nükseden hastalarda periferik kanda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek seviyelerde proinflamatuvar sitokinler bulunmuştur, ancak aynı zamanda bu hastalarda bazı anti-inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir (59).

Yapılan çalışmalarda, şizofreni hastalarında ve hastaların hastalıktan etkilenmemiş birinci derece akrabalarında otoimmün durumların prevalansı artmakta ve ayrıca otoimmün hastalık öyküsü olan bireylerde, ciddi enfeksiyon sayısı ile orantılı olarak şizofreni riski artmaktadır. Bu da otoimmün hastalıklar ve şizofreni arasında ortak bir yolun var olabileceğini düşündürmektedir (56).

Şizofreni hastalarının beyinlerinde ve BOS'ta değişiklikler gösteren diğer birçok sitokin, mikroglia aktivasyonu ile bağlantılı olabileceği (IL-1 β , IL-12, TNF- α) veya aktive edilmiş astrositler tarafından salgılanabileceği (IL-6, IL-10, TGF- β) düşünülmektedir (60). Mikroglial aktivasyon ise, oksidatif stresi artırıp nörotrofik desteği azaltarak nöronal sağkalımı engellemektedir (56).

BDNF medial temporal lobda plastisite, sinaptogenez ve hafıza oluşumuyla ilişkilidir. Bir meta-analizde BDNF'in düzeylerinin azalmasının ve C-Reaktif protein düzeylerinin artmasının şizofrenide bilişsel bozulma ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (61).

İnflamasyon şizofreni hastalarında periferik kanda da tespit edilebilmekte ve hastalık öncesi dönemden itibaren ortaya çıkmaktadır. Şizofrenide inflamasyonun antipsikotiğe zayıf yanıt, eşlik eden fiziksel hastalık (tip 2 diyabet gibi) ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62).

Ayrıca literatürde siklooksijenaz-2 inhibitörleri gibi immünomodülatör ilaçların şizofreni semptomları üzerinde yararlı etkileri olabileceğinin gösterilmesi de nöroinflamasyon teorisini desteklemektedir (63, 64).

Şizofrenide nörodejeneratif süreç, ilerleyici klinik bozulma, bilişsel gerileme ve kortikal gri cevher kaybı ile birlikte nöronal atrofiye dair histopatolojik bulgular ve ayrıca nöronal sinaps ve dendrit sayısındaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (65, 66). Bazı çalışmalar da serum sitokin konsantrasyonlarının hastalığın şiddeti, süresi ve antipsikotik tedaviye yanıt ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (67–69). Hafif sistemik inflamasyonun, medial temporal lobdaki glikoz metabolizması üzerindeki etkisi yoluyla insanlarda uzamsal bellek bozulmalara neden olduğu da bildirilmiştir (70).

Depresif bozukluk ve bipolar bozukluk gibi diğer psikiyatrik hastalıklarda da nöroinflamasyonun olması şizofreniyi yalnızca nöroinflamasyonla açıklamanın yeterli olmayacağını düşündürmektedir.

Bu bağlamda, 1970'li yıllarda Zubin ve Spring'in ister fiziksel ister zihinsel olsun, stresin psikotik bir epizodu tetikleyebileceğini öne süren kırılganlık-stres modelinin günümüzde artık kırılganlık-stres-inflamasyon modeli olarak genişletilmesi savunulmaktadır çünkü inflamasyonun şizofrenide oynadığı rolle ilgili kanıtlar her geçen gün artmaktadır (54).

2.1.4.5. Nörogelişim Hipotezi

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalar, erken beyin gelişimi döneminde oluşan akuaduktus daralması, araknoid ve septal kistler, korpus kallozum gelişim problemleri, beyin asimetrisinin tersine dönmesi gibi yapısal anormallikler ve bunlara ek olarak çocukluk

dönemlerinde anormal nörolojik ve davranışsal bulgular saptanmasından dolayı şizofreni hastalığının nörogelişimsel bir bozukluk olabileceğini düşünülmektedir (26).

45 yıllık doğum-izleme çalışması sonucunda ilerde şizofreni olanların gülümseme, başını tutma, oturma, emikleme ve yürüme gibi birçok motor mental gelişim basamağına ileride bir ruhsal rahatsızlığı olmayan bireylere göre daha geç ulaştıklarını gösterilmiştir (26).

Şizofreni hastalarının post-mortem histolojik incelemelerde sadece beyin gelişiminin erken dönemlerinde olabilen kortikal hücre dizilim ve dağılım anormallikleri saptanmıştır (71).

2.1.4.6. Nörodejenerasyon Hipotezi

Şizofreninin nörodejeneratif hipotezi ise Kraepelin'in şizofreni hastalarında zihinsel gerilemeyi gözlemlemesinden bu yana süren bir araştırma konusu olmuştur. Çalışmalar şizofreni hastalarının %60'ında gittikçe kötüleşen bir klinik gidiş göstermektedir (72).

Beyin görüntülemelerinde temporal lob ve frontal lob hacminde azalma, lateral ventriküllerde ve 3. ventrikülde genişleme, hipokampal atrofi gibi değişiklikler tespit edilmiştir. Beynin bu bölgelerindeki değişiklikler, beyaz ve gri madde kaybını göstermektedir. Bu farklılıkların ilk psikotik ataklarda ve erken başlangıçlı hastalarda da saptanması ise; dejeneratif sürecin, bozukluğun en erken evrelerinden itibaren başladığını düşündürmektedir (73).

Beyindeki değişikliklerin hastalığın başlangıcından sonraki ilk yıllarda ciddi bir hızla ilerlediği gerçeği, devam eden bir dejeneratif süreç hipotezini güçlendirmektedir (74). Ayrıca sağlıklı kontrollerle şizofreni hastalarının beyin görüntülemeleri arasındaki farklılığın yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (72).

Oligodentrositler tarafından, aksonları ve bağlantıları korumak ve güçlendirmek için gerçekleştirilen miyelinizasyon sürecinde gözlenen değişmiş mekanizmanın prefrontal kortekste beyaz cevher kaybının tetikleyicisi olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hastalık süresince görülen inhibitör sinapsların oluşumunun azalmasının ve uyarıcı sinapsların aşırı kısılmasının gri madde kaybından sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (73).

2.2. Şizofreni ve İntihar

İntihar davranışı; bireyin kendi ölümü veya yaralanmasıyla neticelenebilecek eylemleri kendini öldürme amacıyla yapması ya da yapmayı düşünmesidir. Diğer bir ifadeyle intihar,

bireyin kendi varlığını sonlandırmak amacıyla eyleme geçmesi ve amacına ulaşması anlamına gelmektedir (75).

İntihar kelimesi, Arapça'da "bir hayvanı boğazından kesmek" anlamına gelen nahr (نحر) kökünden türetilmiştir (76). Latince'de sui "ben" ve cedere "öldürmek, kıymak" anlamına gelen iki kelimenin birleşmesinin sonucu "suicedere" den İngilizceye suicide şeklinde geçmiştir (77).

Durkheim intiharı; ölen kişi tarafından ölümle sonuçlanacağı bilinerek yapılan olumlu ya da olumsuz bir eylemin doğrudan ya da dolaylı sonucu olan ölüm olayı şeklinde tanımlamış ve egoistik, anomik ve altruistik intiharlar olarak üçe ayırarak sınıflamıştır (78).

Freud'a göre kişiyi intihara götüren süreç sevgi nesnesinin yitimi ile başlar. Yitirilen sevgi nesnesinin neden olduğu düş kırıklıkları ve yaralanmalar bir süreç başlatırlar. Düşmancıl duygular, yıkıcı dürtüler ve öldürme düşüncelerinin yönleri ve amaçları değişmiş, yitirilen sevgi nesnesi yerine benliğe yönelmiştir. Freud'a göre intihar olgusu regresyon ve sadizm ile yakından bağlantılıdır. Freud'un "başkalarını öldürmeyi düşünmeyen hiçbir kimse kendi kendine kıyamaz" ve "intiharda saldırganlık benliğe yöneltilir" cümlelerini bu bağlamda kullandığı belirtilmektedir (75).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyada her yıl 800.000 kişi intihar sonucunda ölmektedir. İntiharların 4'te 3'ü düşük-orta gelirli ülkelerde olmaktadır. İntiharın toplumdaki olumsuz algısı ve paylaşılmasıyla ilgili güçlükler nedeniyle gerçek verilerin tahmin edilenden daha yüksek olduğu düşünülmektedir. İlaç/kimyasal içme, ası ve ateşli silahlar en sık kullanılan intihar yöntemleridir (79).

Türkiye istatistik kurumu verilerine göre 2023 yılında 4,061 intihar vakası gerçekleşmiştir. Türkiye geneli kaba intihar hızı 100.000'de 4,76 olarak rapor edilmiştir ve intihar edenlerde yurt dışı verilerinden farklı olarak erkek cinsiyetin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (80).

İntihar girişimi istatistiksel olarak kadınlarda fazla olmasına rağmen, erkeklerde tamamlanmış intihar oranları daha yüksektir (81). Bunun nedenleri arasında; erkeklerin daha dürtüsel yapıda, daha az sosyal ilişkilere sahip, yardım önerilerini kabul etmekte ya da yardım arama davranışında daha az istekli, alkol- madde kullanım oranlarının daha yüksek olmaları, ateşli silah ve ası gibi daha ölümcül yöntemleri seçmeleri sayılabilir (82).

Toplum geneli değerlendirildiğinde intihar edenler genel olarak orta ya da ileri yaş grubunda iken, intihar eden psikiyatrik hastalar daha genç gruptandır. Bunun nedeni intihar eden

psikiyatrik hastaların büyük bölümünün şizofreni ya da duygudurum bozukluğu gibi genç yaşta başlayan süregen hastalıklara sahip olmasıyla ilişkili olabilir (83, 84).

İleriye dönük bir izlem çalışmasında geçirilen psikiyatrik hastalık sayısı ile intihar riski arasındaki ilişki incelenmiş, bir kez psikiyatrik hastalık geçirmenin yaşam boyu intihar riskini %3.4, birden fazla psikiyatrik hastalık geçirmenin %6.4 oranında arttırdığı, en sık eşlik eden hastalığın depresyon olduğu belirtilmiştir (85).

Kasıtlı kendine zarar verme davranışı olan 61.297 hastanın incelendiği çalışmada zarar verme davranışından sonraki ilk yıl hastaların %19.7'sinin tekrar kendine zarar verici davranışta bulunduğu gözlenmiştir (86). Yine ileriye dönük bir izlem çalışmasında intihar girişiminde bulunanların girişimi takip eden 5.5 yıl içinde girişimi tekrarlanma olasılığının %37.34 olduğu belirtilmiştir (87).

Eugen Bleuler; intiharı 1911'de "tüm şizofrenik semptomların en ciddisi" olarak ifade etmiştir (4). Kraepelin, şizofrenide hem akut hem de kronik hastalık döneminde intiharın riskinin olabildiğini ifade etmiştir (88).

İntihar şizofreni hastalarında en önemli ölüm nedenlerinden biridir (89). Bu hastalarda intihar kaynaklı ölüm oranı sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık on kat daha fazladır (5). İntihar riski özellikle ilk psikotik atakta ve hastalığın erken evrelerinde daha yüksek olsa da intihar hastalık boyunca dikkat edilmesi gereken bir durumdur (90).

Birçok araştırma şizofreni hastalarında intihar davranışı ile ilgili çeşitli risk faktörleri saptamıştır. Bunlar arasında; hastalığın erken dönemleri (özellikle hastalığın ilk 5 yılı), erkek cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, yalnız yaşamak, şiddetli psikotik belirtilerin varlığı, geçmiş intihar girişimi, ilaç uyumsuzluğu, umutsuzluk, depresyon eşlik etmesi, alkol ve madde kullanımı, yüksek zeka ve entelektüel kapasite, korunmuş içgörü, işsiz olmak, negatif semptomların azlığı ve pozitif belirtilerin fazlalığı, sosyal işlevselliğin kısıtlılığı, sık hastane yatışları ve tedavide başarısızlık yer almaktadır (83, 91–101).

İntihar düşüncesi intihar sürecinin ilk aşamasıdır. İntihar planına dönüşüp sonuçlanmış veya sonuçlanmamış intihar girişimine neden olabilir. Şizofreni hastalarında hayatının bir döneminde intihar düşüncesinin görülme oranı yaklaşık %35'tir (5). Şizofreni hastalarında intihar girişim oranı yaklaşık %27, intihar amaçlı olmayan kendine zarar verme girişim oranı ise yaklaşık %49'dur. Bu oranlar genel popülasyona göre daha yüksektir. Ek olarak kendine zarar verme girişimi veya intihar öyküsü intihar riskini ciddi oranda artırmaktadır (102).

Heila ve arkadaşları, şizofreni hastalarında görülen intihar vakalarının beşte birinde alkolizm bulunduğunu ve eş zamanlı alkol kötüye kullanımının en fazla orta yaşlı erkeklerde olduğunu bildirmişlerdir (97).

Şizofrenide pozitif semptomların intihar davranışı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (103). İntihar riskinin hastalığın erken dönemlerinde artmış olması ve yüksek zeka düzeyinin bu riski artırması, hastalığa karşı farkındalığın fazla olmasının intihar davranışı için zemin hazırlayabileceğini göstermektedir (93). Pozitif belirtilerin şiddetinden çok belirtilerin farkında olma ve bundan rahatsız olmanın kişide depresyon ve kaygıyı arttıracak ve kişiyi intihara yöneltebileceği konusunda literatür bilgisi mevcuttur (94). Negatif belirtili şizofreni hastalarında intihar riski göreceli olarak düşüktür (95, 96).

Yine literatürde akatizi ve parkinsonizmin artmış intihar riskiyle ilişkili olduğunu bulan çalışmalar olduğu gibi böyle bir ilişkinin olmadığını belirleyen çalışmalar mevcuttur (104, 105).

2.2.1.Şizofreni ve Depresyon Komorbiditesi

Şizofreni, hem intihar hem depresyon için risk oluşturmaktadır ve şizofrenide depresyonun mevcudiyeti intihar riski açısından en önemli tanınabilir etmenlerden biridir (106).

Tanımlama farklılıkları ve kullanılan ölçek farklılıklarına bağlı olarak şizofreni hastalarında depresyonun görülme sıklığı %25 ile %81 arasında değiştiği bildirilmekle birlikte ortalama %25-30 oranında görüldüğü kabul görmektedir (107). Yine yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %70'inde eşik altı depresyon belirtileri olduğunu göstermektedir (108).

Depresyon oranlarının çalışmalar arasında farklılık göstermesine hastalardaki negatif belirtiler ile depresyon ayrımının yapılmasında güçlük olması neden olarak gösterilebilir (109). Çökkün duygudurum, çaresizlik, umutsuzluk, değersizlik, suçluluk duyguları ile öz kırım düşüncelerinin ön planda bulunması depresif belirtileri negatif belirtilerden ayırt etmede yardımcı olabilmektedir (110).

Bazı çalışmalarda şizofrenide depresif belirtilerle pozitif belirtiler arasında pozitif yönde ilişki olduğu; psikozun alevlenmesiyle depresif belirtilerin de alevlendiği, psikozun gerilemesiyle yatışabildiği ifade edilmiştir (111).

Şizofreni hastalarında depresyonla ilintili olarak intihar riskinin de arttığı belirtilmiş ve yapılan çalışmalara göre şizofreni hastalarında intihar riski yaklaşık %5 olarak bulunmuştur (83).

Şizofreni hastalarında depresyonun gözlenmesi sonucunda daha yüksek bir intihar riski, psikotik alevlenmelerde ve yatarak tedavi görme oranında artma ve yaşam kalitesinde azalma izlenebilmektedir. Tüm bu etkilerden dolayı hastalığın prognozu da negatif yönde etkilenebilmektedir (112).

2.3.Şizofreni ve Dürtüsellik

Dürtüsellik çok boyutlu bir kavram olup tek bir tanımı ve tek bir dürtüsel davranış şekli yoktur (113). Dürtüsellik; genel olarak bir iç veya dış uyarana karşı gelişen eylem veya tepkiyi sonuçları dikkate almadan ifade etme, gerektiğinde çeşitli alternatifler gözetilmeksizin harekete geçme, riskli ve hızlı karar alma, kişinin kendisinin bildirdiği yüksek riskli davranışları ve zayıf yanıt engellemeyi içerir (114). Bazı tanımlamalarda ise dürtüsellik çok az ya da yetersiz öngörü ile ilişkili davranış veya davranış kümesi olduğu değerlendirilmiştir (115).

Dürtüsellik karmaşık bir kavram olup; ayrıca kişilik boyutunu, davranışsal ve bilişsel bileşenleri içeren bir yatkınlıktır ve çok sayıda psikiyatrik bozukluğun çekirdek belirtilerinden biridir (116).

Barratt ve Patton tarafından dürtüsellik; davranışın bağlam ve sonuçlarına uymada yetersizlik olarak tanımlanmakta ve dürtüsellik nöröfiziolojik temelleri olduğu vurgulanmaktadır. Dürtüsellik; anında içinden geldiği gibi davranmak (motor), eldeki verilere odaklanmamak (dikkat), plansızlık ve dikkatlice düşünmemek şeklinde üç alt gruba ayırmışlardır (113).

Dürtüsellik tek başına bir psikiyatrik tanı olmamakla birlikte; kişilik bozuklukları (özellikle antisosyal, histrionik, borderline), dürtü kontrol bozuklukları, alkol kötüye kullanımı, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, bipolar bozukluk, frontal lob sendromu, trikotillomani, kleptomani, piromani, patolojik kumar, depresyon ve intihar girişimleri gibi çeşitli psikiyatrik bozukluklarla ilişkilidir (114, 117).

Dürtüselliğin nörofizyolojik temellerini anlamak amacıyla yapılan çalışmalarda dürtüselliğin nedenleri tam olarak aydınlatılamamış olsa da çeşitli mekanizmalar aydınlığa kavuşmuştur.

Frontostriatal nöral ağlarda, daha spesifik olarak prefrontal korteks'in mezolimbik ödül sistemi üzerindeki kontrolünde disfonksiyon sonucunda inhibitör kontrol zayıflamakta ve dürtüselliği ortaya çıkaran nedenlerden birisi olarak bulunmuştur (118, 119).

Bu ağdaki farklı bozukluklarla dürtüselliğin farklı bileşenlerinin ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar özellikle olumsuz emosyon altında irrasyonel yanıt vermenin lateral prefrontal korteks, motor dürtüselliğin dorsolateral prefrontal korteks, riskli davranışların anterior singulat korteks ve sol ventrolateral prefrontal korteks disfonksiyonu, karar verme sürecinin verimliliğinin bozulmasının ise putamen ve insulada azalmış gri madde hacmi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (118, 120).

Bilişsel kontrol ise; düşünce, duygu ve motor cevapları eşgüdümlü, amaca yönelik davranış olarak bütünleştirebilme yeteneğidir. Davranışın bilişsel kontrolünün orbitofrontal kortekse bağlı olduğu düşünülmektedir. Orbitofrontal korteks kişinin eylemlerinin sonuçları hakkındaki mevcut bilgiler temelinde davranışı yönlendirmede önemli bir görev alır. Orbitofrontal korteksi de kapsayan ventromedial frontal korteks hasarı olan kişilerin çoğunlukla dürtüsel olarak tarif edilen yanlış karar verme ve normalden sapmış sosyal davranışlar gösterdiği bildirilmiştir (121).

Medial prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks ile birlikte anterior singulat korteksi de içine alan ve ventromedial prefrontal korteks olarak adlandırılabilen bölgenin amigdala ile birlikte dürtüsellik ve agresyonun şekillendirilmesinde önemli rol oynadığına ilişkin beyin görüntüleme verileri bulunmaktadır (121). Yapılan çalışmalarda; serotonin, dopamin, noradrenalin ve glutamat, dürtüselliğin fizyopatolojisinde rol oynadığı belirtilen başlıca nörotransmitterlerdir.

Nukleus akumbenste dopamin aktivitesinin artışı motor dürtüselliği artırırken, muhtemelen prefrontal kortekste veya onun bir parçası olan orbitofrontal kortekste dopamin artışının dürtüsel karar vermeyi azalttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmada dürtüsel nitelikte şiddet suçu işleyen antisosyallerde dopamin metaboliti beyin omurilik sıvısında homovalinik asit düzeyinde düşme, dürtüsel saldırgan davranış ile beyin omurilik sıvısında homovalinik asit arasında ters yönde korelasyon saptanmıştır (122).

Dürtüsellikle ilişkilendirilen frontostriatal disfonksiyonlar, bu nöral ağlardaki monoaminlerin etkileşimlerinden ortaya çıkmaktadır. Bu etkileşimlerde dopaminin merkezi bir rolü olduğu bilinmektedir. Özellikle D2 ve D3 reseptörleri aracılığıyla dopamin motivasyon ve eylemin başlatılmasında görevlidir. Bu görevi sırasında serotonin ile dengesinin bozulması dürtüsellğe sebep olmaktadır. Dopamin aktivitesinin artması veya dopamin aktivitesi normalken serotonin aktivitesindeki azalma dürtüsel davranışların artmasına sebep olmaktadır (123).

Literatürde dürtüsellik gösteren kişilik bozukluğu olanlarda plazma noradrenalinin dürtüsellikle olan ilişkisinin pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (124). Sıçan çalışmalarında raphe çekirdeklerinin hasarı ile serotoninin azaltıldığı durumlarda hemen alınabilen ödüllere yönelimin arttığı izlenmiştir. İnsanlarda ise BOS'taki serotonin seviyesinin azalması ile özellikle motor dürtüsellğin ilişkili olduğu gösterilmiştir (125).

Noradrenerjik aktivasyonun alfa-1 reseptörleri aracılığı ile amigdala ve prefrontal korteks fonksiyonlarını bozduğu ve davranışsal duyarlılaşmaya yol açtığı bilinmektedir. Şiddetli stres altında veya yohimbin ve uyku deprivasyonu ile ortaya çıkan noradrenerjik aktivasyonla yanıt inhibisyonunun bozulduğu ve motor dürtüsellğin ortaya çıktığı belirtilmektedir (123). Birçok çalışmada şizofreni tanılı hastalarının sağlıklı bireylere göre daha dürtüsel oldukları gözlemlenmiştir (7, 126, 127).

Dürtüsellik, şizofrenide önemli bir role sahiptir ve intihar ile saldırganlıkta temel yordayıcı faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Şizofreni hastalarında dürtüsellik; şiddet, uyuşturucu madde kullanımı ve riskli cinsel davranış riskini artırmakta, hastanede yatış süresini uzatmakta, tedavi planlamasında sorunlar yaratmaktadır. Yapılan çalışmalar yüksek dürtüsel davranışın şizofrenide intihar etiyojisi için önemli bir etken olduğunu iddia etmektedir. Dolayısıyla dürtüsellik ve ona bağlı gelişen faktörlerin de etkisiyle saldırganlık ve intihar riskinde de artış görülmektedir (8).

Şizofreni hastalarında dürtüsellik, özellikle belirti şiddeti fazla olan ve bilişsel yıkımı olanlarda daha fazla soruna yol açabilir (128). Bu hastalarda saldırganlık ve dürtüsellik, hastalar ve yaşadığı sosyal çevre için büyük problemlere yol açmaktadır. Klinik gözlemlerde şizofrenik hastalardaki agresyon ve intiharın etiyojisinde dürtüsellğin önemli bir rolü olmasına rağmen bu konu üzerinde yeterince çalışma yapılmamıştır (129).

Iancu ve arkadaşlarının 68 erkek şizofreni hastası ile yaptığı çalışmada yüksek dürtüsellik gösteren hastaların mevcut ve geçmiş intihar düşüncesi oranlarının daha yüksek olduğu ve yaşam boyu daha fazla intihar girişiminde bulunma eğilimi gösterdiği saptamıştır (8).

2.3.1. İntihar ve Dürtüsellik

Bazı bireylerin yapısal olarak intihar davranışına daha yatkın oldukları ve bu yapısal yatkınlığın dürtüsellik, agresyon gibi kalıtılabilir kişilik özellikleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (130).

Dürtüsellik ve agresyonun intihar davranışıyla yakından ilişkili olduğu bir dizi araştırmada vurgulanmıştır ve özellikle beynin orbitofrontal bölgesinin işlevleriyle bağlantılandırılmıştır (131, 132). Araştırmacılar, saldırgan dürtülerin yeteri kadar kontrol edilememesinin, dürtüsel intihar davranışları için önemli bir risk etmeni olduğunu belirtmektedir (133).

Psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda intihar girişiminde bulunanların bulunmayanlara göre Barratt Dürtüsellik Ölçeği puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (134). Genç yetişkinlerin alındığı bir çalışmada, intihar girişimi olan grubun, intihar düşüncesi olup girişimi olmayan gruba göre dürtüsellik puanları daha yüksek bulunmuştur (135).

Nörobiyolojik olarak intihar davranışının, dürtüsellik ve kendine zarar verici davranışlarda bulunanlardakine benzer nörotransmitter sistem anormallikleri taşıması (azalmış serotonin iletimi, artmış dopamin ve noradrenalin işlevi gibi) dikkate değerdir (136).

Benzer şekilde davranışsal dürtüsellikle ilişkilendirilen ventral prefrontal korteks ve alt frontal girus gibi beyin bölgelerinin ayrıca intihar düşüncesi ve intihar davranışıyla ilişkilendirilmesi de intihar ve dürtüsellik arasındaki ilişkiyi açıklamada önemli gözükmektedir (137, 138).

2.4. Şizofreni ve BDNF

Nörotrofinler aksonların gelişiminde, nöron büyümesinde, farklılaşmasında, sinapsların maturasyonunda ve hayatta kalmasında rol alan sinyal molekülleridir. Nörotrofinler içerisinde sinaptik plastisite ile en karakterize olanı BDNF'dir. BDNF beyin gelişimi ve nöroplastisite için kritik öneme sahip olmasının yanı sıra santral sinir sisteminde (SSS) en fazla bulunan büyüme

faktörüdür (17). BDNF erişkin memeli beyinde serebral korteks, hipokampus, bazal önbeyin, striatum, hipotalamus ve serebellumda sentezlenir (139, 140).

BDNF geni kromozom 11p13'te lokalizedir (141). BDNF pronörotrofin (pro-BDNF) olarak üretilmektedir. Pro-BDNF sitoplazmada endoproteazlar ve/veya hücre dışı ortamda plazmin ve/veya matriks metalloproteinazlar tarafından olgun BDNF (mBDNF)'ye dönüştürülebilmektedir. Hem mBDNF hem de pro-BDNF, p75 nörotrofin reseptörüne düşük afinite ile bağlanmaktadır. Bu, apoptoz yolağının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (142, 143).

Öte yandan mBDNF Tirozin Kinaz B reseptörüne yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Bu ise, RAS-mitojenle aktive olan protein kinaz, fosfatidilinositol-3-kinaz, ve fosfolipaz C γ yolakları öncelikle dahil olmak üzere birçok sinyal yolağını aktive etmektedir. Bu sinyal yolakları ise hücre içine Ca⁺² akımının artışı, transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonu ve BDNF geninin de-novo ekspresyonunu başlatmaktadır (144).

BDNF beyinde plastisite, nöronal sağkalım, yeni sinaps oluşumu, dendritik dallanma, eksitator ve inhibitör nörotransmitter dağılımının düzenlenmesinde görev almaktadır (145). BDNF'nin ayrıca kalp, barsak, timus ve dalak gibi perifer organlarda da bulunduğu ve kandaki BDNF'nin yüzde 90'ının da trombositlerde taşındığı ve depolandığı bildirilmiştir (146, 147).

Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalar, beyin çeşitli bölgelerinde BDNF miktarının değiştiğini göstermiştir. Prefrontal kortekste BDNF seviyelerinin düşük olduğunu (148), frontal kortekste BDNF protein miktarının artmış olduğunu (149) ya da farklı olmadığı tespit eden postmortem çalışmalar mevcuttur (150).

Şizofreni hastalarının hipokampüsteki BDNF düzeylerini değerlendiren postmortem çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalarda düşüklük saptanırken (149), bazı çalışmalarda ise yükseklik olduğu saptanmıştır (151). Aynı zamanda hipokampüsteki Tirozin Kinaz B reseptör miktarının azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (150).

Hastaların BOS BDNF düzeyini ölçen çalışmalar da yapılmıştır. İlaç almamış ilk epizod psikoz hastalarının alındığı bir çalışmada BOS BDNF düzeylerinin düşük olduğu saptanırken, aynı zamanda serum BDNF seviyesindeki değişikliklerin BOS BDNF düzeyindeki değişikliklerle korele olduğu saptanmış (152). BDNF'nin kan beyin bariyerini geçmesi, serum BDNF düzeyinin beyindeki düzeyi yansıttığını göstermektedir (153).

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında serum BDNF seviyelerinin düşüklüğü gösteren çalışmalar olduğu gibi (154–156), yükseklik tespit eden çalışmalar (157) ve fark tespit

edemeyen çalışmalar da mevcuttur (158). Farklı sonuçlara ulaşan çalışmalar olsa da 25 çalışmanın tarandığı bir metaanalizde serum BDNF düzeyinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır (18).

Semptom şiddeti ile serum BDNF seviyelerini değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (156). Kimi çalışmalarda serum BDNF seviyesinin pozitif ve kimi çalışmalarda da negatif semptomlarla korele olduğu tespit edilmiştir (156, 157, 159, 160). Bazı çalışmalarda da herhangi bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (161).

Şizofreni alt tiplerinde serum BDNF seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, katatonik tip şizofreni hastalarının serum BDNF seviyesinin paranoid ve rezidüel tip şizofreni hastalarının serum seviyelerinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir ve aynı çalışmada hastaların serum BDNF düzeyleri ile hastaların intihar girişiminin olup olmaması, tedavi alıp almaması, aile öyküsü ve hastalığın başlangıç yaşı arasında ilişki olmadığı bulunmuştur (162).

BDNF düzeyinde azalmanın intihar davranışıyla ilişkili olduğu gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (9, 10). BDNF düzeyinin intihar eğilimi olan depresyon hastalarında intihar eğilimi olmayan depresyon hastalarına veya sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulunmuştur (163). Yine yapılan bir çalışmada, plazma BDNF düzeyinin depresyonlu intihar eğilimli hastalarda depresyonlu ve intihar eğilimli olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (164). Deveci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise serum BDNF düzeyinin hem intihar girişiminde bulunan grupta hem de depresyon grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmiştir (165).

2.5. Şizofreni ve S100B

S100 protein ailesi ilk olarak Moore tarafından 1965 yılında sığır beyninden izole edilmiş olup nötral PH'ta amonyum sülfatta %100 çözüldüğü için S100 ismi verilmiştir (166). S100 $\alpha\alpha$ tipi böbrek iskelet kası ve kalpte, S100 $\alpha\beta$ izoformunun glial hücreler ve melanositlerde, S100 $\beta\beta$ izoformunun ise schwan hücreleri, glial hücreler ve langerhans hücrelerinde olduğu gösterilmiştir. S100 β alt tipi S100B, S100 α alt tipi ise S100A1 olarak adlandırılmıştır (167).

S100B proteini ise 21. Kromozomun 22.3 lokusu üzerinden kodlanmaktadır (168). Yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat olmakla birlikte serum ve BOS'ta düzeyleri ölçülebilmektedir (169). S100B proteini, kalsiyum bağlayıcı protein grubunun bir üyesi olup astrositler,

oligodendrositler, bazı nöronal hücreler, adipositler veya lenfositler gibi birçok hücreden salınmaktadır. Bu protein, uyarılmış veya hasar görmüş astrositlerden BOS'a ve oradan da kan-beyin bariyerini aşarak periferik dolaşıma geçmektedir (12). S100B nöronlardan, astrositlerden, hipofiz bezinden, melanositlerden, konrositler ve miyokardium hücrelerinden salgılanır (170).

Merkezi sinir sistemi dışındaki bazı hücrelerden de salgılanması nedeniyle serum S100B düzeyinin egzersiz, uzun süreli açlık durumu, stres, kardiyak arrest, kritik derecede hasta olma ve ekstrakranial yaralanma durumlarında da artmaktadır (171).

S100 proteinleri; RAGE ve TLR-4 (Toll benzeri reseptör 4) reseptörleri aracılığı ile NF-kB ve Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri ve hücre içi sinyal yollarını aktive ederek proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun ve hücrel adhezyon moleküllerinin artmasına yol açmaktadır (172).

S100B konsantrasyonlarındaki artış nöroinflamatuvar yanıtın ve nöronal disfonksiyonun bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (173). S100B seviyesine bağlı olarak nöronlar, astrositler veya mikroglia hücreleri üzerinde trofik veya toksik bir etkiye sahip olabilmektedir. Düşük konsantrasyonda nöronun hayatta kalmasını sağlamakta, ancak yüksek konsantrasyonlarda nöronal hücre apoptozisine yol açmakta, beyin hasarı veya nörodejenerasyon ile ilişkili olmaktadır (12).

Hücre dışı S100B ise, hipokampal nöronları eksitotoksik hasardan korumaktadır. Öte yandan nöronlardaki toksik glutamat seviyelerinin, hipokampal astrositlerde S100B salgısını azalttığını gösterilmiştir (174).

S100B proteininin ekspresyonu, beyin dokusunda embriyonik gelişimin 14. gününde tespit edilmiştir. S100B seviyesi erişkinlik dönemine kadar ise sinir sisteminin büyümesi ve gelişmesi ile orantılı olarak artmakta, yetişkinlikte stabilize olmaktadır (175). Bu durum yenidoğan döneminde nöronal aktivitenin ve glial olgunlaşmanın fazlalığı ile açıklanmaktadır (176).

S100B seviyesinde yenidoğan döneminde artış görülürken, yetişkinlikte aynı değerde kalması ve sonrasında yaşlanma ile tekrar artmaya başlamasının; iskemi, travma ve zamanla ilişkili enfeksiyonları içeren proinflamatuvar nöropatolojik olaylarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (177). Hücre kültürü ve ligandlarla yapılan deneyleri içeren çalışmalarda S100B'nin dopaminerjik sinir iletimini artırabildiğini gösterilmiştir (175).

S100B'nin şizofreni hastalarında değişen konsantrasyonlarda bulunması hastalığın patogeneziyle farklı açılardan ilişkilendirilmiştir. S100B'nin D2 reseptörüne bağlanması, bu şekilde sinyal iletiminin ve astrositlerde glutamat alımının artması sonucunda sinapslardaki glutamat konsantrasyonunda bir azalmaya yol açarak ve ayrıca S100B'nin nöronal apoptozdaki rolü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (178).

S100B, kan-beyin bariyeri bütünlüğünün bir belirteçidir (179); ancak nöropsikiyatrik bozukluklarda dolaşımdaki yüksek S100B konsantrasyonları, kan-beyin bariyerinin bozulmasından ziyade değişen periferik ifadenin bir sonucu da olabilir (180). S100B konsantrasyonlarını şizofreni tanısı almış yetişkinlerin periferik kanında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek bulan çalışmalar çoğunlukta olsa da fark bulamayan çalışmalar da literatürde mevcuttur (181).

Literatürde ağırlıklı olarak rezidüel veya negatif semptomları olan şizofrenlerde S100B seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (182). Wu ve arkadaşları S100B değeri yüksek olan şizofreni hastalarında, daha yüksek başlangıç pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS) toplam, pozitif, negatif ve genel alt ölçek puanları tespit etmiştir (183).

Yapılan bir çalışmada serum S100B düzeylerinin, tedavi edilmemiş yeni başlangıçlı psikoz hastalarında kronik tedavi görmüş şizofreni hastalarından daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (184). Zhang ve arkadaşları ise diskinetik hastalarda S100B serum seviyesi ile diskinetik semptomların şiddeti arasında pozitif bir korelasyon buldular (185).

Yapılan çalışmalarda, psikoz veya duygudurum bozukluğu olan hastalarda serum S100B düzeyleri psikiyatrik tanıdan bağımsız olarak anlamlı derecede daha yüksek ve intihar düşüncesinin şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (16). Ülkemizde yapılan bir çalışmada intiharla ölüm ve intihar dışı ölüm vakalarında postmortem BOS'ta S100B seviyesi karşılaştırılmış olup, intiharla ölen vakalarda S100B seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (11). S100B kan düzeyleri ile psikopatoloji arasındaki ilişkiye dair sonuçlar kesinlik kazanmamış olsa da literatürde çoğu çalışmanın S100B plazma/serum düzeyleri ile psikopatoloji, özellikle negatif semptomatoloji arasında bir korelasyon bulması üzerinde düşünölmeye değer bir konudur (15).

Bu çalışmada şizofreni tanısı ile remisyon döneminde takip edilen hastalardaki intihar düşüncelerinin yordayıcıları olarak bu hastaların dürtüsel özellikleri ve BDNF ve S100B ile belirlenen inflamatuvar göstergeler arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'ne Mayıs 2024-Kasım 2024 tarihleri arasında ayaktan başvuran, en az bir klinisyen tarafından klinik görüşme ile değerlendirilerek DSM-5'e göre Şizofreni tanısı konulan, araştırmayı yapan araştırma görevlisi tarafından yapılan ikinci bir görüşme ile DSM-V Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5) uygulanarak Şizofreni tanısı teyit edilen, dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen, en az 6 ay remisyon döneminde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18-65 yaş arası 40 katılımcı dahil edilmiştir.

Andreasen kriterlerine göre remisyon ölçütleri olarak; şizofreninin temel pozitif ve negatif semptomlarından sanrılar, varsanılar, dezorganize konuşma, ağır psikomotor anormallikler (örn. katatoni), duygulanımda küntleşme, aloji (konuşma yoksunluğu) ve avolasyon (irade kaybı) gibi belirtilerin her birinin klinik ölçekte 'hafif' düzeyde ya da altında seyretmesi ve bu durumun en az altı ay boyunca süreklilik göstermesi, kabul edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların remisyon ölçütleri yanısıra son 6 aydır klinik açıdan stabil olmaları (ilaç değişimi veya yatış gibi müdahalelere gereksinim olacak şekilde belirtilerde değişimin olmaması) şartı aranmıştır. Katılımcıların ayrıca okur yazar olmak, uygulanan testlerde sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olmaları, çalışmaya katılım konusunda gönüllü olmaları ve gönüllü onam formunu imzalama yetkinlikleri (vesayet altında olanların vasilerinin de onay vermesi aranmıştır) çalışmaya katılma ölçütü olarak kabul edilmiştir.

Mayıs 2024 – Kasım 2024 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi psikiyatri polikliniğine şizofreni tanısı olan ayaktan 142 hasta başvurmuştur. Bu hastaların 24'ü çalışmaya katılımı kabul etmemiştir. Geriye kalan 118 hastanın 16'sında eş tanımlı majör depresif bozukluk 12'sinde diğer anksiyete bozuklukları, 8'unda obsesif kompulsif bozukluk, 5'inde bipolar bozukluk, 3 kişide tik bozukluğu, 4 kişide mental retardasyon, 2 kişide DEHB mevcut olduğundan ve 2 hastanın okuma yazması olmadığından çalışmaya dahil edilememişlerdir. Kalan 66 hastanın 8'sinde metabolik/endokrin hastalık, 5'inde allerji/astım, 3'ünde romatolojik hastalık, 2'sinde epilepsi, 3 kişide cerrahi öyküsü, 3 kişi malignite öyküsü olması ve 2 kişi de aktif enfeksiyon tablosu nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Geriye kalan 40 şizofreni tanımlı katılımcı hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu olarak; hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi ve sigara kullanımı açısından eşleştirilmiş, tanı konan herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden 40 gönüllü katılımcı seçilmiştir.

Tüm katılımcılara araştırma hakkında bilgi verilerek katılımcıların yazılı bilgilendirilmiş onamlarının alınmasından sonra sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir. Tüm hasta grubuna sırasıyla belirti şiddetlerini değerlendirmek amacıyla Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS) ve depresyon belirtilerini değerlendirmek için Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ), tüm katılımcılara ise dürtüsel belirtileri belirlemek amacıyla Barratt Dürtüsellik Ölçeği-11 (BDÖ) ve UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği (UPPS), mevcut intihar düşüncelerini belirlemek amacıyla İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) uygulanmıştır.

Klinik görüşme, SCID-V, PANSS, CŞDÖ, BDÖ, UPPS ve İÖÖ uygulamaları araştırmayı yürüten doktor tarafından yapılmıştır. SCID-V uygulanarak DSM-V'e göre şizofreni tanısı dışında psikiyatrik tanısı olanlar, daha önce demans tanısı almış olanlar, merkezi sinir sistemini etkileyen bedensel hastalık öyküsü olanlar, bilinç kaybına neden olan kafa travması öyküsü olanlar, zekâ geriliği olanlar, bilinen kronik inflamatuvar hastalık, kanser, allerjik veya immünolojik bir hastalığı (ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus gibi) olanlar, aktif bir enfeksiyon hastalığı olanlar, aktif olarak antibiyotik, anti-inflamatuvar ve immun supresan grubu ilaç kullananlar (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi), benzodiazepin kullanımı (reaksiyon sürelerine etkileri nedeniyle) olanlar ve bilgilendirilmiş olur alınamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma, KTÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09/05/2024 tarih ve 2024/79 protokol numaralı onayı ve hastane idaresinden resmi izin alınarak başlatılmıştır.

3.2 Değerlendirme Araçları

3.2.1 Sosyodemografik Veri Formu:

Çalışmanın yazarları tarafından hazırlanarak çalışmaya katılanların sosyodemografik bilgilerini (yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu gibi) ve klinik özelliklerini (hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, toplam yatış sayısı gibi) değerlendirmek için tasarlanmıştır.

3.2.2 Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Beşinci Baskı için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5):

DSM-5 tanı sistemine dayalı olarak geliştirilmiş olan Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-5), First ve arkadaşları tarafından klinik değerlendirmelerde kullanılmak üzere yapılandırılmıştır (186). Bu görüşme aracı; ajitasyonu bulunmayan, bilişsel bozukluk göstermeyen ve 18 yaşın üzerindeki bireyler için uygundur. Uygulama sırasında yalnızca bireyin kendi ifadeleri değil, aynı zamanda aile üyeleri, yakın çevresi, sağlık personeli, tıbbi kayıtlar ve gözlem gibi çoklu bilgi kaynakları dikkate alınmaktadır.

SCID-5, on ayrı modülden oluşmakta olup, bu modüller şu bozuklukları kapsamaktadır: psikotik belirtiler, psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, madde kullanımına bağlı bozukluklar, kaygı bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), diğer psikiyatrik bozukluklara yönelik araştırıcı sorular ve uyum bozukluğu.

SCID-5'in Türkçe'ye uyarlanması ile geçerlik ve güvenilirlik çalışması, Elbir ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş ve sonuçlar 2019 yılında yayımlanmıştır(187).

3.2.3 Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS)

Bu çalışmada, hasta grubunun hastalık şiddetinin derecelendirilmesi, klinik semptomların niteliği ve yoğunluğunun değerlendirilmesi ile remisyon durumunun belirlenmesi amacıyla Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) kullanılmıştır. Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçek, toplam 30 maddeden oluşmakta ve üç alt boyutta değerlendirilmektedir: pozitif belirtiler, negatif belirtiler ve genel psikopatoloji(188)PANSS'in her bir maddesi, görüşmeyi gerçekleştiren klinisyen tarafından, ilgili belirtinin şiddeti doğrultusunda 1 (hiç yok) ile 7 (aşırı şiddetli) arasında puanlanmaktadır. Puanlar toplamı hastalık düzeyine ilişkin önemli bir gösterge sunmaktadır. Literatürde, PANSS toplam puanı yaklaşık 58 olan hastalar hafif düzeyde şizofreni, 75 puan civarında olanlar orta düzeyde, 95 puana ulaşanlar belirgin düzeyde ve 116 puan ve üzeri değerlere sahip olan bireyler ise ağır şizofreni grubunda sınıflandırılmaktadır(189).PANSS'in Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir(190). Bu

Çalışma, ölçeğin yerel bağlamda psikometrik açıdan güçlü ve klinik kullanıma uygun olduğunu ortaya koymuştur.

3.2.4 Calgary şizofrenide Depresyon leği (CşDö)

şizofreni hastalarında depresyonun düzeyini ve şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılan Calgary şizofrenide Depresyon leği (CşDö), Addington ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir(191) Bu lm aracı, klinisyen tarafından uygulanan ve dört dereceli Likert tipi lele puanlanan toplam 9 maddeden oluşmaktadır. lekte yer alan maddeler; depresif duygudurum, umutsuzluk, değersizlik hissi, suçlulukla ilgili alınma düşünceleri, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, özkıyım düşünceleri ve gözlenen depresif belirtilerdir. CşDö, şizofreniye özgü bir depresyon değerlendirme aracı olarak tasarlanmış olup, pozitif ve negatif semptomlar ya da antipsikotik ilaçlara bağlı ekstrapiramidal yan etkilerden etkilenmemesi hedeflenmiştir. Yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları da bu özelliğini desteklemektedir(192)

Ölçeğin Türkçe uyarlaması ve psikometrik değerlendirme alışması, Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmış ve 2000 yılında yayımlanmıştır. Bu çalışmada, depresif belirtilerin eşlik ettiği şizofreni hastalarını ayırt edebilmek amacıyla kesme puanı 11/12 olarak belirlenmiştir(192)

3.2.5 Barratt Dürtüsellik leği-11 (BDÖ)

Barratt ve arkadaşları, dürtüsellik kavramını medikal, psikososyal, davranışsal ve sosyal modellerin bakış açılarını birleştirerek ele almış ve bu doğrultuda, dünyada yaygın olarak kullanılan değerlendirme araçlarından biri olan Barratt Dürtüsellik leği’ni geliştirmişlerdir. Günümüzde kullanılan versiyonu olan Barratt Dürtüsellik leği–11 (BDÖ-11), bireyin kendi beyanlarına dayanan, otuz maddeden oluşan bir özbildirim formudur. Bu le, bireylerde dürtüsel davranış eğilimlerini çok boyutlu bir yapı içerisinde değerlendirmeyi amaçlamaktadır.BD-11, dört dereceli Likert tipi bir ölçüm sistemi ile yapılandırılmıştır. Her bir madde “1 = Nadiren/Asla” ile “4 = Hemen hemen her zaman/Her zaman” arasında puanlanmakta olup, yüksek puanlar bireyin daha yoğun dürtüsellik gösterdiğine işaret etmektedir. le, katılımcıların tutarsız yanıtlar verme eğilimini azaltmak amacıyla bazı maddeleri ters kodlama sistemiyle değerlendirmektedir. Genel toplam puan, bireyin toplam

dürtüsellik düzeyini yansıtır.BDÖ-11, üç temel alt boyuttan oluşmaktadır: dikkatte dürtüsellik, motor dürtüsellik ve plan yapmama. Dikkatte dürtüsellik, bireyin dikkatini sürdürmemeye ve düşüncelerini organize etme zorluğunu; motor dürtüsellik, düşünmeden hareket etme ve dürtüsel davranış sergileme eğilimini; plan yapmama ise bireyin yaşamını planlama ve organize etme becerilerindeki yetersizliği göstermektedir.

Ölçekteki maddeler, ilgili alt boyutlara göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır: 1., 7., 8., 10., 12., 13., 14., 15., 18., 27. ve 29. maddeler plan yapmama boyutunu; 2., 3., 4., 16., 17., 19., 21., 22., 23., 25. ve 30. maddeler motor dürtüsellik; 5., 6., 9., 11., 20., 24., 26. ve 28. maddeler ise dikkatte dürtüsellik değerlendirilmektedir. Ayrıca 1., 7., 8., 9., 10., 12., 13., 15., 20., 29. ve 30. maddeler ters kodlanarak puanlanmaktadır. Barratt Dürtüsellik Ölçeği'nin Türkçeye uyarlanması ve psikometrik özelliklerinin incelenmesi amacıyla geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güleç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır(193)

3.2.6 UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği (UPPS)

UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği, Whiteside ve Lynam tarafından 2001 yılında geliştirilmiş olup, dürtüsellik çok boyutlu bir yapı olarak ele alan öz bildirim temelli bir değerlendirme aracıdır(194)Bu ölçek, farklı dürtüsellik türlerini ayırt edebilme kapasitesiyle alanda sıkça tercih edilmektedir. Dürtüsellik tekil bir kavramdan ziyade bilişsel, duygusal ve davranışsal yönleriyle çok boyutlu bir kişilik özelliği olarak ele almakta ve bu yönüyle geleneksel dürtüsellik ölçeklerinden ayrılmaktadır.

Toplam 45 maddeden oluşan UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği, dört temel alt boyut içermektedir. Bunlar sıkışıklık, tasarlama eksikliği, sebatsızlık ve heyecan arayışıdır. Sıkışıklık, kişinin stresli ya da olumsuz duygusal durumlar karşısında kendisini rahatlatmak adına düşünmeden hareket etme eğilimini ifade eder. Tasarlama eksikliği, bireyin olası uzun vadeli sonuçları göz önünde bulundurmadan eyleme geçme eğilimini temsil eder. Sebatsızlık, bireyin uzun süreli, sıkıcı ya da çaba gerektiren görevlerde dikkatini sürdürmemesi anlamına gelir. Heyecan arayışı ise bireyin tehlikeli, alışılmadık veya risk içeren deneyimlere duyduğu ilgi ve bu tür deneyimleri aktif biçimde arama davranışını yansıtır.

Tüm maddeler dört dereceli Likert tipi bir ölçekte değerlendirilir. Katılımcılardan, ifadelerin kendileri için ne düzeyde geçerli olduğunu “1 = Bana hiç uymuyor” ile “4 = Bana çok uyuyor” arasında puanlamaları istenir. Ölçekte bazı maddeler ters puanlanarak değerlendirilir.

Bu uygulama, yanıtlarda yanlılığı azaltmak ve ölçeğin psikometrik güvenilirliğini artırmak amacı taşır.

Alt ölçeklere göre madde dağılımı şu şekildedir: Tasarlama eksikliği alt ölçeğini değerlendiren maddeler 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ve 11’dir. Sıkışıklık alt ölçeği 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ve 23. maddelerden oluşmaktadır. Heyecan arayışı alt ölçeği 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 ve 35. maddeleri kapsamaktadır. Sebatsızlık alt ölçeği ise 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 ve 45. maddelerden oluşmaktadır. Ölçekte ters puanlanan maddeler ise 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37 ve 45. maddelerdir. Bu maddelerde verilen yüksek puanlar, analiz sürecinde ters yönde puanlanarak değerlendirilir.

UPPS, bireyin sadece dürtüsel davranışlarını değil, bu davranışların ardındaki bilişsel süreçleri ve duygusal durumları da değerlendirme olanağı sunduğu için çok boyutlu ölçüm gerektiren çalışmalarda tercih edilmektedir. Bu yönüyle, daha sınırlı yapılar içeren Barratt Dürtüsellik Ölçeği gibi geleneksel ölçeklerden ayrılarak daha kapsamlı değerlendirmelere olanak tanır. Ölçeğin Türkçe’ye uyarlanması ve psikometrik geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yargıç ve arkadaşları tarafından 2011 yılında gerçekleştirilmiştir(195).

3.2.7 İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ)

İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ), intihar riski taşıyan bireyleri tanımlamak amacıyla Cull ve Gill tarafından geliştirilmiştir. Ölçek 36 maddeden oluşmakta olup, bireylerin yanıtlarını “hiçbir zaman ya da nadiren”, “bazen”, “sık sık” ve “çoğu zaman ya da her zaman” şeklindeki dört dereceli Likert tipi seçeneklerle değerlendirdikleri öz bildirime dayalı bir araçtır. Ölçek, kızgınlık, umutsuzluk ve benlik algısı gibi temel psikolojik değişkenlere odaklanmakta ve intihar davranışlarıyla ilişkili teorik çerçevelere dayandırılmaktadır(196).

İÖÖ dört temel alt ölçek içermektedir: intihar düşüncesi, umutsuzluk, düşmanlık ve olumsuz kendilik değerlendirmesi. Umutsuzluk alt ölçeği, bireyin geleceğe yönelik karamsar inançlarını ve umut düzeyini ölçmeyi amaçlayan 12 maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler arasında “Pek çok şeyi iyi yapamadığımı sanıyorum” ve “Bir şeylerin iyi olacağı konusunda umutsuzum” gibi ifadeler yer almakta olup, puanlama 12 ile 48 arasında değişmektedir. Olumsuz kendilik değerlendirmesi alt ölçeği, bireyin kendiliğine yönelik olumsuz atıflarını değerlendirmektedir ve 9 maddeden oluşur. “Yapabileceğim faydalı pek çok şey olduğuna

inanıyorum” ve “İnsanların bana olduğum gibi değer verdiklerini hissediyorum” bu alt boyutta yer alan örnek ifadelerdir; puan aralığı 9 ile 36 arasında değişir. Düşmanlık alt ölçeği, bireyin çevresine yönelik öfke ve saldırganlık eğilimlerini ölçmekte olup 7 madde içermektedir. “Sinirlenince bir şeyler fırlatırım” ve “Başkalarına karşı düşmanca duygular duyuyorum” gibi maddeler bu boyutu yansıtır; puan aralığı 7 ile 28’dir.İntihar düşüncesi alt ölçeği ise bireyin intihara yönelik bilişsel içeriğini değerlendiren 8 maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler arasında “Kendimi nasıl öldüreceğimi düşünüyorum” ve “Dünyanın yaşamaya değer bir yer olmadığını düşünüyorum” gibi ifadeler yer almakta; alt ölçek 8 ile 32 puan arasında değerlendirilir.Ölçeğin 2., 6., 7., 10., 11., 18., 20., 21., 22., 24., 25., 26., 27., 30., 32., 35. ve 36. maddeleri ters puanlanmakta olup bu düzenleme bireylerin yanıtlama eğilimlerinden kaynaklanabilecek yanlılığı azaltmak amacıyla yapılmaktadır(197).

3.3 Biyokimyasal Analizler

3.3.1 Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya katılan bireylerin seperatör jelli biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri, oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. Sonrasında tüpler 1800×g’de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrası serum kısımları dikkatlice 1.5 mL’lik kapaklı tüplere aktarıldı ve çalışılincaya kadar -80°C’de saklandı.

İnsan S100 Calcium Binding Protein B (S100B) Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serum örneklerinde S100B seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat No: E3887Hu, Zhejiang, China) kullanılarak sandviç ELISA yöntemi ile belirlendi.

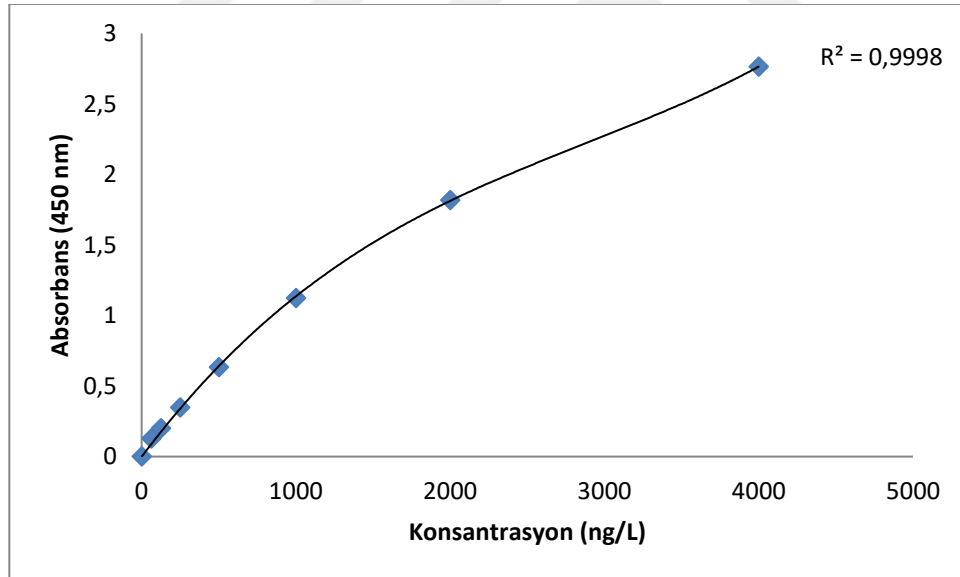
Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C’deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.
- S100B standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 40 µL numune ilave edildi ve sadece numune kuyucuklarına 10 µL anti-S100B antikor eklendi.
- Daha sonra kör kuyucuğu hariç her bir kuyucuğua 50 µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.

- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı.

Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Renklendirme için her bir kuyucuğa önce 50 µL Substrat çözeltisi A eklendi. Ardından bütün kuyucuklara Substrat çözeltisi B ilave edildi. 37°C’de karanlıkta 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Serum örneklerinin sonuçları ng/L cinsinden verildi.



Şekil 1. S100B Standart Grafiği

İnsan Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Düzeylerinin Belirlenmesi

İnsan serum örneklerinde BDNF seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kiti (Bioassay Technology Laboratory, Cat No: E1302Hu, Zhejiang, China) kullanılarak sandviç ELISA yöntemi ile belirlendi.

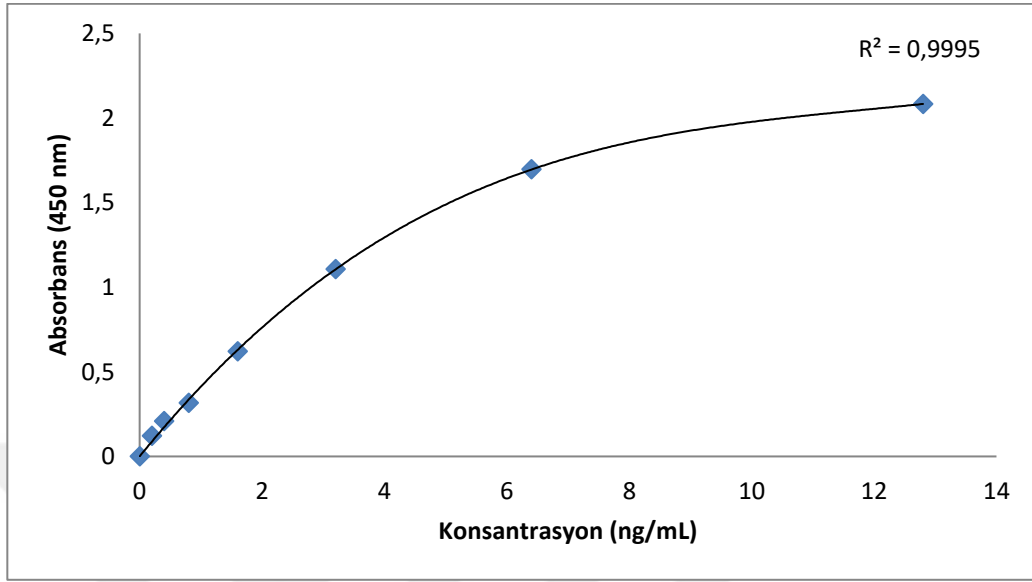
Örneklerin ELISA Pleytine Aktarılması ve Ölçüme Hazırlanması

- -80 °C’deki muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirildi.

- BDNF standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlandı ve 50 µL olacak şekilde kuyucuklara yüklendi.
- ELISA pleytinde numuneler için ayrılan kuyucuklara 40 µL numune ilave edildi ve sadece numune kuyucuklarına 10 µL anti-BDNF antikor eklendi.
- Daha sonra kör kuyucuğu hariç her bir kuyucuğua 50 µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edildi.
- Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C’de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, önce içindeki sıvı uzaklaştırılıp yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı ile 5 kez yıkandı.

Numunelerin Renklendirilmesi ve Ölçüm

- Renklendirme için her bir kuyucuğa önce 50 µL Substrat çözeltisi A eklendi. Ardından bütün kuyucuklara Substrat çözeltisi B ilave edildi. 37°C’de karanlıkta 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlendi.
- Örneklerin absorbansları VERSA (Designed by molecular Devices in California, USA) marka mikro pleyt okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.
- Serum örneklerinin sonuçları ng/mL cinsinden verildi.



Şekil 2. BDNF Standart Grafiği

3.4 İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri IBM SPSS 26.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde, interval değişkenler ortalama ve standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin birbirleriyle olan korelasyonu Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. BDNF ve S100B değerlerinin tanısal değerlerinin analizinde Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi kullanılmıştır. Anlamli sınır değerlerin sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri hesaplanmıştır. İstatistiksel önemlilik seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya hasta grubu olarak 40 şizofreni tanılı katılımcı ve kontrol grubu olarak da 40 sağlıklı gönüllü katılımcı olacak şekilde toplam toplam 80 hasta dahil edildi.

4.1 Sosyodemografik Veriler

4.1.1 Tanımlayıcı Analizler

Hasta ve kontrol grubunun %65'i (n=26) erkekti. Kontrol grubunun %97.5'i (n=39) hasta grubunun %72.5'i (n=29) şehir merkezinde yaşıyordu ve hasta grubunda merkezde yaşama sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (p= 0.005). Hasta ve kontrol grubunun %87.5'i (n=35) ailesiyle birlikte yaşıyordu. Kontrol grubunun %95'i (n=38) çalışıyor %5'i (n=2) çalışmıyorken, hasta grubunun %35'i (n=14) çalışıyor, %55'i (n=22) çalışmıyor ve %10'u (n=4) emekliydi. Kontrol grubunun %70'i (n=28) evli, %30'u (n=12) bekarken; hasta grubunun %20'si (n=8) evli, %72.5'i (n=29) bekar, %5'i (n=2) boşanmış ve %2.5'i (n=1) dul idi. Kontrol grubunun %45'i (n=18) lise, %42.5'i (n=17) üniversite ve %7.5'i (n=3) ilkokul mezunu iken; hasta grubunun %55'i (n=22) lise, %35'i (n=14) üniversite ve %7.5'i (n=3) ilkokul mezunuydu (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu N:40	Hasta Grubu N:40	p*
Cinsiyet	Kadın	14 (35)	14 (35)	1.000
	Erkek	26 (65)	26 (65)	
Yaşadığı yer	Köy	1 (2.5)	11 (27.5)	0.005
	Merkez	39 (97.5)	29 (72.5)	
Kiminle yaşıyor	Aileyle	35 (87.5)	35 (87.5)	1.000
	Yalnız	5 (12.5)	5 (12.5)	
Çalışma durumu	Çalışmıyor	2 (5)	22 (55)	-
	Çalışıyor	38 (95)	14 (35)	
	Emekli	0 (0)	4 (10)	
Medeni durum	Bekar	12 (30)	29 (72.5)	-
	Evli	28 (70)	8 (20)	
	Boşanmış	0 (0)	2 (5)	

Eğitim durumu	Dul	0 (0)	1 (2.5)
	İlkokul	3 (7.5)	3 (7.5)
	Ortaokul	0 (0)	1 (2.5)
	Lise	18 (45)	22 (55)
	Üniversite	17 (42.5)	14 (35)
	Lisansüstü veya doktora	2 (5)	0 (0)

*Kikare testi

Hasta grubunun yaşı ortalama 41.1 ± 10.6 iken kontrol grubunun ortalama 40.7 ± 10.7 idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0.919$). Hasta grubunun boyu ortalama 169.4 ± 10.4 cm iken kontrol grubunun ortalama 169 ± 9.4 cm idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0.866$). Hasta grubunun kilosu ortalama 89.7 ± 19.9 kg iken kontrol grubunun ortalama 79.4 ± 14.1 kg idi ve hasta grubunun kiloları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p = 0.011$). Hasta grubunun vücut kitle indeksi ortalama 31.3 ± 6.9 iken kontrol grubunun ortalama 27.8 ± 4.4 idi ve hasta grubunun vücut kitle indeksi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p = 0.013$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Grubunun Boy, Kilo ve Yaşının Karşılaştırılması

	Hasta grubu N:40		Kontrol grubu N:40		p*
	Ort±SS	Med (min- maks)	Ort±SS	Med (min- maks)	
Yaş	41.1 ± 10.6	44 (21-59)	40.7 ± 10.7	44 (20-58)	0.919
Boy	169.4 ± 10.4	172.5 (149-191)	169 ± 9.4	170 (150-186)	0.866
Kilo	89.7 ± 19.9	91 (56-149)	79.4 ± 14.1	76.5 (56-115)	0.011
VKİ	31.3 ± 6.9	30.2 (21.1-53.4)	27.8 ± 4.4	27.3 (20.5-43.8)	0.013

*Mann Whitney U testi

4.2 Hastalıkla İlişkili Veriler

4.2 Geçmiş Hastalık Özellikleri

Hastaların hiçbirinde ek hastalık veya ek psikiyatrik hastalık yoktu. Hastaların %55'i (n=22) antipsikotik ilaç tedavisi (AP), %32.5'i (n=13) antipsikotik ve antidepresan ilaç tedavisi (AP+AD), %5'i (n=2) antipsikotik, antidepresan ve duygudurum düzenleyici ilaç tedavisi (AP+AD+DDD) ve %2.5'i (n=1) antipsikotik ve duygudurum düzenleyici ilaç tedavisi (AP+DDD) kullanmaktaydı. Hastaların %90'ı (n=36) hastanede yatmıştı. Hastaların %32.5'inde (n=13) ailede psikiyatrik hastalık öyküsü vardı. Kontrol grubunda hastaların %35'inde (n=14), hasta grubunda hastaların %40'ında (n=16) sigara kullanımı vardı ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p= 0.817). Kontrol grubunda hastaların %15'inde (n=6), hasta grubunda ise hastaların %2.5'inde (n=1) alkol/madde kullanımı vardı ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p= 0.108). Kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde intihar girişimi yokken hasta grubundakilerin %15'inde (n=6) vardı ve hasta grubunda intihar girişimi sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksekti (p= 0.026) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Ek Hastalık Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu N:40	Hasta Grubu N:40	p*
Ek hastalık	Yok	40 (100)	
Ek psikiyatrik tanı	Yok	40 (100)	
	Yok	2 (5)	
Psikiyatrik ilaç	AP	22 (55)	
	AP+AD	13 (32.5)	
	AP+DDD	1 (2.5)	
	AP+AD+DDD	2 (5)	
Hastane yatışı	Yok	4 (10)	
	Var	36 (90)	
Ailede öykü	Yok	27 (67.5)	
	Var	13 (32.5)	
EKT öykü	Yok	30 (75)	

	Var		10 (25)	
Sigara	Yok	26 (65)	24 (60)	0.817
kullanımı	Var	14 (35)	16 (40)	
Alkol/madde	Yok	34 (85)	39 (97.5)	0.108
kullanımı	Var	6 (15)	1 (2.5)	
İntihar	Yok	40 (100)	34 (85)	0.026
girişimi	Var	0 (0)	6 (15)	

*Kikare testi

4.3 Klinik Ölçeklerle İlgili Veriler

4.3.1 Hasta Grubunun PANSS ve Calgary Ölçek Sonuçları

Hastaların PANSS pozitif alt ölçek puanı ortalama 9.0 ± 1.9 puan idi. PANSS negatif alt ölçek puanı ortalama 11.8 ± 3.4 puan idi. PANSS genel ölçek puanı ortalama 22.5 ± 4.9 puan idi. PANSS toplam ölçek puanı ortalama 43.5 ± 8.5 puan idi. Hastaların Calgary depresyon ölçek puanı ortalama 1.7 ± 2.0 puan idi (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta Grubunun PANSS ve Calgary Ölçek Puanları

	Ort $\pm$ SS	Med (min-maks)
PANSS pozitif	9 ± 1.9	8 (7-13)
PANSS negatif	11.8 ± 3.4	11.5 (7-19)
PANSS genel	22.5 ± 4.9	23 (16-38)
PANSS toplam	43.5 ± 8.5	43 (31-67)
Calgary depresyon	1.7 ± 2	1 (0-8)

4.3.2 Hasta ve Kontrol Grubunun UPPS Ölçek Sonuçları

UPPS alt ölçek puanları arasından tasarlama eksikliği puanı hasta grubunda ortalama 29.3 ± 3.6 kontrol grubunda ortalama 37.1 ± 4.1 idi ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p = <0.001$). UPPS sıkışıklık alt ölçek puanı hasta grubunda ortalama 25.8 ± 3.6 kontrol grubunda ortalama 21.4 ± 6.5 idi ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p = <0.001$). UPPS heyecan arayışı alt ölçek puanı hasta grubunda ortalama 30.7 ± 5.9 kontrol grubunda ortalama 32.4 ± 7.3 idi ve aralarında fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p = 0.086$). UPPS sabırsızlık alt ölçek puanı hasta grubunda ortalama 27.4 ± 3.5 kontrol grubunda ortalama 32.3 ± 3.6 idi ve hasta grubunda

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p = <0.001$). UPPS toplam ölçek puanı hasta grubunda ortalama 112.9 ± 8.9 kontrol grubunda ortalama 123.1 ± 9.7 idi ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p = <0.001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun UPPS Ölçek Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Hasta grubu N:40		Kontrol grubu N:40		p*
	Ort $\pm$ SS	Med (min -maks)	Ort $\pm$ SS	Med (min -maks)	
UPP					
S tasarlama eksikliği	29.3 $\pm$ 3.6	29 (21-40)	37.1 $\pm$ 4.1	36.5 (28-44)	<0.00 1
UPP					
S sıkışıklık	25.8 $\pm$ 3.6	26 (18-33)	21.4 $\pm$ 6.5	22 (11-38)	<0.00 1
UPP					
S heyecan arayışı	30.7 $\pm$ 5.9	31 (18-44)	32.4 $\pm$ 7.3	34 (16-46)	0.086
UPP					
S sabırsızlık	27.4 $\pm$ 3.5	28 (19-37)	32.3 $\pm$ 3.6	31.5 (26-40)	<0.00 1
UPP					
S toplam	112.9 $\pm$ 8.9	112 (93-134)	123.1 $\pm$ 9.7	123 (103-140)	<0.00 1

*Mann Whitney U testi

4.3.3 Hasta ve Kontrol Grubunun Barratt Ölçek Sonuçları

Barratt ölçeği alt ölçek puanları açısından dikkat puanı hasta grubunda ortalama 15.8 ± 3.2 kontrol grubunda ortalama 13.8 ± 2.7 idi ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p = 0.003$). Barratt motor alt ölçek puanı hasta grubunda ortalama 19.4 ± 3.5 kontrol grubunda ortalama 17.0 ± 2.4 idi ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p = 0.002$). Barratt plansızlık alt ölçek puanı hasta grubunda ortalama 29.1 ± 3.4 kontrol grubunda ortalama 25.0 ± 3.4 idi ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p = <0.001$). Barratt toplam ölçek puanı hasta grubunda ortalama 64.4 ± 7.5 kontrol grubunda ortalama 56.1 ± 6.8 idi

ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p = <0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Barratt Ölçek Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Hasta grubu N:40		Kontrol grubu N:40		p*
		Ort±SS	Med (min- maks)	Ort±SS	Med (min- maks)	
dikkat	Barratt	15.8±3.2	15.5 (10-23)	13.8±2.7	14 (9- 21)	0.003
motor	Barratt	19.4±3.5	19.0 (12-27)	17.0±2.4	17 (12-21)	0.002
plansızlık	Barratt	29.1±3.4	28.5 (21-36)	25.0±3.4	25 (17-34)	<0.001
toplam	Barratt	64.4±7.5	64.5 (50-85)	56.1±6.8	56 (41-71)	<0.001

*Mann Whitney U testi

4.3.4 Hasta ve Kontrol Grubunun İÖÖ Ölçek Sonuçları

İÖÖ ölçeği alt ölçek puanları açısından umutsuzluk puanı hasta grubunda ortalama 13.2 ± 3.4 kontrol grubunda ortalama 11.7 ± 3.5 idi ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p = 0.029$). İÖÖ olumsuz özbenlik değerlendirmesi alt ölçek puanı hasta grubunda ortalama 32.2 ± 5.5 kontrol grubunda ortalama 24.9 ± 5.1 idi ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p = <0,001$). İÖÖ dürtüsellik alt ölçek puanı hasta grubunda ortalama 9.4 ± 2.7 kontrol grubunda ortalama 8.4 ± 2.1 idi ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p = 0,053$). İÖÖ intihar düşüncesi alt ölçek puanı hasta grubunda ortalama 15.2 ± 4.2 kontrol grubunda ortalama 11.6 ± 4.8 idi ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p = <0,001$). İÖÖ toplam ölçek puanı hasta grubunda ortalama 69.9 ± 10.0 kontrol grubunda ortalama 56.4 ± 9.9 idi ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p = <0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun İÖÖ Ölçek Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Hasta grubu N:40		Kontrol grubu N:40		p*
	Ort±SS	Med (min- maks)	Ort±SS	Med (min- maks)	
İÖÖ umutsuzluk	13.2±3.4	13 (7- 20)	11.7±3.5	11 (7- 22)	0.029
İÖÖ olumsuz özbenlik değerlendirmesi	32.2±5.5	32 (18-44)	24.9±5.1	24 (16-38)	<0.001
İÖÖ dürtüsellik	9.4±2.7	8.5 (6-18)	8.4±2.1	8 (6- 15)	0.053
İÖÖ intihar düşüncesi	15.2±4.2	15 (7- 28)	11.6±4.8	11 (7- 26)	<0.001
İÖÖ toplam	69.9±10	70.5 (46-105)	56.4±9.9	56.5 (39-79)	<0.001

*Mann Whitney U testi

4.4 BDNF ve S100B İle İlişkili Veriler

4.4.1 BDNF ve S100B Değerlendirmesi

Hasta grubunun BDNF değerleri ortalama 2.0 ± 0.7 iken; kontrol grubu hastaların ortalama 3.4 ± 1.6 idi ve hasta grubundaki hastaların BDNF değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşüktü ($p = <0.001$).

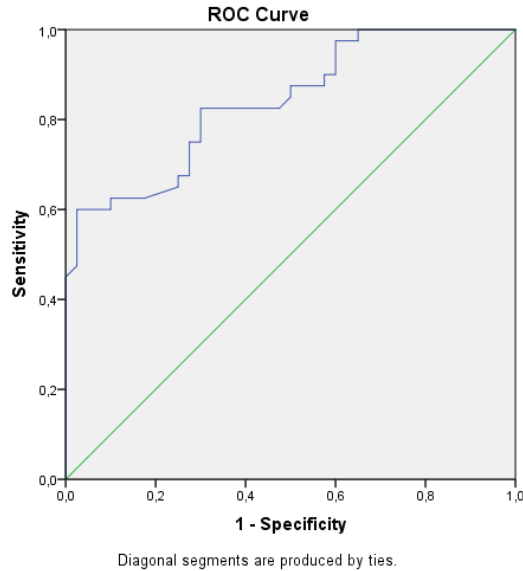
Hasta grubunun S100B değerleri ortalama 1460.3 ± 532.8 iken; kontrol grubu hastaların ortalama 768.4 ± 368.5 idi ve hasta grubundaki hastaların S100B değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p = <0.001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının BDNF ve S100B değerlerinin karşılaştırılması

		Hasta grubu N:40			Kontrol grubu N:40			p*
		Ort±SS	d	Me (mi n-maks)	Ort±SS	d	Me (mi n-maks)	
F	BDN	2.0±0.7		1.8 (1.1-3.9)	3.4±1.6		2.8 (1.8-9.2)	<0.00
	S100	1460.3±532		128	768.4±368		638	<0.00
B		.8		7 (787-2791)	.5		(401-2161)	1

*Mann Whitney U testi

BDNF değerlerinin şizofreni tanısı öngörmekte kullanabilmek için yapılan ROC analizinde tanısal değeri olduğu görüldü (AUC=0,839 p= <0,001) ve ideal kesme değeri 2.51 bulundu. Buna göre BDNF değeri 2.51 altında olan kişilerin şizofreni olarak kabul edilmesinin sensitivitesi %82.5, spesifisitesi %70.0, pozitif prediktif değeri %73.3 ve negatif prediktif değeri %80.0 idi (Şekil 3 ve Tablo 10).

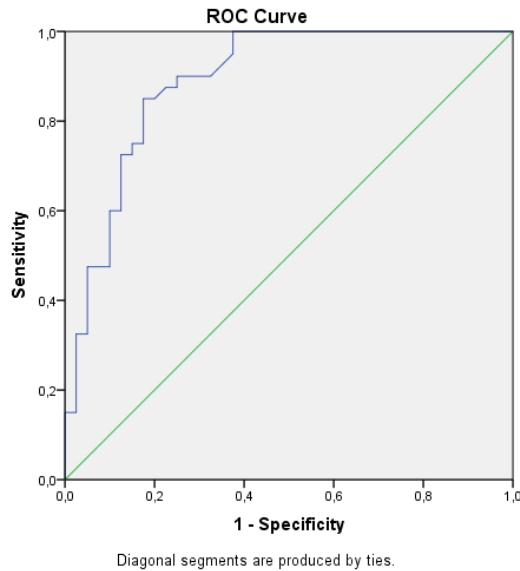


Şekil 3. BDNF Değerinin Şizofreni Tanısı İçin ROC Analizi

Tablo 10. BDNF Değerinin Şizofreni Tanısını Tahmin Edebilirliği

	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
Kesme				
değeri:	82.5	70.0	73.3	80.0
<2.51				

S100B değerlerinin şizofreni tanısı öngörmeye kullanabilmek için yapılan ROC analizinde tanısal değeri olduğu görüldü ($AUC=0,891$ $p= <0,001$) ve ideal kesme değeri 1014.5 bulundu. Buna göre S100B değeri 1014.5 üstünde olan kişilerin şizofreni olarak kabul edilmesinin sensitivitesi %85, spesifisitesi %82.5, pozitif prediktif değeri %82.9 ve negatif prediktif değeri %84.6 idi (Şekil 4 ve Tablo 11).



Şekil 4. S100B Değerinin Şizofreni Tanısı İçin ROC Analizi

Tablo 11. S100B Değerinin Şizofreni Tanısını Tahmin Edebilirliği

	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
Kesme				
değeri:	85	82.5	82.9	84.6
>1014.5				

4.5 BDNF ve S100B İle Dürtüsellik ve İntihar Özellikleri İlişkisine Dair Veriler

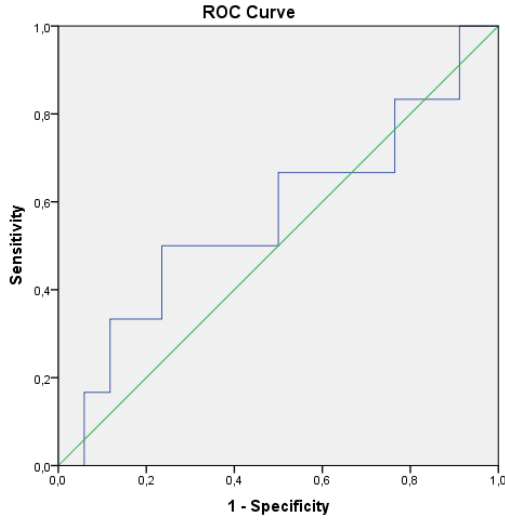
4.5.1 Hasta Grubunda BDNF ve S100B Düzeylerinin İntiharda Tanısal Değerleri

Hastalar arasında intihar girişimi olmayanların BDNF değerleri ortalama 2.0 ± 0.7 iken; intihar girişimi olanların ortalama 1.9 ± 0.8 idi ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p = 0.596$). Hastalar arasında intihar girişimi olmayanların S100B değerleri ortalama 1506.1 ± 560.6 iken, intihar girişimi olanların ortalama 1200.8 ± 211.6 idi ve aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p = 0.225$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta Grubunda İntihar Girişimi Durumuna Göre BDNF ve S100B Değerlerinin Karşılaştırılması

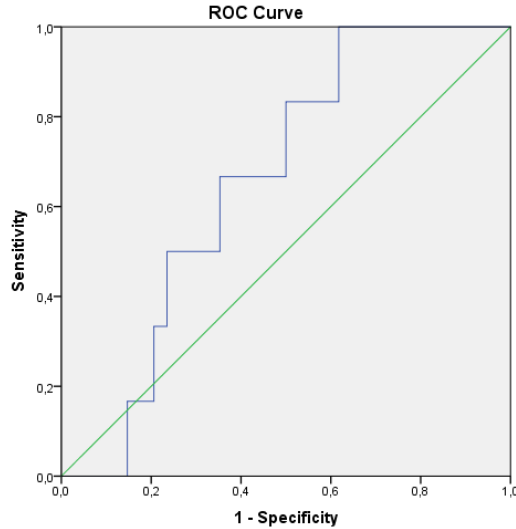
		İntihar girişimi yok N:34		İntihar girişimi var N:6		p*
		Ort±SS	Med	Ort±SS	Med	
			(min -maks)		(min -maks)	
F	BDN	2.0 ± 0.7	1.8 (1.1-3.9)	1.9 ± 0.8	1.6 (1.2-3.2)	0.59
					6	
B	S100	1506.1 ± 56	1325	1200.8 ± 21	1132	0.22
	0.6		.0 (787-2791)	1.6	.0 (1006-1542)	
					5	

BDNF değerlerinin şizofreni hastalarında intiharı öngermeye kullanabilmek için yapılan ROC analizinde tanısal değeri olmadığı görüldü ($AUC = 0.569$ $p = 0.596$) (Şekil 5).



Şekil 5. BDNF Değerinin Şizofreni Hastalarında İntihar İçin ROC Analizi

S100B değerlerinin şizofreni hastalarında intiharı öngermeye kullanabilmek için yapılan ROC analizinde tanısal değeri olmadığı görüldü ($AUC=0.657$ $p=0.225$) (Şekil 6).



Şekil 6. S100B Değerinin Şizofreni Hastalarında İntihar İçin ROC Analizi

Hasta grubunda ölçek puanları, BDNF ve S100B değerlerinin intihar girişimine etkisinin çok değişkenli analizinde istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte UPPS ölçeği toplam puanında bir birimlik artış 1.161 (0.947-1.423) kat, İÖÖ ölçeği toplam puanında bir birimlik artış 1.169 (0.983-1.391) kat intihar girişimi riskini arttırmakta iken; PANSS ölçeği toplam puanındaki bir birimlik artış 0.954 (0.790-1.153) kat, Calgary depresyon ölçeğindeki bir

birimlik artış 0.622 (0.262-1.480) kat, Barratt ölçeği toplam puanındaki bir birimlik artış 0.887 (0.731-1.075) kat, BDNF düzeyinde bir birimlik artış 0.589 (0.114-3.046) kat, S100B düzeyindeki bir birimlik artış 0.997 (0.993-1.001) kat intihar girişimi riskini azaltmakta olduğu tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta Grubunda Ölçek Puanları, BDNF ve S100B Değerlerinin İntihar Girişimi İçin Çok Değişkenli Analizi (Lojistik Regresyon Testi)

	OR (%95 GA)	p
PANSS toplam	0.954 (0.790-1.153)	0.628
Calgary Depresyon	0.622 (0.262-1.480)	0.283
UPPS toplam	1.161 (0.947-1.423)	0.150
Barratt toplam	0.887 (0.731-1.075)	0.222
İÖÖ toplam	1.169 (0.983-1.391)	0.077
BDNF	0.589 (0.114-3.046)	0.527
S100B	0.997 (0.993-1.001)	0.115

(Lojistik regresyon testi Enter metodu, Hosmer and Lemeshow test:0.416, Nagelkerke R2:0.372)

4.5.2 Hasta Grubunda BDNF ve S100B Düzeylerinin Dürtüsellikte Tanısal Değerleri

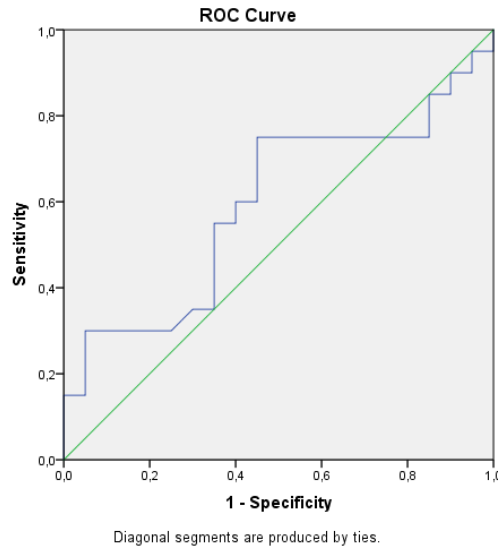
Araştırmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubu toplam 80 kişinin İÖÖ dürtüsellik puanı medyanı 8 puandı. Hastalar arasında dürtüsellik puanı ≤ 8 puan olanların BDNF değerleri ortalama 1.9 ± 0.6 iken; puanı > 8 puan olanların ortalama 2.1 ± 0.8 idi ve aralarında fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p= 0.310$). Hastalar arasında dürtüsellik puanı ≤ 8 puan olanların S100B değerleri ortalama 1378.1 ± 497.3 iken; puanı > 8 puan olanların ortalama 1542.5 ± 566.8 idi ve aralarında fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p= 0.245$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta Grubunda Dürtüsellik Durumununa Göre BDNF ve S100B Değerlerinin Karşılaştırılması

Dürtüsellik ≤ 8 puan N:34		Dürtüsellik > 8 puan N:6		p*
Ort $\pm$ SS	Med (min -maks)	Ort $\pm$ SS	Med (min -maks)	

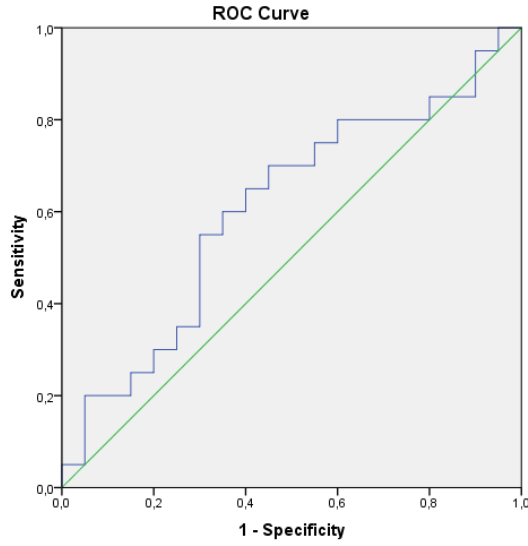
	BDN	1.9±0.6	1.6	2.1±0.8	1.9	0.3
F		(1.2-3.2)		(1.1-3.9)	10	
	S100	1378.1±49	1216	1542.5±56	1397	0.2
B	7.3	.5 (787-2578)	6.8	.5 (797-2791)	45	

BDNF değerlerinin şizofreni hastalarında dürtüselliği (>8 puan) öngermede kullanabilmek için yapılan ROC analizinde tanısal değeri olmadığı görüldü (AUC=0.594 p=0.310) (Şekil 7).



Şekil 7. BDNF Değerinin Şizofreni Hastalarında Dürtüsellik İçin ROC analizi

S100B değerlerinin şizofreni hastalarında dürtüselliği (>8 puan) öngermede kullanabilmek için yapılan ROC analizinde tanısal değeri olmadığı görüldü (AUC=0.608 p=0.245) (Şekil 8).



Şekil 8. S100B Değerinin Şizofreni Hastalarında Dürtüsellik İçin ROC Analizi

Hasta grubunda ölçek puanları, BDNF ve S100B değerlerinin dürtüselliğe (>8 puan) etkisinin çok değişkenli analizinde Calgary depresyon puanındaki bir birimlik artış dürtüselliği 4.152(%95GA: 1.386-12.443) kat, İÖÖ toplam puanındaki bir birimlik artış dürtüselliği 1.366(%95 GA: 1.065-1.753) kat arttırmakta olduğu görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte UPPS ölçeği toplam puanındaki bir birimlik artış 1.054(0.892-1.245) kat, Barratt ölçeği toplam puanındaki bir birimlik artış 1.051(0.893-1.237), BDNF düzeyindeki bir birimlik artış 4.711(0.690-32.180) kat, S100B düzeyindeki bir birimlik artış 1.001(0.998-1.003) kat dürtüselliği arttırmaktayken; PANSS ölçeği toplam puanındaki bir birimlik artış 0.936 (0.793-1.105) kat dürtüselliği azaltmakta idi (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta Grubunda Ölçek Puanları, BDNF ve S100B Değerlerinin Dürtüsellik İçin Çok Değişkenli Analizi (Lojistik Regresyon Testi)

	OR (%95 GA)	p
PANSS toplam	0.936 (0.793-1.105)	0.437
Calgary Depresyon	4.152(1.386-12.443)	0.011
UPPS toplam	1.054(0.892-1.245)	0.537
Barratt toplam	1.051(0.893-1.237)	0.551
İÖÖ toplam	1.366(1.065-1.753)	0.014

BDNF	4.711(0.690-32.180)	0.114
S100B	1.001(0.998-1.003)	0.648

(Lojistik regresyon testi Enter metodu, Hosmer and Lemeshow test:0.699, Nagelkerke R2:0.699)

4.6 Klinik Ölçekler ile BDNF ve S100B İlişisine Dair Veriler

4.6.1 Demografik Özellikler ve Ölçek Puanlarının BDNF ve S100B İle

Korelasyonu

BDNF değerinin hastaların kilosu ile arasında negatif yönlü düşük korelasyon ($r=-0.289$), UPPS tasarlama eksikliği ile arasında pozitif yönlü orta derecede korelasyon ($r=0.483$), UPPS sabırsızlık ile arasında pozitif yönlü düşük-orta derecede korelasyon ($r=0.369$), UPPS toplam puanı ile arasında pozitif yönlü düşük korelasyon ($r=0.264$), Barratt dikkat puanı ile arasında negatif yönlü düşük korelasyon ($r=-0.251$), Barratt plansızlık ile arasında negatif yönlü orta derecede korelasyon ($r=-0.424$), Barratt toplam puanı ile negatif yönlü düşük-orta derecede korelasyon ($r=-0.329$), İÖÖ kendilik puanı ile arasında negatif yönlü düşük-orta derecede korelasyon ($r=-0.340$) ve İÖÖ toplam ile arasında negatif yönlü düşük derecede korelasyon ($r=-0.281$) vardı.

S100B değerinin hastaların UPPS tasarlama eksikliği puanı ile arasında negatif yönlü düşük-orta derecede korelasyon ($r=-0.389$), UPPS sabırsızlık puanı ile arasında negatif yönlü düşük-orta derecede korelasyon ($r=-0.360$), Barratt motor puanı ile arasında pozitif yönlü düşük derecede korelasyon ($r=0.267$), Barratt plansızlık puanı ile arasında pozitif yönlü düşük-orta derecede korelasyon ($r=0.329$), İÖÖ umutsuzluk puanı ile arasında pozitif yönlü düşük-orta derecede korelasyon ($r=0.319$), İÖÖ kendilik puanı ile arasında pozitif yönlü düşük-orta derecede korelasyon ($r=0.374$), İÖÖ intihar düşüncesi ile arasında pozitif yönlü düşük derecede korelasyon ($r=0.232$) ve İÖÖ toplam puanı ile arasında pozitif yönlü orta derecede korelasyon ($r=0.435$) vardı (Tablo 16).

Tablo 16. Demografik Özellikler ve Ölçek Puanlarının BDNF ve S100B ile Korelasyonu (Korelasyon Katsayısı)

	BDNF	S100B
Yaş	-0.180	-0.059
Boy	-0.077	-0.045
Kilo	-0.289**	0.159
Hastalık süresi (n:40)	-0.071	0.077
PANSS pozitif (n:40)	0.106	0.176
PANSS negatif (n:40)	-0.134	-0.031
PANSS genel (n:40)	-0.214	0.184
PANSS toplam (n:40)	-0.169	0.180
Calgary depresyon (n:40)	-0.100	-0.004
UPPS tasarlama eksikliği	0.483**	-0.389**
UPPS sıkışıklık	-0.160	0.172
UPPS heyecan arayışı	-0.077	-0.105
UPPS sabırsızlık	0.369**	-0.360**
UPPS toplam	0.264*	-0.278*
Barratt dikkat	-0.251*	0.227*
Barratt motor	-0.144	0.267*
Barratt plansızlık	-0.424**	0.329**
Barratt toplam	-0.329**	0.328**
İÖÖ umutsuzluk	-0.048	0.319**
İÖÖ kendilik	-0.340**	0.374**
İÖÖ dürtüsellik	-0.035	0.151
İÖÖ intihar düşüncesi	-0.115	0.232*
İÖÖ toplam	-0.281*	0.435**

Spearman korelasyon testi

**p<0.05*

***p<0.01*

4.6.2 Hasta Grubunda Demografik Özellikler ve Ölçek Puanlarının BDNF Ve S100B İle Korelasyonu

BDNF düzeyinin hastaların UPPS heyecan arayışı ölçek puanı ile arasında negatif yönlü orta derecede korelasyon ($r=-0.461$) vardı. S100B düzeyinin ise hastaların İÖÖ umutsuzluk ölçek puanı ile arasında pozitif yönlü düşük-orta derecede korelasyonu ($r=0.380$) vardı. BDNF ve S100B düzeylerinin diğer ölçek puanları ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu yoktu (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta Grubunda Demografik Özellikler ve Ölçek Puanlarının BDNF ve S100B ile Korelasyonu (Korelasyon Katsayısı)

	BDNF	S100B
Yaş	-0.196	-0.025
Boy	-0.081	-0.027
Kilo	-0.207	0.066
Hastalık süresi	-0.071	0.077
PANSS pozitif	0.106	0.176
PANSS negatif	-0.134	-0.031
PANSS genel	-0.214	0.184
PANSS toplam	-0.169	0.180
Calgary depresyon	-0.100	-0.004
UPPS tasarlama eksikliği	0.147	0.255
UPPS sıkışıklık	-0.039	-0.084
UPPS heyecan arayışı	-0.461*	-0.065
UPPS sabırsızlık	0.032	0.178
UPPS toplam	-0.229	0.096
Barratt dikkat	-0.174	-0.037
Barratt motor	0.253	0.142
Barratt plansızlık	-0.134	-0.163
Barratt toplam	-0.006	-0.032
İÖÖ umutsuzluk	0.091	0.380*
İÖÖ kendilik	-0.023	0.075
İÖÖ dürtüsellik	0.226	0.235
İÖÖ intihar düşüncesi	0.161	-0.052
İÖÖ toplam	0.160	0.237

*p<0.05

5. TARTIŞMA

Şizofreni hastalarında dürtüsellik ve intihar konusu literatürde incelenmekte olup son dönemde de geçerliliğini ve önemini koruyan bir konu olmaya devam etmektedir. Şizofreni hastalarında dürtüsellik, hastalar ve yaşadığı sosyal çevre için büyük problemlere sebep olabilmektedir ve farklı epidemiyolojik çalışmalarda genel populasyon ile kıyaslandığında şizofreni grubunda dürtüsel davranışlar açısından risk yüksek bulunmuştur. Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalar farklı biyobelirteçlerin şizofreni hastalarında dürtüsellik ve intihar eğilimini etkileyebileceğini ortaya çıkarmıştır ve bu alan ilgi çekici yeni çalışmalarla desteklenmektedir. Kümülatif kanıtlar S100B ve BDNF proteinlerinin şizofreni patogenezinde rol aldığını göstermektedir.

Bu çalışmada şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında klinik ölçekler ile değerlendirilen dürtüsellik ve intihar eğilimi özelliklerinin S100B ve BDNF düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak medeni durum incelendiğinde, şizofreni tanısı almış bireylerde evli olma oranının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, buna karşın boşanma oranlarının ise belirgin şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kùltürler arası karşılaştırmalı çalışmalarda genel toplum verileriyle kıyaslandığında, şizofreni hastalarında evlilik oranlarının düşük, ayrılık ve boşanma oranlarının ise daha yüksek olduğu gör÷lmektedir(198–200). Bu çalışmada elde edilen bulgular bu literatür verileriyle uyumluluk göstermektedir.

Hasta ve kontrol grupları çalışma durumu açısından karşılaştırıldığında şizofreni tanılı bireylerde çalışmama ve malulen emeklilik oranlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gör÷lmüştür. Bu bulgu bazı çalışmalarda da şizofreni hastalarında istihdam oranlarının düşüklüğüne işaret eden sonuçlarla örtüşmektedir(201). Şizofreni tanısı almış bireylerde genel bilişsel kapasitenin ciddi şekilde azaldığı ve bu bireylerin sağlıklı bireylere göre yaklaşık iki standart sapma daha düşük performans gösterdiği literatürde belirtilmiştir(202). Bilişsel işlevlerdeki bu gerilemenin iş yaşamına katılımı ve bağımsız yaşamı olumsuz etkileyerek işsizlik ve bağımlılıkla sonuçlandığı çalışmalarda ortaya konmuştur (203). Toplumda yaygın olan “evlenince düzelir” gibi kalıplaşmış düşünceler olsa da, şizofreni

hastalarında gözlenen bilişsel sorunlar, istihdamdan uzak kalma ve bağımsız yaşayamama durumları, evlilik oranlarının düşük olmasına ve evliliğin sürdürülmesinde yaşanan zorluklara katkı sağlıyor olabilir. Ayrıca hastalığın yol açtığı toplumsal damgalanma da evlenme olasılığını olumsuz yönde etkileyen bir diğer unsur olabilir.

Çalışmamızda bireylerin yaşadıkları yerleşim yerlerine göre yapılan değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir. Özellikle şizofreni tanılı bireylerin, kontrol grubuna kıyasla şehir merkezinde yaşama oranlarının belirgin şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Oysa literatürde kentsel bölgelerde yaşamının psikoz ve şizofreni gelişme riskini artırdığına dair bulgulara rastlanmaktadır ancak bizim çalışmamızda bu görüşü destekleyen bir bulgu elde edilememiştir(204). Bununla birlikte bu bulgu daha önce literatürde çalışılan kayma fenomeni yönünden destekleyici olabilir.(205, 206)

Çalışmamızda gruplar arasında boy uzunluğu ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak kilo değişkeni değerlendirildiğinde hasta grubunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek kiloya sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, şizofreni hastalarında obezite sıklığının genel topluma göre 1.5 ila 4 kat daha fazla olduğuna dair literatürde yer alan verilerle paralellik göstermektedir(207–209). Bu artışın temel nedenlerinden birinin özellikle klopabin ve olanzapin gibi ikinci kuşak antipsikotik ilaçların kullanımına bağlı metabolik yan etkiler olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda kilo ile ilgili elde edilen bulgular literatür doğrultusunda tutarlı bulunmuştur.

Çalışmamızda şizofreni tanılı bireylerde hem intihar öyküsüne sahip olma hem de intihar girişimi sayısının kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatürde intihar ya da ciddi düzeyde intihar girişimiyle en sık ilişkilendirilen psikiyatrik bozukluklar arasında duygudurum bozuklukları ve psikotik bozukluklar öne çıkmaktadır. Şizofreni hastalarında yaşam boyu intihar oranının yaklaşık %10 civarında olduğu bilinmektedir. Ayrıca intihar davranışlarının şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresinin kısalmasına en fazla katkı sağlayan etkenlerden biri olduğu çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır(210). Bu çerçevede, çalışmamızda elde edilen bulgular belirtilen bu risk faktörlerini destekler niteliktedir ve şizofreni hastalarında intiharın dikkate alınması gereken temel bir klinik sorun olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda elde edilen verilere göre şizofreni hastalarında Calgary Depresyon Ölçeği (CDŞÖ) puanındaki her bir birimlik artış dürtüsellik riskini yaklaşık 4.15 kat artırırken İntihar

Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) puanındaki her bir birim artış da bu riski 1.37 kat yükseltmiştir .Diğer yandan PANSS, UPPS, Barratt ile BDNF ve S100B değerleri anlamlı risk faktörü olarak öne çıkmamıştır.CŞDÖ ile depresif belirtiler ve dürtüsel davranışlar arasındaki ilişki depresif duygulanımın davranışsal inhibisyon üzerinde bozucu etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de depresyon belirtileri ile impulsivite arasındaki bağlantıya sıkça vurgu yapılmakta olup özellikle şizofrenide depresif semptomların davranış kontrolünü zayıflatarak dürtüsel davranışlara zemin hazırlayabileceği ifade edilmektedir(211).

İntihar Olasılığı açısından değerlendirildiğinde bu çalışmada İÖÖ puanları yüksek olan bireylerde dürtüsellik düzeylerinin de anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu intihar davranışlarının özellikle şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklarda dürtüsellik ile iç içe olabileceğini ve İÖÖ'nün bu yönüyle klinik önem taşıdığını göstermektedir(212). Ek olarak literatürde şizofreni hastalarında intihar davranışlarının çoğu zaman impulsif ve öngörülemeyen bir yapıda olduğu ve bu nedenle standart ölçeklerden ziyade bireyselleştirilmiş risk formülasyonlarının önem taşıdığı belirtilmektedir (213).

PANSS, UPPS ve Barratt gibi ölçeklerin çalışmada anlamlı sonuçlar vermemesi dürtüsellik bilimsel ve davranışsal alt bileşenlerinin depresyon ya da intihar isteği gibi özgül psikolojik durumlara göre daha az belirgin şekilde yansıdığına işaret ediyor olabilir. Bu durum, klinik değerlendirmelerde impulsivitenin çok boyutlu doğasını dikkate alarak daha bütüncül ölçüm yaklaşımlarının kullanılmasının gerekliliğini düşündürmektedir. Şizofrenide dürtüsellik değerlendirmesinde depresyon ve intihar düşüncesine yönelik belirtilerin biyobelirteçlere kıyasla daha güçlü ve anlamlı öngörücü faktörler olduğu anlaşılmaktadır. Bu da klinik uygulamalarda depresyon ve intihar düşüncesine yönelik psikometrik araçların önemli rol oynadığını göstermektedir.

PANNS toplam puanının 60'ın altında olması klinik olarak semptom yükünde hafifliğe işaret etmekte olduğundan bu durum dürtüsellik ve intihar riski gibi boyutları değerlendirirken semptomatik dengenin göz önünde bulundurulması gerektiğini bize düşündürmüştür. Hastalarda pozitif semptomların görece düşük olması özellikle varsanı ve sanrılar gibi pozitif psikotik belirtiler açısından belirgin semptom taşımadıklarını göstermiştir. Yine hastalarda negatif belirtilere yönelik puan ortalamasının düşük olması eşlik eden bir bulgu olmakla birlikte negatif belirtilerin dürtü kontrolü ve bilişsel otokontrol mekanizması üzerinde disfonksiyonu şeklindeki

etkisi tartışmalıdır(214). Bu durum da negatif belirtilerin dürtüsellikle ilişkisinin sınırlı olduğunu düşündürmektedir.

CDŞÖ göreceli düşük olması çalışmanın örnekleminde depresif belirti yükünün düşük olduğunu göstermiştir. Ancak depresyon puanlarındaki bireysel farklılıklar dikkate alındığında çok değişkenli analizde Calgary skorunun anlamlı düzeyde dürtüsellığı öngörmesi dikkat çekicidir. Bu bulgu düşük düzeyde bile depresif semptom varlığının impulsif davranış üzerinde belirleyici olabileceğini göstermektedir. Calgary Depresyon Ölçeği kullanılarak yapılan bir çalışmada psikotik hasta grubunda depresif belirtiler arttıkça dürtüsel davranışın arttığı, psikotik belirtilerin de buna eşlik ettiği ifade edilmiş olup çalışmamızdaki veri literatürle uyumlu olarak görünmektedir(215).

Bu çalışmada şizofreni hastalarının dürtüsellik özellikleri UPSS ölçeği ile değerlendirilmiştir. UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği ile yapılan değerlendirmede tasarlama eksikliği puanı hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuş olup sıkışıklık puanı ise hasta grubunda kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Heyecan arayışı puanında ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmazken, sabırsızlık puanı ve UPPS toplam puanı ise hasta grubunda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu veriler şizofreni hastalarında dürtüsellığın yalnızca davranışsal tepki hızına değil aynı zamanda bilişsel kontrol, dikkatin sürdürülebilirliği ve emosyonel regulasyon belleğine bağlı olduğunu da göstermektedir. UPPS ölçeğiyle alakalı Hoptman ve arkadaşlarının (2015) yapmış olduğu şizofreni hastalarıyla alakalı çok merkezli bir derlemede hastalarda özellikle yürütücü işlevlerin bozulduğu ve bu durumun bireylerin davranışlarını planlama kapasitelerini zayıflattığı vurgulanmış olup çalışmamızın tasarlama eksikliği alt boyutu yönündeki sonuçları bu yöndeki literatürle uyumlu sonuç göstermiştir(216).

UPPS sıkışıklık alt ölçeği karar verme sürecinde eylemin yürütüldüğü aşamada stres ve olumsuz duygulanım karşısında sıkıntıdan kurtulmak için dürtüsel davranışa eğilimi karşılamaktadır. Şizofreni hastalarında özellikle eşlik eden psikotik belirtiler ve zaman içinde zayıflayan bilişsel süreçler dürtüsel davranış eğilimini kolaylaştırmaktadır. Sıkışıklık alanında yüksek puan alanlar eylemlerin uzun vadeli zararlı sonuçlarına rağmen özellikle bilişsel yapılandırma süreçlerindeki bozulmadan dolayı dürtüsel davranış gösterme eğilimindedirler. Nitekim bulgularımızı destekler şekilde yapılan bir çalışmada 33 şizofreni hastası ve 31 sağlıklı kontrol ele alınarak hasta grubunda kontrol grubuna oranla önemli ölçüde

sıkışıklık alt ölçek boyutu ve dürtüsellik puanları yüksek bulunmuştur (211). UPPS sabırsızlık alt ölçeği sıkıcı ya da zor görevlere odaklanmayı sürdürmede zorluk tanımını karşılamaktadır. Ferhava ve arkadaşlarının 166 erişkin şizofreni hastası üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada motivasyon eksikliği ve eylemlere devamlılık konusunda zaafiyet oranı %75'in üzerinde tespit edilmiştir (217). Çalışmamızdaki veriler bu açıdan literatürü destekler durumda olmakla birlikte geçmiş literatür bulguları ile mevcut bulgularımız göz önüne alındığında sabırsızlığın spesifik semptomlardan ziyade şizofreninin genel bir özelliği olduğu düşünülebilir.

Hasta ve kontrol grubunun Barratt Dürtüsellik Ölçek puanına göre karşılaştırmasına geldiğimizde dikkatte dürtüsellik, motor dürtüsellik ve plansızlık alt boyut puanlarının hepsiyle beraber ölçek toplam puanının hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunduğu görülmüştür. Bu bulgular literatürdeki genel bulgularla uyum göstermektedir. Bulgularımızı destekler şekilde şizofrenide dürtüsellüğün değerlendirildiği 305 sağlıklı kontrol ve 334 psikoz spektrumunda hasta üzerine yapıp yayınlanmış bir çalışmada şizofreni grubunda dürtüsellüğün anlamlı seviyede yükseldiği saptanmıştır(218).

Çalışmamızda küçük örneklem düzeyi nedeniyle şizofreninin spesifik semptom boyutları ile dürtüsellüğün ilişkisi araştırılamamıştır. Ancak dürtüsellik açısından yaptığımız hasta ve kontrol grubu karşılaştırması bu alandaki literatüre katkı sağlamıştır.

Bu çalışmada şizofreni tanısı almış bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla umutsuzluk düzeylerinin daha yüksek, benlik saygısının daha düşük ve intihar düşüncesi sıklığının anlamlı biçimde fazla olduğu bulunmuştur. Bu üç psikolojik yapının hem bireysel düzeyde hem de birbirleriyle etkileşim içinde şizofreni olgularında hastalığın prognozu açısından belirleyici olduğu anlaşılmaktadır. Umutsuzluk düzeyinin yüksekliği şizofreni hastalarının geleceğe ilişkin olumsuz beklentiler geliştirmesiyle ilişkili olabilir. Umutsuzluk, yalnızca depresif semptomların bir parçası değil aynı zamanda bireyin yaşamla bağıni zayıflatan ve motivasyonel gerilemeye neden olan bir bilişsel şemadır. Hofer ve arkadaşlarının Japonya ve Avusturya'daki şizofreni hastaları üzerinde yürüttükleri kültürler arası karşılaştırmalı çalışmada umutsuzluk ile içselleştirilmiş damgalama ve düşük benlik saygısı arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir(219). Benzer biçimde, Wartelsteiner ve arkadaşları yaşam kalitesi üzerinde belirleyici olan en güçlü değişkenlerin umutsuzluk ve özsaygı olduğunu ortaya koymuştur(220).

İkinci olarak benlik saygısındaki düşüklük çalışmamızda şizofreni hastalarının öz-değerlendirme süreçlerinde olumsuz bir içsel dil kullandıklarını ve bu durumun sosyal

işlevsellik ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Oliveri ve arkadaşları, şizofreni hastalarının sosyal işlevselliklerini değerlendirirken kendilerine yönelik daha olumsuz değerlendirmelerde bulunduklarını göstermiştir (221). Benlik saygısı yalnızca bireyin kendine dair düşüncelerini değil, aynı zamanda çevresel stresörlere karşı duyarlılığını da etkileyerek daha geniş bir psikopatolojik zemin oluşturabilir. Bu bağlamda, özbenlik değerlendirmesi yalnızca bireysel farkındalık değil, aynı zamanda intihar düşüncesi gibi psikiyatrik sonuçların da belirleyicisi olabilir.

Üçüncü olarak intihar düşüncesinin yüksekliği çalışmamızın dikkat çeken önemli bulgularından biridir. Şizofreni tanılı bireylerde yaşam boyu intihar girişimi oranları %20'ye kadar çıkabilmektedir. Bu durum hastalığın ciddiyetini ve klinik izlemde proaktif müdahalelerin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Yapılan bir çalışmada, tedavi altındaki şizofreni hastalarında intihar oranlarının tarihsel olarak da benzer düzeyde seyrettiği bildirilmiştir. Çalışmamızda da intihar düşüncesi sıklığının belirgin biçimde yüksek olarak tespit edilmiş olması bu psikiyatrik bozukluğun seyri açısından ciddi klinik sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir.

Bu üç boyut birlikte ele alındığında, aralarındaki ilişkiler dikkat çekicidir. Artan umutsuzluk düzeyi, benlik saygısındaki azalma ile birleştiğinde intihar düşüncesini artırıyor gibi görünmektedir. Fritz ve arkadaşları (2020), şizofreni hastalarında saldırganlık ve intihar eğilimlerinin benlik saygısındaki düşüklükle önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmiştir(222). Bu doğrultuda, umutsuzluk ve benlik saygısının intihar düşüncesi üzerinde hem doğrudan hem de dolaylı etkiler oluşturabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda, İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) alt boyutları incelendiğinde “umutsuzluk” puanlarının yüksek olması ve bu değişkenin “olumsuz benlik değerlendirmesi” ile pozitif ilişkili bulunması, bu olasılığı destekler nitelikte olabilir. Ayrıca, “intihar düşüncesi” alt boyutunun her iki değişkenle de korelasyon göstermesi, bu yapıların birbiriyle bağlantılı olabileceğine işaret ediyor olabilir.

Çalışmamızda serum S100B seviyeleri açısından şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ve beklediğimiz üzere hasta grubundaki serum S100B değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç literatürdeki birçok çalışmayla uyumlu olarak değerlendirilmiştir(181,184). Özellikle S100B'nin merkezi sinir sisteminde eksprese ediliyor oluşu şizofrenide ve psikotik bozukluklarda yaşanan kan- beyin bariyer disfonksiyonu sonucu merkezi sinir sistemi

hücrelerince salgısı artabilen S100B proteinin kana daha fazla geçişiyle birlikte şizofreni hastalarında serum S100B seviyesinin daha yüksek olmasını sağlamış olabilir.

Çalışmamızda serum S100B değerlerinin şizofreni tanısını öngörmesinde kullanılabilmesi için ROC analizi yapıp kesme değeri olarak 1014.5 bulunmuştur. S100B değerinin 1014.5 üstünde olan kişilerin sensitivite %85; spesifisite %82.5; olarak şizofreniyi predikte ettiği değerlendirilmiştir. Literatürde böyle bir spesifik veri bulunmamakla birlikte çalışmamız bu açıdan literatüre katkı sağlamaktadır.

Literatürde S100B proteini açısından Schümberg ve arkadaşlarının yürüttüğü bir meta-analizde bu proteinin serum düzeylerinin şizofreni hastalarında genel olarak artış gösterdiği; ancak klinik semptomlarla özellikle de intihar davranışı ile olan ilişkisinin tutarsız olduğu bildirilmiştir (223). Takahashi'nin sunduğu nöroekonomik çerçeve, intihar davranışlarının serotonin, dopamin ve kortizol gibi nörobiyolojik parametrelerle birlikte zaman tercihi, risk algısı ve kayıptan kaçınma gibi karar verme mekanizmalarıyla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (224). Bu bağlamda BDNF ve S100B gibi biyobelirteçlerin psikiyatrik bozukluklardaki potansiyel rolleri önemli olmakla birlikte, tanısız özgüllüklerinin sınırlı olduğu ve daha geniş örneklemelerle desteklenmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda serum BDNF seviyeleri açısından şizofreni hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ve hasta grubundaki serum BDNF değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir. Literatürde şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda BDNF değerlerinin BOS ve plazmada farklı sonuçları olmasıyla birlikte çıkan sonuç şizofreni hastalarında serum değerinin azalması yönündeki literatürle uyumludur(18). Özellikle şizofreni hastalarında merkezi sinir sisteminde eksprese edilen BDNF'nin BOS'taki azalması ve şizofreni hastalarında görülen kan beyin bariyer disfonksiyonu sonucu seruma daha az geçmesi serum BDNF düşüklüğünü sağlamış olabilir. Bu sonuç literatürdeki BOS-serum BDNF korelasyonunu da doğrulamaktadır.

Çalışmamızdaki biyobelirteç sonuçları literatürle karşılaştırıldığında BDNF düzeylerinin psikiyatrik bozukluklarda belirti şiddetiyle ilişkili olabileceği birçok çalışmada öne sürülmektedir. Ancak bu biyobelirtecın tek başına klinik seyri öngörmede yeterli olmadığı vurgulanmaktadır. Örneğin 2025 yılında bipolar depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada serum BDNF düzeyleri depresif belirtiler ve bilişsel performansla ilişkili bulunmuş fakat intihar düşüncesini öngörmede yalnız başına anlamlı bir gösterge oluşturmadığı belirtilmiştir (225).

Benzer şekilde, tedaviye dirençli depresyonda rTMS tedavisi sonrası BDNF düzeyleri artsa da bu değişimin klinik ve bilişsel iyileşmelerle doğrudan örtüşmediği saptanmıştır(226). Bu bulgular, BDNF'nin klinik değerlendirmelerde tek başına değil diğer biyobelirteç ve semptom ölçütleriyle birlikte ele alınması gerektiğini işaret ediyor olabilir.

Çalışmamızda serum BDNF değerlerinin şizofreni tanısını öngörmesinde kullanılabilmesi için ROC analizi yapıp kesme değeri olarak 2.51 bulunmuştur. BDNF değerinin 2.51 altında olan kişilerin sensitivite %82.5: spesifisite %70.0 olarak şizofreniyi predikte ettiği değerlendirilmiştir. Literatürde böyle bir spesifik veri olmamakla birlikte çalışmamız bu açıdan literatüre katkı sağlamıştır.

Çalışmamızdaki bulgulara göre hasta grubunda S100B ve BDNF'yi içeren ROC analizi sonucu intihar eğilimi ve dürtüselliği öngörme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. BDNF düzeyleri intihar girişimi olanlarda ortalama $1,9 \pm 0.8$ ng/mL, olmayanlarda ise 2.0 ± 0.7 ng/mL olarak saptanmış, S100B düzeyleri ise sırasıyla 1200.8 ± 211.6 pg/mL ve 1506.1 ± 560.6 pg/mL olarak bulunmuş ve bu fark da anlamlı görülmemiştir. ROC analizinde BDNF'nin intihar girişimini öngörmedeki ayırt edici gücü düşük bulunmuş S100B için ise kısmi bir eğilim izlenmesine rağmen anlamlı bir prediktif değer elde edilememiştir.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında serum BDNF ve S100B düzeylerinin yüksek dürtüsellik (İÖÖ >8 puan) ile ilişkisi incelenmiş ve ROC analizine göre her iki biyobelirteç açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir tanısal değer elde edilememiştir. Çalışmamızda elde edilen bu bulgular serum S100B ve BDNF düzeylerinin şizofreni hastalarında intihar eğilimi ve dürtüselliği öngörme konusunda tek başına yeterli olmadığını göstermiştir. Bunun temel nedenlerinden biri bu davranışların yalnızca biyolojik süreçlerle değil depresyon, travma öyküsü, sosyal destek düzeyi, tedaviye uyum gibi birçok psikososyal faktörle şekillenmesi olabileceğidir(227). Ayrıca impulsivite gibi çok boyutlu özellikler, tek bir biyobelirteçle açıklanamayacak kadar karmaşıktır(228). BDNF ve S100B düzeylerinin ilaç kullanımı, yaşam tarzı ve fizyolojik etkenlerden etkilenmesi klinik anlamlarını azaltmakla birlikte periferik kanda ölçülen bu düzeylerin beyin işlevlerini tam olarak yansıtamaması da bir başka sınırlayıcı faktördür. Bu nedenle, şizofrenide intihar ve impulsiviteyi açıklamada biyolojik belirteçlerin yalnız başına yeterli olmadığı, çoklu değişkenli modellerin kullanılması gerektiği sonucu çıkarılabilir.

Çalışmamızda bulunan BDNF düzeyleri ile vücut ağırlığı arasında saptanan negatif korelasyon önceki çalışmalarla uyumludur. Tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik bozukluklarda BDNF düzeylerinin azaldığı, bu durumun da glukoz homeostazı ve nöroplastisite üzerinde olumsuz etkiler yarattığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir(229). BDNF'nin insülin duyarlılığı ve merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi de bu ilişkiyi biyolojik düzeyde açıklamaktadır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar serum BDNF düzeyleri ile UPPS tasarlama eksikliği ve sabırsızlık alt boyutları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyonlar olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar BDNF'nin yalnızca nöroplastisite ve bilişsel performans üzerinde değil aynı zamanda dürtü kontrolü gibi davranışsal süreçler üzerinde de belirleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalar düşük BDNF düzeylerinin özellikle frontal kortikal bölgelerde yürütücü işlev bozuklukları ve planlama becerilerinde zayıflık ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Nitekim BDNF'nin prefrontal kortekste ERK/CREB sinyal yolları aracılığıyla sinaptik plastisiteyi desteklediği ve bu yolların planlama, hedefe yönelik davranış ve dürtü kontrolü gibi yürütücü işlevleri düzenlediği deneysel ve nörobiyolojik çalışmalarla da desteklenmiştir (230). Öte yandan BDNF ile benlik algısı ve Barratt dürtüsellik puanı arasında gözlenen negatif korelasyonlar bu nörotrofik faktörün duygusal düzenleme kapasitesi ve özbenlik algısı üzerindeki etkilerini desteklemektedir. Bu çalışma bulgularını destekler şekilde düşük BDNF düzeylerinin depresif belirtiler, düşük özsaygı ve artmış içsel eleştiri ile bağlantılı olduğu daha önce depresyon ve şizofreni hastalarında gösterilmiştir(231).

Şizofreni hastalarından oluşan grupta elde edilen analiz sonuçlarına göre BDNF düzeyleri ile UPPS heyecan arayışı puanı arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu durum BDNF düzeyi azaldıkça heyecan arayışı davranışının da azaldığını yani bireylerin uyarılma arayışının azaldığını ve daha pasif, içe dönük bir davranış profili sergilediğini gösteriyor olabilir.

Literatürde BDNF genellikle prefrontal korteks gibi üst düzey yürütücü bölgelerde nöroplastisiteyi destekleyen bir yapı olarak ele alınır ve impulsivite, riskli davranış ve dopamin modülasyonu ile ilişkilendirilmiştir.Şizofreni hastalarında frontal kortekse ait bu sinaptik mekanizmaların bozulması, BDNF düzeylerinin azalmasıyla birlikte yürütücü işlevlerde kayba ve planlama gibi bilişsel süreçlerde aksamalara yol açabilmektedir(232).Bu çalışmada gözlenen

sonuç impulsivite artışından ziyade motivasyonel çekilme ve uyarılma eksikliğiyle ilişkilidir. Bu bulgu, şizofrenide sıklıkla gözlenen negatif semptomlar, anhedoni, içe çekilme ve isteksizlik belirtileri ile tutarlıdır. Yapılan çalışmalar BDNF düzeylerinin azaldığı durumlarda özellikle motivasyon ve ilgi düzeyinde düşüş yaşandığını ve bu durumun davranışsal yavaşlamaya neden olduğunu bildirmiştir (233).

Şizofreni spektrum bozukluklarında BDNF düzeyinin azalmasıyla birlikte bireylerin uyarıcı arayışı ve yeni deneyimlere açıklığı azalmaktadır. Bu durum yalnızca klinik belirti düzeyinde değil, aynı zamanda bireyin işlevselliğini ve yaşam kalitesini de olumsuz etkileyebilmektedir. Bu çalışmanın bulgusu mevcut literatürdeki “BDNF düşüklüğü = impulsivite artışı” varsayımına alternatif bir model önererek BDNF eksikliğinin davranışsal motivasyon kaybıyla da ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. Özellikle şizofrenide görülen negatif belirtilerin biyobelirteç düzeyindeki karşılığı olarak değerlendirilebilecek bu ilişki tedavi hedeflerinin yeniden tanımlanmasında yol gösterici olabilir. Bu çalışma BDNF düzeyleri ile heyecan arayışı davranışı arasındaki ilişkiyi negatif belirti eksenini üzerinden tartışarak biyobelirteç tabanlı davranışsal profil oluşturma yönünde literatüre özgün bir katkı sunmaktadır.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, S100B düzeylerinin davranışsal ve duygusal kontrol mekanizmalarıyla ilişkili bir biyobelirteç profili sunduğunu düşündürmektedir. Örneklemimizde UPPS dürtüsellik ölçeğinin alt boyutlarından tasarlama eksikliği ve sabırsızlık puanları ile S100B protein düzeyi arasında negatif yönlü korelasyonlar gözlenmiştir. Bu bulgu yüksek S100B düzeylerinin bireylerde ani karar alma eğilimini artırdığı ve başlanan bir eyleme devam etme motivasyonunu olumsuz etkilediği yönünde yorumlanabilir. Başka bir deyişle S100B düzeyi yükseldikçe bireyin planlama yapmadan hareket etme eğilimi ve çabuk vazgeçme davranışının arttığı düşünülebilir.

Literatürde S100B düzeylerinin özellikle prefrontal kortekste glial işlevlerle ilişkili olduğu, bu protein düzeylerinin artmasının duygudurum bozukluklarıyla bağlantılı glial patolojiyi ve nöroplastisiteyi etkileyebileceği öne sürülmüştür(234). Bu bağlamda çalışmamızda S100B düzeylerinin Barratt motor dürtüsellik ve UPPS alt ölçeklerinden olan sabırsızlıkla ilgili korelasyonları ani karar alma (impulsif seçim) ve davranışı sürdürme motivasyonunda azalma ile ilişkili olarak değerlendirilmiş olup bu durum glial belirtecin dürtüsel davranış örüntülerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada S100B düzeyleri ile Barratt Dürtüsellik Ölçeği alt boyutları olan motor dürtüsellik ve plansızlık arasında istatistiksel açıdan anlamlı ve pozitif yönlü korelasyonlar bulunmuştur. Bu bulgu S100B proteininin, şizofrenide gözlemlenen nöroinflamasyon ve hastalık süresinin yanı sıra, davranışsal regülasyon ve dürtü kontrolü gibi daha incelikli psikolojik işlevlerle de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Mevcut literatürde, S100B genellikle glial aktivasyon, nörodejenerasyon ve beyaz madde anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin Steiner ve arkadaşları (2008), şizofreni hastalarının prefrontal korteksinde artmış S100B-pozitif glia hücreleri bulunduğunu bildirmiştir (235). Ayrıca, diğer araştırmalar S100B'nin beyaz madde bütünlüğüyle ilişkili olduğunu ve bu proteinin nöroinflamatuvar süreçlerde etkili bir belirteç olabileceğini öne sürmektedir (236). Bununla birlikte S100B'nin dürtüsellik gibi spesifik davranışsal bileşenlerle ilişkisini doğrudan ele alan çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır. Bu yönüyle mevcut çalışma S100B düzeylerinin davranışsal disinhibisyonla ilişkisini ortaya koyma bakımından literatüre özgün bir katkı sunmaktadır. Özellikle prefrontal-subkortikal ağlar üzerindeki glial aktivitenin, dopamin regülasyonu yoluyla harekete geçme dürtüsü ve davranışsal kontrolü etkileyebileceği öne sürülmektedir. S100B'nin astrositik kaynaklı bir protein olarak prefrontal kortekste sinaptik iletimi modüle etme potansiyeli, dürtüsel karar alma süreçlerinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir (235,236).

Bu bağlamda bu çalışmada elde edilen bulgular S100B'nin yalnızca nörolojik stres göstergesi değil aynı zamanda şizofreni patofizyolojisinde davranışsal çıktıları etkileyen aktif bir biyolojik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. İlerleyen çalışmaların S100B ile yürütücü işlevler, duygusal düzenleme ve dürtü kontrolü arasındaki ilişkiyi hem biyolojik hem de klinik düzeyde daha detaylı şekilde incelemesi bu proteinin psikiyatrik değerlendirme ve müdahalelerdeki potansiyel rolünü daha da netleştirecektir.

Bu çalışmada şizofreni hastalarında ölçülen S100B düzeylerinin İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) kapsamında değerlendirilen umutsuzluk, düşük özsaygı ve intihar düşüncesi puanlarıyla pozitif yönlü korelasyonlar gösterdiği bulunmuştur. S100B düzeylerinin öznel affektif yük ile olan bu ilişkisi şizofrenide intihar riski taşıyan bireylerin biyolojik düzeyde tanımlanmasına katkı sunabilir. Her ne kadar S100B'nin doğrudan umutsuzluk veya özsaygı gibi psikolojik değişkenlerle ilişkisini ele alan çalışmalar sınırlı olsa da bu proteinin duygudurum bozukluklarında ve intihar girişimi olan bireylerde yükseldiği literatürde bildirilmiştir. Örneğin

Falcone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, şizofreni ve duygudurum bozukluğu tanılı bireyler incelenmiş; S100B seviyelerinin arttığı ve bu artışın tanıdan bağımsız olarak intihar düşüncesi şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (16). Hayvan çalışmalarında da S100B aşırı ekspresyonunun amigdala aktivitesi, emosyonel yanıtlar ve davranışsal inhibisyon mekanizmalarını etkilediği bildirilmiştir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir deneysel çalışmada, kronik stres kaynaklı depresyon modelinde S100B ekspresyonunun arttığı ve bu artışın depresif benzeri davranışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (237). Bu durum S100B'nin çaresizlik, özdeğer kaybı ve intihar düşüncesi gibi duygusal faktörlerle bağlantısını biyolojik olarak anlamlandırmayı mümkün kılmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda elde edilen bulgular S100B'nin şizofreni hastalarında sadece hastalık süresi ya da semptom ağırlığını değil aynı zamanda affektif kırılganlıkları ve yaşamla ilişkili değer yükünü de yansıtabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda S100B sadece bir nöroinflamasyon göstergesi değil aynı zamanda klinik risk öngörüsü sağlayabilecek bir biyobelirteç olarak önerilebilir.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında serum S100B düzeyleri ile İntihar Olasılığı Ölçeği umutsuzluk alt boyutu arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu S100B'nin yalnızca glial aktiviteyi temsil eden bir biyobelirteç olmadığını aynı zamanda bireyin affektif içeriği yüksek olan bilişsel yapıları ile ilişkili olabileceğini düşündürülebilir. Umutsuzluk, intihar riskiyle yakından bağlantılı semptomlardan biri olup genellikle bireyin geleceğe yönelik kontrol ve çözüm algısını kaybetmesiyle ilişkilidir. Bu bağlamda S100B'nin artışı yalnızca nörodejeneratif süreci değil aynı zamanda bireyin yaşamla bağının nörobiyolojik düzeyde zayıfladığını da yansıtabilir.

Mevcut literatürde S100B düzeylerinin özellikle şizofrenide negatif semptomlarla ve affektif bozukluklarda duygudurum regülasyonu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür(238). Ek olarak bu proteinin umutsuzluk gibi öznel psikolojik bir değişkenle doğrudan ilişkisini ele alan insan temelli bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Bu bağlamda elde ettiğimiz bulgular, literatürdeki bu boşluğa katkı sunmakla beraber S100B'nin yalnızca patofizyolojik değil aynı zamanda biyopsikolojik bir risk göstergesi olarak da kullanılabileceğine dair veri sunmaktadır. Stres karşısında glial hücrelerin gösterdiği biyokimyasal yanıtlar özellikle prefrontal korteks ve limbik sistem gibi duyguların işlenmesi ve regülasyonundan sorumlu beyin bölgelerinde öne çıkmaktadır (239). Bu alanlarda S100B düzeyinin artması duygusal kontrol mekanizmalarının

zayıflaması ve bireyin psikolojik dayanıklılığının bozulması ile sonuçlanabilir. Bu fizyolojik süreç, bireyin yaşam olayları karşısında çaresizlik geliştirmesi ve zamanla umutsuzluk hissine kapılmasıyla açıklanabilir. Bulgularımız özellikle negatif semptomları baskın, sosyal geri çekilmesi yüksek şizofreni grubunda bu biyobelirteç-tepki ilişkilerinin belirgin olabileceğini göstermektedir.

Çalışmadaki veriler S100B'nin genel psikopatoloji yerine özgün psikolojik alt boyutları yansıtan bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bulgular S100B düzeylerindeki değişimlerin sadece nörolojik hasarı değil aynı zamanda bireyin yaşam motivasyonu, geleceğe yönelik pozitif tutumları ve intihar riski gibi karmaşık duygusal süreçlerle de ilişkili olabileceğini ortaya koyarak bu proteini klinik pratiğe entegre edilebilir potansiyel bir araç haline getirmektedir. Çalışmamızda örneklemin küçük olması, remisyon dönemindeki hastaları içeriyor olması ve hastaların ilaç kullanıyor olması S100B ve BDNF etkisinin belirginliğini azaltmış olup anlamlılığını etkilemiş olabilir. Aynı zamanda S100B ve BDNF etkisinin serum materyalinden elde edilmiş olması ve BOS'tan izole edilememiş olması sınırlılık olarak değerlendirilebilir. Çalışmamız S100B ve BDNF'nin dürtüsellik ve intihar eğilimi adına tek başına belirleyici bir faktör olmadıklarını, bu parametreleri etkileyen diğer faktörlerin kompanse edici etkilerinin de olabileceğine işaret ediyor olabilir.

Çalışmamızda yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları, şizofreni hastalarında intihar girişimini öngörmede PANSS, Calgary Depresyon Ölçeği, UPPS, Barratt ve İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) gibi psikometrik ölçümler ile serum BDNF ve S100B düzeylerinin arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak yetersiz olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte UPPS ve İÖÖ ölçeğinin S100B düzeyi ile sınırda istatistiksel anlam gösterdiği görülmüştür ve bu durum artan örnekleme beraber anlamlı sonuç alınabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, bağımsız değişkenlerin etkisinin sınırlı olduğunu, ancak bazı değişkenlerin anlamlılığa yakın sonuçlar verdiğini göstermiştir. Çalışmamızın bulguları, intihar davranışı ve dürtüsellüğün predikte edilmesinde PANSS, depresyon, impulsivite ve biyobelirteç ölçümlerinin katkısının sınırlı olduğunu, ancak bir araya getirildiğinde daha yüksek öngörü gücü elde edilebileceğini destekler niteliktedir. Bu da gelecekteki çalışmaların çok değişkenli ve bütüncül modellerle yürütülmesinin önemini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak şizofreni hastalarında dürtüsellik ve intihar eğilimi yanında psikometrik ölçümlerle ortaya konan umutsuzluk, heyecan arayışı ve sabırsızlık gibi yordayıcı faktörlerin

özellikle semptom bazında günlük yaşam üzerinde etkileri olmaktadır. S100B ve BDNF gibi santral sinir sistemindeki biyokimyasal risk faktörlerinin şizofrenideki bu psikopatolojik belirleyicilerle ilişkilerinin daha iyi anlaşılması, hem altında yatan patogenezin aydınlatılması hem de yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemlidir. BDNF düzeylerinin şizofreni hastalarında azaldığı ve bu azalmanın bilişsel işlev bozuklukları ve negatif semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiş olup S100B düzeylerinin artışı glial aktivasyonun bir göstergesi olarak, şizofreni hastalarında negatif semptomların şiddetiyle korelasyon göstermektedir(240).

Literatür verilerine bakıldığında, şizofreni hastalarında beyin omurilik sıvısı (BOS) düzeylerinde S100B veya BDNF ölçümünü doğrudan inceleyen insan temelli çalışmalar sınırlıdır. Inam ve arkadaşlarının 2023 yılında gerçekleştirdiği sistematik derleme, şizofrenide BOS biyobelirteçlerini konu alan çalışmaların genellikle kinürenin yolakları ve genel inflamasyon göstergeleri üzerinde yoğunlaştığını belirtmekte olup nörotrofik ve glial proteinlerin BOS düzeylerini kapsayan araştırmaların eksikliğine dikkat çekmektedir(241).Ek olarak Pillai ve arkadaşları (2010) psikoz hastalarında BOS'ta BDNF düzeylerinin azaldığını ve bu düzeylerin plazma BDNF ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (152). S100B özelinde ise Dogan ve arkadaşları (2016) postmortem BOS örneklerinde S100B protein düzeylerini karşılaştırmalı olarak analiz etmiş ve intihar ile ilişkili farklılaşmaları ortaya koymuştur (11). Bu durum BDNF ve S100B'nin periferik düzeyde değerlendirilmesinin merkezi sinir sistemindeki etkilerini yansıtmada sınırlı kalabileceğini göstermektedir. Çalışmamız periferik düzeyde sunulan bulgulardan biri olarak bir başlangıç noktası olmakla birlikte ileride BOS karşılaştırmalı analizlerle desteklenmesi halinde literatüre özgün ve derinlemesine katkı sağlama potansiyeli taşımaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Şizofreni yalnızca düşünce ve algı sistemlerini değil aynı zamanda bireyin davranışsal kontrolünü, duygusal düzenleme kapasitesini ve yaşamla kurduğu bağları etkileyen karmaşık bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Dürtüsellik ve intihar eğilimi, şizofreni hastalarında sık karşılaşılan ve hastalığın seyrini olumsuz yönde etkileyen iki önemli psikopatolojik belirti olarak öne çıkmaktadır. Dürtüsellik ani ve düşünülmeyen yapılan davranışlara eğilimi artırarak hem bireyin güvenliğini tehdit edebilir hem de tedaviye uyumu bozarak hastalığın kronikleşmesini kolaylaştırabilir. İntihar davranışı ise şizofreni hastalarında yaşam süresini azaltan başlıca nedenlerden biridir ve sıklıkla umutsuzluk, düşük benlik saygısı ve dürtüsel davranışlarla iç içe geçer. Literatür şizofreni hastalarında bu psikolojik yapıların biyolojik belirteçlerle ilişkili olabileceğini ve nörobiyolojik düzeyde de değerlendirilmeleri gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu çalışma şizofreni tanısı almış bireylerde dürtüsellik ve intihar özellikleri ile BDNF ve S100B düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Biyolojik belirteç düzeyleri değerlendirildiğinde şizofreni grubunda serum S100B düzeyleri anlamlı şekilde yüksek BDNF düzeyleri ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar S100B'nin glial aktivite ve kan-beyin bariyer bozulmasına bağlı olarak arttığına; BDNF'nin ise nöronal plastisite azalması ve stres yanıtının bir sonucu olarak azaldığına işaret ediyor olabilir.

Yapılan ROC analizinde,yeni bir veri olarak BDNF'nin şizofreni tanısını sensitivitesi %82.5, spesifisitesi %70.0 olarak öngördüğü, S100B'nin ise sensitivitesi %85, spesifisitesi %82.5 olarak predikte ettiği tespit edilmekle birlikte bu biyobelirteçlerin dürtüsellik veya intihar girişimini tek başına öngörme gücünün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu durum şizofreni gibi kompleks bir bozuklukta davranışsal risk faktörlerinin sadece biyolojik süreçlerle değil, aynı zamanda psikososyal etkenlerle de şekillendiğini düşündürmektedir.

Hasta grubu içerisinde yapılan korelasyon analizlerinde BDNF düzeylerinin UPPS ölçeği alt boyutlarından tasarlama eksikliği ve sabırsızlık ile pozitif ilişkili olduğu; Barratt ölçeği toplam puanı ve benlik algısı ile negatif ilişkili olduğu gözlenmiştir. S100B düzeyleri umutsuzluk, özsaygı ve intihar düşüncesi puanları ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu iki biyobelirteç, davranışsal sonuçlarla anlamlı düzeyde ilişkili bulunmakla birlikte, tek başlarına klinik öngörü sağlayabilecek düzeyde güçlü belirteçler değildir.

Sonuç olarak bu çalışma, şizofreni hastalarında umutsuzluk, düşük özsaygı ve artmış intihar düşüncesi gibi psikolojik yapıların hem davranışsal hem de biyolojik düzeyde anlamlı çıktılara sahip olduğunu ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular bu biyobelirteçlerin dürtüsellik ve intihar gibi karmaşık davranışsal örüntüleri öngörmeye sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, şizofrenide bu tür davranışların yalnızca biyolojik değil depresyon, sosyal destek düzeyi, hastalık süresi ve tedaviye uyum gibi çok sayıda psikososyal faktörün bileşimiyle ortaya çıktığını bir kez daha vurgulamaktadır. Bu nedenle gelecekteki çalışmaların daha geniş örneklemle, BOS düzeylerinin de değerlendirildiği, ilaç etkilerinin dışlandığı ve psikososyal değişkenlerin kontrol altına alındığı çok boyutlu modellerle yapılması hem biyobelirteçlerin işlevselliğini daha net ortaya koyacak hem de şizofrenide risk belirleme süreçlerini daha güvenilir hale getirecektir.

7. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE SINIRLILIKLARI

Bu çalışmada çalışmayı yürüten araştırmacı tarafından hasta grubunda şizofreni tanısı için klinik görüşme kullanılması, katılımcıların tıbbi hastalık geçmişi yakından incelenmesi ve şizofreni tanısına eşlik edebilecek diğer ruhsal hastalıkların dışlanması, bu yolla örneklemin kapsama ve dışlama kriterleri üzerinde sıkı bir kontrol sağlanması ve çalışmaya kontrol grubunun dahil edilmesi çalışmanın güçlü yönlerindendir.

Çalışmada dürtüsellik ve intihar eğilimini ve S100B ve BDNF düzeylerini etkileyebilecek yaş cinsiyet eğitim düzeyi açısından hasta ve kontrol gruplarının eşleştirilmesi, S100B ve BDNF düzeylerini etkileyebilecek ek hastalıkların her iki grupta da dışlanması, hastaların remisyon döneminde alınarak olası inflamatuvar düzeneklerin etkisinin minime indirilmesi, hasta ve kontrol grubunda sonuçları etkileyebilecek yoğun alkol ve madde kullanımının olmaması bu çalışmanın güçlü yönleri arasında değerlendirilebilir. Bununla birlikte çalışmanın kesitsel yapısı nedeniyle hastaların hastalık öncesi S100B ve BDNF düzeylerinin bilinmemesi, S100B ve BDNF düzeylerinin kandan ölçülmesi, S100B ve BDNF düzeylerinin hastalık süreci boyunca değişiminin ve bu düzeylerin PANSS skorları gibi klinik özellikler dürtüsellik ve intihar eğilimi ilişkisinin izlenmemiş olması, hastaların ilaç kullanıyor olmaları, örneklem grubunun nispeten küçük olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

8.KAYNAKLAR

1. Martinez B, Peplow P V. (2024). MicroRNAs as potential biomarkers for diagnosis of schizophrenia and influence of antipsychotic treatment. *Neural Regeneration Research* 19: 1523–1531.
2. Yavaşçı EÖ, Akkaya C (2012). Şizofrenide Serotonin Rolü. *Current Approaches in Psychiatry* 4: 237–259.
3. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine* 2: 0413–0433.
4. Bleuler E (1911). Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien.
5. Hao Y, Peng P, Wang Q, Zhou Y, Chen S, Wu Q, Liu T, Zhang X (2024). Association between childhood maltreatment and suicidal ideation among Chinese patients with chronic schizophrenia: the mediating role of insomnia. *BJPsych Open* 10: e98.
6. O'Donnell I, Farmer R, Catalán J (1996). Explaining suicide: The views of survivors of serious suicide attempts. *British Journal of Psychiatry* 168: 780–786.
7. Dursun SM, Szemis A, Andrews H, Whitaker P, Reveley MA (2000). Effects of clozapine and typical antipsychotic drugs on plasma 5-HT turnover and impulsivity in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 25: 347.
8. Iancu I, Bodner E, Roitman S, Piccone Sapir A, Poreh A, Kotler M (2010). Impulsivity, aggression and suicide risk among male schizophrenia patients. *Psychopathology* 43: 223–229.
9. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN (2003). Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Archives of General Psychiatry* 60: 804–815.
10. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R (2005). Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Molecular Brain Research* 136: 29–37.

11. Dogan KH, Unaldi M, Demirci S (2016). Evaluation of Postmortem Cerebrospinal Fluid S100B Protein and Serotonin Levels: Comparison of Suicidal Versus Nonsuicidal Deaths in Konya, Turkey. *Journal of Forensic Sciences* 61: 1285–1291.
12. Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E, Agier J, Wysokiński A, Żelechowska P (2021). Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 138: 380–387.
13. Mackey M, Holleran L, Donohoe G, McKernan DP (2022). Systematic Review and Meta-Analysis of Damage Associated Molecular Patterns HMGB1 and S100B in Schizophrenia. *Psychiatry Investigation* 19: 981.
14. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE (2009). Neuron-specific enolase is unaltered whereas S100B is elevated in serum of patients with schizophrenia - Original research and meta-analysis. *Psychiatry Research* 167: 66–72.
15. Aleksovska K, Leoncini E, Bonassi S, Cesario A, Boccia S, Frustaci A (2014). Systematic review and meta-Analysis of circulating S100B blood levels in schizophrenia. *PLoS ONE* 9.
16. Falcone T, Fazio V, Lee C, Simon B, Franco K, Marchi N, Janigro D (2010). Serum S100B: A potential biomarker for suicidality in adolescents? *PLoS ONE* 5.
17. Autry AE, Monteggia LM (2012). Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Reviews* 64: 238–258.
18. Cui H, Jin Y, Wang J, Weng X, Li C (2012). Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia: A systematic review. *Shanghai Archives of Psychiatry* 24: 250.
19. McGrath J (2007). Dissecting the Heterogeneity of Schizophrenia Outcomes. *Schizophrenia Bulletin* 34: 247.
20. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines (n.d.). . Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/37958>. [Accessed: 24 April 2025].
21. *DSM - 5 - TR Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı* (2022). Esenkal Yayıncılık.
22. Bhugra D (1992). Psychiatry in ancient Indian texts: A review. *History of Psychiatry* 3: 167–186.

23. Sadock B, Sadock VA, Ruiz P (n.d.). *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry*, 11th ed. Wolters Kluwer Health.
24. Spring BJ, Weinstein L, Lemon M, Haskell A (1991). Schizophrenia from Hippocrates to Kraepelin. *Clinical Psychology* 259–277. doi:10.1007/978-1-4757-9715-2_10.
25. Danacı AE, Böke Ö, Saka MC, Erol A, Kaymak SU (2021). *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar* Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.
26. Öztürk MO, Uluşahin NA (2020). *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları*, 16th ed.
27. Kocal Y, Karakuş G, Sert D, Üriversitesi Tıp Fakültesi Ç, Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı R (2017). Şizofreni: Etiyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 26: 251–267.
28. Şizofreni Bozukluğunun Tarihi, Epidemiyolojisi, Etiyolojisi ve Tedavisi görünümü (n.d.). . Available at: <https://sobibder.org/index.php/sobibder/article/view/429/399>. [Accessed: 24 April 2025].
29. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K, Özçetin A, Savaş Çilli A, Engeler A, Deveci A, Coşar B, Gültekin B, *et al.* (2011). The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates •. *Turkish Journal of Psychiatry* 22.
30. Aleman A, Kahn RS, Selten JP (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: Evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 60: 565–571.
31. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, Partonen T, Tuulio-Henriksson A, Hintikka J, Kieseppä T, *et al.* (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry* 64: 19–28.
32. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J (2012). Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment* 2012: 1–9.
33. Riecher-Rössler A, Butler S, Kulkarni J (2018). Sex and gender differences in schizophrenic psychoses—a critical review. *Archives of Women's Mental Health* 21: 627–648.
34. Abel KM, Drake R, Goldstein JM (2010). Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry* 22: 417–428.

35. Khavari B, Cairns MJ (2020). Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers. *Cells* 9: 1837.
36. Castle DJ, Buckley PF (2015). *Schizophrenia*, 2nd ed. Oxford.
37. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, O'Donovan M, Correll CU, Kane JM, Van Os J, *et al.* (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers* 1.
38. Zamanpoor M (2020). Schizophrenia in a genomic era: A review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatric Genetics* 30: 1–9.
39. Zhuo C, Hou W, Li G, Mao F, Li S, Lin X, Jiang D, Xu Y, Tian H, Wang W, *et al.* (2019). The genomics of schizophrenia: Shortcomings and solutions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 93: 71–76.
40. Brüne M, Abdel-Hamid M, Lehmkämer C, Sonntag C (2007). Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: What predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophrenia Research* 92: 151–159.
41. Walker E, Mittal V, Tessner K (2008). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology* 4: 189–216.
42. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveerse R, Lataster T, Viechtbauer W, Read J, Van Os J, Bentall RP (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin* 38: 661–671.
43. Brown AS (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology* 93: 23–58.
44. Bruce ML, Takeuchi DT, Leaf PJ (1991). Poverty and Psychiatric Status: Longitudinal Evidence From the New Haven Epidemiologic Catchment Area Study. *Archives of General Psychiatry* 48: 470–474.
45. Yang AC, Tsai SJ (2017). New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences* 18.
46. Howes OD, Kapur S (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III - The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin* 35: 549–562.

47. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA (2018). Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules* 23.
48. Hu W, Macdonald ML, Elswick DE, Sweet RA (2015). The glutamate hypothesis of schizophrenia: Evidence from human brain tissue studies. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1338: 38–57.
49. Özdemir O, Özdemir PG (2016). Glutamat Sistemi ve Şizofreni. *Current Approaches in Psychiatry* 8: 394–405.
50. Mäki-Marttunen V, Andreassen OA, Espeseth T (2020). The role of norepinephrine in the pathophysiology of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 118: 298–314.
51. Müller N (2021). Inflammation and Immunity in Schizophrenia. *Immuno-Psychiatry: Facts and Prospects* 227–240. doi:10.1007/978-3-030-71229-7_14.
52. Ozaki A, Yamawaki Y, Ohtsuki G (2021). Psychosis symptoms following aberrant immunity in the brain. *Neural Regeneration Research* 16: 512–513.
53. Mongan D, Föcking M, Healy C, Susai SR, Heurich M, Wynne K, Nelson B, McGorry PD, Amminger GP, Nordentoft M, *et al.* (2021). Development of Proteomic Prediction Models for Transition to Psychotic Disorder in the Clinical High-Risk State and Psychotic Experiences in Adolescence. *JAMA Psychiatry* 78: 77–90.
54. Müller N (2018). Inflammation in schizophrenia: Pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophrenia Bulletin* 44: 973–982.
55. Monji A, Kato T, Kanba S (2009). Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 63: 257–265.
56. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB (2015). Inflammation and immunity in schizophrenia: Implications for pathophysiology and treatment. *The Lancet Psychiatry* 2: 258–270.
57. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC (2002). Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: Association with psychopathology. *Schizophrenia Research* 57: 247–258.
58. Mundo E, Altamura AC, Vismara S, Zanardini R, Bignotti S, Randazzo R, Montresor C, Gennarelli M (2005). MCP-1 gene (SCYA2) and schizophrenia: A case-control

- association study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 132B: 1–4.
59. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry* 21: 1696–1709.
 60. Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, Bahn S (2016). Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 176: 3–13.
 61. Bora E (2019). Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: A meta-Analysis. *Psychological Medicine* 49: 1971–1979.
 62. Upthegrove R, Khandaker GM (2020). Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Current topics in behavioral neurosciences* 44: 49–66.
 63. Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, Ahmadi Abhari SA, Abbasi SH, Behnam B (2007). Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 90: 179–185.
 64. Müller N, Riedel M, Schwarz MJ, Engel RR (2005). Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255: 149–151.
 65. Woods BT (1998). Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *American Journal of Psychiatry* 155: 1661–1670.
 66. Veijola J, Guo JY, Moilanen JS, Jääskeläinen E, Miettunen J, Kyllönen M, Haapea M, Huhtaniska S, Alaräisänen A, Mäki P, *et al.* (2014). Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: Relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication. *PLoS ONE* 9.
 67. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry* 70: 663–671.
 68. De Witte L, Tomasik J, Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Kahn RS, Bahn S (2014). Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research* 154: 23–29.

69. Maes M, Bosmans E, Kenis G, De Jong R, Smith RS, Meltzer HY (1997). In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 26: 221–225.
70. Harrison NA, Doeller CF, Voon V, Burgess N, Critchley HD (2014). Peripheral inflammation acutely impairs human spatial memory via actions on medial temporal lobe glucose metabolism. *Biological Psychiatry* 76: 585–593.
71. ERTUĞRUL A (2005). Şizofreni Etiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 1: 6–14.
72. Kochunov P, Hong LE (2014). Neurodevelopmental and Neurodegenerative Models of Schizophrenia: White Matter at the Center Stage. *Schizophrenia Bulletin* 40: 721.
73. Pino O, Guilera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E (2014). Neurodevelopment or neurodegeneration: Review of theories of schizophrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría* 42: 185–195.
74. Rund BR (2009). Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nordic Journal of Psychiatry* 63: 196–201.
75. Devrimci Özgüven H, Sercan M (2019). *İntihar Anlama ve Müdahale Türkiye Psikiyatri Derneği*.
76. Çağbayır Y (2007). *Ötüken Türkçe Sözlük Ötüken Neşriyat*.
77. Odağ C (2008). *İntihar (Özkıym) / Tanım - Kuram - Sağaltım*, 3rd ed. Psikanaliz ve Psikoterapi Eğitim Hizmetleri Yayınları.
78. Stack S (2004). Emile durkheim and altruistic suicide. *Archives of Suicide Research* 8: 9–22.
79. Preventing suicide: a global imperative (2014). . Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/131056>. [Accessed: 28 April 2025].
80. İntihar istatistikleri (n.d.). . Available at: <https://data.tuik.gov.tr/Search/Search?text=intihar>. [Accessed: 28 April 2025].
81. Borges G, Nock MK, Abad JMH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, Andrade LH, Angermeyer MC, Beautrais A, Bromet E, *et al.* (2010). Twelve-month prevalence of and risk factors for suicide attempts in the world health organization world mental health surveys. *Journal of Clinical Psychiatry* 71: 1617–1628.

82. Chehil Sonia, Kutcher SP. (2012). *Suicide risk management : a manual for health professionals* Wiley-Blackwell.
83. Hor K, Taylor M (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 24: 81–90.
84. Hunt IM, Kapur N, Robinson J, Shaw J, Flynn S, Bailey H, Meehan J, Bickley H, Parsons R, Burns J, *et al.* (2006). Suicide within 12 months of mental health service contact in different age and diagnostic groups: National clinical survey. *British Journal of Psychiatry* 188: 135–142.
85. Holmstrand C, Bogren M, Mattisson C, Brådvik L (2015). Long-term suicide risk in no, one or more mental disorders: The Lundby Study 1947-1997. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 132: 459–469.
86. Olfson M, Wall M, Wang S, Crystal S, Gerhard T, Blanco C (2017). Suicide following deliberate self-harm. *American Journal of Psychiatry* 174: 765–774.
87. Christiansen E, Jensen BF (2007). Risk repetition of suicide attempt, suicide or all deaths after an episode of attempted suicide: A register-based survival analysis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 41: 257–265.
88. Kraepelin E (1992). Psychiatrische Randbemerkungen zur Zeitgeschichte. *History of Psychiatry* 3: 256–269.
89. Mulligan LD, Bojanić L, Hunt IM, Baird A, Turnbull P, Kapur N, Appleby L, Shaw J (2024). Substance use and self-poisoning in schizophrenia: 11-year findings from a national clinical survey of suicide in mental health patients in England. *Schizophrenia Research* 267: 254–260.
90. Chalker SA, Sicotte R, Bornheimer LA, Parrish EM, Wastler H, Ehret B, DeVyllder J, Depp CA (2024). A call to action: informing research and practice in suicide prevention among individuals with psychosis. *Frontiers in Psychiatry* 15: 1378600.
91. Sher L, Kahn RS (2019). Suicide in schizophrenia: An educational overview. *Medicina (Lithuania)* 55.
92. Pompili M, Amador XF, Girardi P, Harkavy-Friedman J, Harrow M, Kaplan K, Krausz M, Lester D, Meltzer HY, Modestin J, *et al.* (2007). Suicide risk in schizophrenia: Learning from the past to change the future. *Annals of General Psychiatry* 6.

93. Verma D, Srivastava MK, Singh SK, Bhatia T, Deshpande SN (2016). Lifetime suicide intent, executive function and insight in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Schizophrenia research* 178: 12.
94. Emsley RA, Oosthuizen PP, Joubert AF, Roberts MC, Stein DJ (1999). Depressive and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 60: 747–751.
95. Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR (1997). Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *American Journal of Psychiatry* 154: 199–204.
96. Fenton WS, Mcglashan TH (1991). Natural History of Schizophrenia Subtypes: I. Longitudinal Study of Paranoid, Hebephrenic, and Undifferentiated Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 48: 969–977.
97. Heilä H, Isometsä ET, Henriksson MM, Heikkinen ME, Marttunen MJ, Lönnqvist JK (1997). Suicide and schizophrenia: A nationwide psychological autopsy study on age- and sex-specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 154: 1235–1242.
98. Kasckow J, Felmet K, Zisook S (2011). Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* 25: 129–143.
99. Webb RT, Långström N, Runeson B, Lichtenstein P, Fazel S (2011). Violent offending and IQ level as predictors of suicide in schizophrenia: National cohort study. *Schizophrenia Research* 130: 143–147.
100. Popovic D, Benabarre A, Crespo JM, Goikolea JM, González-Pinto A, Gutiérrez-Rojas L, Montes JM, Vieta E (2014). Risk factors for suicide in schizophrenia: Systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 130: 418–426.
101. Fleischhacker WW, Kane JM, Geier J, Karayal O, Kolluri S, Eng SM, Reynolds RF, Strom BL (2014). Completed and attempted suicides among 18,154 subjects with schizophrenia included in a large simple trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 75.
102. Zuo C, Yang X, Wu X, Fan R, Liu J, Xiang H, Li Y, Zhao X, Liu X, Liu Y (2024). Medication non-adherence and self-inflicted violence behaviors among 185,800 patients with schizophrenia in the community: a 12-year cohort study. *BMC Medicine* 22: 1–12.

103. Bornheimer LA, Jaccard J (2017). Symptoms of Depression, Positive Symptoms of Psychosis, and Suicidal Ideation Among Adults Diagnosed With Schizophrenia Within the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness. *Archives of Suicide Research* 21: 633–645.
104. Hansen L (2001). A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behaviour. *Human Psychopharmacology* 16: 495–505.
105. Hansen L, Jones RM, Kingdon D (2004). No association between akathisia or Parkinsonism and suicidality in treatment-resistant schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 18: 384–387.
106. Drake RE, Cotton PG (1986). Depression, hopelessness and suicide in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 148: 554–559.
107. Siris SG, Bench C (2003). Depression and Schizophrenia. *Schizophrenia* 142–167. doi:10.1002/9780470987353.CH9.
108. Zisook S, McAdams LA, Kuck J, Harris MJ, Bailey A, Patterson TL, Judd LL, Jeste D V. (1999). Depressive symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 156: 1736–1743.
109. Bosanac P, Castle DJ (2013). Schizophrenia and depression. *The Medical Journal of Australia* 199: S36–S39.
110. Mulholland C, Cooper S (2000). The symptom of depression in schizophrenia and its management. *Advances in Psychiatric Treatment* 6: 169–177.
111. Karlidere T, Uzun Ö, Balıkcı A (2014). Tedavi altındaki ilk atak şizofreni olgularında depresif belirtiler: Bir yıllık izlemede klasik ve atipik antipsikotiklerin karşılaştırılması. *Anadolu Psikiyatri Derg* 16: 7–13.
112. Resnick SG, Rosenheck RA, Lehman AF (2004). An Exploratory Analysis of Correlates of Recovery. *Psychiatric Services* 55: 540–547.
113. Barratt ES (1993). Impulsivity: Integrating cognitive, behavioral, biological, and environmental data. *The impulsive client: Theory, research, and treatment* 39–56. doi:10.1037/10500-003.
114. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *American Journal of Psychiatry* 158: 1783–1793.
115. Evenden JL (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology* 146: 348–361.

116. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 8: 170–177.
117. Hollander E, Evers M (2001). New developments in impulsivity. *Lancet* 358: 949–950.
118. Kozak K, Lucatch AM, Lowe DJE, Balodis IM, MacKillop J, George TP (2019). The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1451: 71–91.
119. Trost S, Diekhof EK, Zvonik K, Lewandowski M, Usher J, Keil M, Zilles D, Falkai P, Dechent P, Gruber O (2014). Disturbed Anterior Prefrontal Control of the Mesolimbic Reward System and Increased Impulsivity in Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 39: 1914.
120. Johnson SL, Carver CS, Tharp JA (2017). Suicidality in Bipolar Disorder: The Role of Emotion-Triggered Impulsivity. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 47: 177–192.
121. Adresi Y, Correspondence /, Yazıcı K, Üniversitesi M, Fakültesi T, Anabilim P, Yazıcı AE (2010). Dürtüselliğin Nöroanatomik ve Nörokimyasal Temelleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2: 254–280.
122. Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK (1983). Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sciences* 33: 2609–2614.
123. Swann AC (2010). Mechanisms of impulsivity in bipolar disorder and related illness. *Epidemiologia e psichiatria sociale* 19: 120–130.
124. Siever L, Trestman RL (1993). The serotonin system and aggressive personality disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 8: 33–39.
125. Brewer JA, Potenza MN (2007). The Neurobiology and Genetics of Impulse Control Disorders: Relationships to Drug Addictions. *Biochemical pharmacology* 75: 63.
126. Enticott PG, Ogloff JRP, Bradshaw JL (2006). Associations between laboratory measures of executive inhibitory control and self-reported impulsivity. *Personality and Individual Differences* 41: 285–294.
127. Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, Grimault S, Anton JL, Mazzola-Pomietto P (2007). Blunted activation in right ventrolateral prefrontal cortex during motor response inhibition in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 97: 184–193.

128. Hoptman MJ, Ardekani BA, Butler PD, Nierenberg J, Javitt DC, Lim KO (2004). DTI and impulsivity in schizophrenia: A first voxelwise correlational analysis. *NeuroReport* 15: 2467–2470.
129. Nolan KA, D’Angelo D, Hoptman MJ (2011). Self-report and laboratory measures of impulsivity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and healthy controls. *Psychiatry Research* 187: 301–303.
130. Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M (1994). Suicidality and 5-Hydroxyindoleacetic Acid Concentration Associated with a Tryptophan Hydroxylase Polymorphism. *Archives of General Psychiatry* 51: 34–38.
131. Dougherty DD, Rauch SL, Deckersbach T, Marci C, Loh R, Shin LM, Alpert NM, Fischman AJ, Fava M (2004). Ventromedial prefrontal cortex and amygdala dysfunction during an anger induction positron emission tomography study in patients with major depressive disorder with anger attacks. *Archives of General Psychiatry* 61: 795–804.
132. Best M, Williams JM, Coccaro EF (2002). Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99: 8448–8453.
133. Simon TR, Swann AC, Powell KE, Potter LB, Kresnow M, O’Carroll PW (2002). Characteristics of Impulsive Suicide Attempts and Attempters. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 32: 49–59.
134. Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, Ellis SP, Grunebaum MF, Burke A, Mann JJ (2004). Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 161: 1433–1441.
135. Brezo J, Paris J, Tremblay R, Vitaro F, Hébert M, Turecki G (2007). Identifying correlates of suicide attempts in suicidal ideators: A population-based study. *Psychological Medicine* 37: 1551–1562.
136. Oquendo MA, Mann JJ (2000). The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatric Clinics of North America* 23: 11–25.
137. Liu RT, Trout ZM, Hernandez EM, Cheek SM, Gerlus N (2017). A behavioral and cognitive neuroscience perspective on impulsivity, suicide, and non-suicidal self-injury:

- Meta-analysis and recommendations for future research. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 83: 440.
138. Schmaal L, van Harmelen AL, Chatzi V, Lippard ETC, Toenders YJ, Averill LA, Mazure CM, Blumberg HP (2020). Imaging suicidal thoughts and behaviors: a comprehensive review of 2 decades of neuroimaging studies. *Molecular Psychiatry* 25: 408–427.
 139. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R (2001). Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* 63: 71–124.
 140. Bramham CR, Messaoudi E (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology* 76: 99–125.
 141. Balu DT, Coyle JT (2011). Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35: 848–870.
 142. Palmer EC, Gilleen J, David AS (2014). The relationship between cognitive insight and depression in psychosis and schizophrenia: A review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 166: 261–268.
 143. Mintz AR, Dobson KS, Romney DM (2003). Insight in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research* 61: 75–88.
 144. Vaz FJ, Béjar A, Casado M (2002). Insight, psychopathology, and interpersonal relationships in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 28: 311–317.
 145. Chen S, Jiang H, Liu Y, Hou Z, Yue Y, Zhang Y, Zhao F, Xu Z, Li Y, Mou X, *et al.* (2017). Combined serum levels of multiple proteins in tPA-BDNF pathway may aid the diagnosis of five mental disorders. *Scientific Reports* 7.
 146. Kudlek Mikulic S, Mihaljevic-Peles A, Sagud M, Bajcs Janovic M, Ganoci L, Grubisin J, Kuzman Rojnic M, Vuksan Cusa B, Bradaš Z, Božina N (2017). Brain-derived neurotrophic factor serum and plasma levels in the treatment of acute schizophrenia with olanzapine or risperidone: 6-week prospective study. *Nordic Journal of Psychiatry* 71: 513–520.
 147. Coull BM (2007). Inflammation and stroke: Introduction. *Stroke* 38: 631.

148. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE (2003). Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 8: 592–610.
149. Durany N, Michel T, Zöchling R, Boissl KW, Cruz-Sánchez FF, Riederer P, Thome J (2001). Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophrenia Research* 52: 79–86.
150. Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, Kitamura N, Hashimoto T, Maeda K, Koizumi S, Wakabayashi K, Takahashi H, Someya T, *et al.* (2000). Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Molecular Psychiatry* 5: 293–300.
151. Iritani S, Niizato K, Nawa H, Ikeda K, Emson PC (2003). Immunohistochemical study of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in the hippocampal formation of schizophrenic brains. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 27: 801–807.
152. Pillai A, Kale A, Joshi S, Naphade N, Raju MSVK, Nasrallah H, Mahadik SP (2010). Decreased BDNF levels in CSF of drug-naïve first-episode psychotic subjects: Correlation with plasma BDNF and psychopathology. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 13: 535–539.
153. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 37: 1553–1561.
154. Pillai A (2008). Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in the pathogenesis and novel pharmacotherapy of schizophrenia. *NeuroSignals* 16: 183–193.
155. Chen DC, Wang J, Wang B, Yang SC, Zhang CX, Zheng YL, Li YL, Wang N, Yang KB, Xiu MH, *et al.* (2009). Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve first-episode schizophrenia: Relationship to clinical phenotypes. *Psychopharmacology* 207: 375–380.
156. Buckley PF, Pillai A, Howell KR (2011). Brain-derived neurotrophic factor: Findings in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 24: 122–127.
157. Reis HJ, Nicolato R, Barbosa IG, Prado PHT do, Romano-Silva MA, Teixeira AL (2008). Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters* 439: 157–159.

158. Durany N, Thome J (2004). Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses. *European Psychiatry* 19: 326–337.
159. Zhang XY, Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Haile CN, Kosten TA, Kosten TR (2007). Serum BDNF levels and weight gain in schizophrenic patients on long-term treatment with antipsychotics. *Journal of Psychiatric Research* 41: 997–1004.
160. Rizos EN, Rontos I, Laskos E, Arsenis G, Michalopoulou PG, Vasilopoulos D, Gournellis R, Lykouras L (2008). Investigation of serum BDNF levels in drug-naive patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32: 1308–1311.
161. Pirildar Ş, Gönül AS, Taneli F, Akdeniz F (2004). Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 28: 709–713.
162. Huang TL, Lee C Te (2006). Associations between serum brain-derived neurotrophic factor levels and clinical phenotypes in schizophrenia patients. *Journal of Psychiatric Research* 40: 664–668.
163. Pae CU (2007). Comments on “Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression” by Y.K. Kim et al. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2006 Aug 9; [Epub ahead of print]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31: 578–579.
164. Lee BH, Kim H, Park SH, Kim YK (2007). Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *Journal of Affective Disorders* 101: 239–244.
165. Deveci A, Aydemir O, Taskin O, Taneli F, Esen-Danaci A (2008). Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: A comparative study with depression. *Neuropsychobiology* 56: 93–97.
166. Moore BW (1965). A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 19: 739–744.
167. Schäfer BW, Wicki R, Engelkamp D, Mattei M geneviève, Heizmann CW (1995). Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family. *Genomics* 25: 638–643.

168. Griffin WST, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White CL, Araoz C (1989). Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86: 7611–7615.
169. Raabe A, Grolms C, Keller M, Döhnert J, Sorge O, Seifert V (1998). Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochirurgica* 140: 787–792.
170. Ishikawa H, Nogami H, Shirasawa N (1983). Novel clonal strains from adult rat anterior pituitary producing S-100 protein. *Nature* 303: 711–713.
171. Dietrich MO, Tort AB, Schaf D V., Farina M, Gonçalves CA, Souza DO, Portela L V. (2003). Increase in Serum S100B Protein Level after a Swimming Race. *Canadian Journal of Applied Physiology* 28: 710–716.
172. Langeh U, Singh S (2021). Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Current Neuropharmacology* 19: 265.
173. Van Eldik LJ, Wainwright MS (2003). The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restorative neurology and neuroscience* 21: 97–108.
174. Tramontina F, Leite MC, Gonçalves D, Tramontina AC, Souza DF, Frizzo JK, Nardin P, Gottfried C, Wofchuk ST, Gonçalves CA (2006). High glutamate decreases S100B secretion by a mechanism dependent on the glutamate transporter. *Neurochemical Research* 31: 815–820.
175. Liu J, Wang H, Zhang L, Xu Y, Deng W, Zhu H, Qin C (2011). S100B transgenic mice develop features of parkinson's disease. *Archives of Medical Research* 42: 1–7.
176. Martins RO, Rotta NT, Portela L V., Souza DO (2006). S100B protein related neonatal hypoxia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 64: 24–29.
177. Whitaker-Azmitia PM, Shapiro LA, Bialowas-McGoey LA (2010). Effects of S100B on Serotonergic Plasticity and Neuroinflammation in the Hippocampus in Down Syndrome and Alzheimer's Disease: Studies in an S100B Overexpressing Mouse Model. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology* 2010: 153657.
178. Arrais AC, Melo LHMF, Norrara B, Almeida MAB, Freire KF, Melo AMMF, Oliveira LC de, Lima FOV, Engelberth RCGJ, Cavalcante J de S, *et al.* (2022). S100B protein:

- general characteristics and pathophysiological implications in the Central Nervous System. *International Journal of Neuroscience* 132: 313–321.
179. Blyth BJ, Farhavar A, Gee C, Hawthorn B, He H, Nayak A, Stöcklein V, Bazarian JJ (2009). Validation of serum markers for blood-brain barrier disruption in traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma* 26: 1497–1507.
 180. Turkheimer FE, Althubaity N, Schubert J, Nettis MA, Cousins O, Dima D, Mondelli V, Bullmore ET, Pariante C, Veronese M (2021). Increased serum peripheral C-reactive protein is associated with reduced brain barriers permeability of TSPO radioligands in healthy volunteers and depressed patients: implications for inflammation and depression. *Brain, Behavior, and Immunity* 91: 487–497.
 181. Kozłowski T, Bargiel W, Grabarczyk M, Skibinska M (2023). Peripheral S100B Protein Levels in Five Major Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Brain Sciences* 13: 1334.
 182. Rothermundt M, Missler U, Arolt V, Peters M, Leadbeater J, Wiesmann M, Rudolf S, Wandering KP, Kirchner H (2001). Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Molecular Psychiatry* 6: 445–449.
 183. Wu YF, Sytwu HK, Lung FW (2018). Human Aquaporin 4 Gene Polymorphisms and Haplotypes Are Associated With Serum S100B Level and Negative Symptoms of Schizophrenia in a Southern Chinese Han Population. *Frontiers in Psychiatry* 9.
 184. Zhang XY, Xiu MH, Song C, Chen DC, Wu GY, Haile CN, Kosten TA, Kosten TR (2010). Increased serum S100B in never-medicated and medicated schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research* 44: 1236–1240.
 185. Zhang XY, Xiu MH, Chen DC, Zhu FY, Wu GY, Haile CN, Lu L, Kosten TA, Kosten TR (2010). Increased S100B serum levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: Association with dyskinetic movements. *Journal of Psychiatric Research* 44: 429–433.
 186. First MB (2015). Structured Clinical Interview for the DSM (SCID). *The Encyclopedia of Clinical Psychology* 1–6. doi:10.1002/9781118625392.WBEC351.

187. [Adaptation and Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5-Disorders - Clinician Version (SCID-5/CV) to the Turkish Language] - PubMed (n.d.). . Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31170307/>. [Accessed: 26 May 2025].
188. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13: 261–276.
189. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR (2005). What does the PANSS mean? *Schizophrenia Research* 79: 231–238.
190. Kostakoglu A, Batur S, Tiryaki A, Gogus A (1999). Reliability and validity of the Turkish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *TURK PSIKOLOJİ DERGİSİ* 14.
191. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J (1992). Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research* 6: 201–208.
192. Aydemir O, Esen-Danaci A, Deveci A (n.d.). *Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği Türkçe Versiyonunun Özgüllüğü ve Duyarlılığı*.
193. Güleç H, Yazici M, Turhan M, Güleç H, Tamam L, Güleç MY, Turhan M, Karakufl G, Zengin M, Stanford MS (2008). *Psychometric Properties of the Turkish Version of the Barratt Impulsiveness Scale-11. Clinical Psychopharmacology* (Vol. 18).
194. Whiteside SP, Lynam DR (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences* 30: 669–689.
195. Yargıç I, Ersoy E, Oflaz SB (2011). UPPS Dürtüsel Davranış Ölçeği ile Psikiyatri Hastalarında Dürtüsellüğün Ölçümü. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 21: 139–146.
196. Cull JG; GWS (1988). *Suicide Probability Scale (SPS): Manual* Western Psychological Services.
197. Atlı Z (2007). *İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ)’nün klinik örnekleme geçerlik ve güvenilirlik çalışması*.
198. Saugstad LF (1989). Social class, marriage, and fertility in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 15: 9–43.

199. Hutchinson G, Bhugra D, Mallett R, Burnett R, Corridan B, Leff J (1999). Fertility and marital rates in first-onset schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 34: 617–621.
200. Cohen A, Patel V, Thara R, Gureje O (2008). Questioning an axiom: Better prognosis for schizophrenia in the developing world? *Schizophrenia Bulletin* 34: 229–244.
201. Üçok A, Gorwood P, Karadayi G (2012). Employment and its relationship with functionality and quality of life in patients with schizophrenia: EGOFORS Study. *European Psychiatry* 27: 422–425.
202. Keefe RSE, Fox KH, Harvey PD, Cucchiaro J, Siu C, Loebel A (2011). Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophrenia Research* 125: 161–168.
203. Green MF (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry* 153: 321–330.
204. March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, Susser E (2008). Psychosis and place. *Epidemiologic Reviews* 30: 84–100.
205. Pignon B, Eaton S, Schürhoff F, Szöke A, McGorry P, O'Donoghue B (2019). Residential social drift in the two years following a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research* 210: 323–325.
206. Sariaslan A, Fazel S, D'Onofrio BM, Långström N, Larsson H, Bergen SE, Kuja-Halkola R, Lichtenstein P (2016). Schizophrenia and subsequent neighborhood deprivation: Revisiting the social drift hypothesis using population, twin and molecular genetic data. *Translational Psychiatry* 6: e796–e796.
207. Gurpegui M, Martínez-Ortega JM, Gutiérrez-Rojas L, Rivero J, Rojas C, Jurado D (2012). Overweight and obesity in patients with bipolar disorder or schizophrenia compared with a non-psychiatric sample. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 37: 169–175.
208. Coodin S (2001). Body mass index in persons with schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 46: 549–555.
209. Clark NG (2004). Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 27: 596–601.

210. Sher L, Kahn RS (2019). Suicide in schizophrenia: An educational overview. *Medicina (Lithuania)* 55.
211. Hoptman MJ, Antonius D, Mauro CJ, Parker EM, Javitt DC (2014). Cortical thinning, functional connectivity, and mood-related impulsivity in schizophrenia: Relationship to Aggressive attitudes and behavior. *American Journal of Psychiatry* 171: 939–948.
212. Nanda P, Tandon N, Mathew IT, Padmanabhan JL, Clementz BA, Pearlson GD, Sweeney JA, Tamminga CA, Keshavan MS (2016). Impulsivity across the psychosis spectrum: Correlates of cortical volume, suicidal history, and social and global function. *Schizophrenia Research* 170: 80–86.
213. Pompili M, Amador XF, Girardi P, Harkavy-Friedman J, Harrow M, Kaplan K, Krausz M, Lester D, Meltzer HY, Modestin J, et al. (2007). Suicide risk in schizophrenia: Learning from the past to change the future. *Annals of General Psychiatry* 6.
214. Bielecki M, Tyburski E, Plichta P, Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Podwalski P, Rek-Owodziń K, Waszczuk K, Sagan L, Michalczyk A, et al. (2024). Impulsivity and inhibitory control in deficit and non-deficit schizophrenia. *BMC Psychiatry* 24.
215. Kim SW, Kim SJ, Mun JW, Bae KY, Kim JM, Kim SY, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS (2010). Psychosocial factors contributing to suicidal ideation in hospitalized schizophrenia patients in Korea. *Psychiatry Investigation* 7: 79–85.
216. Hoptman MJ (2015). Impulsivity and aggression in schizophrenia: A neural circuitry perspective with implications for treatment. *CNS Spectrums* 20: 280–286.
217. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G (2015). Motivational deficits in early schizophrenia: Prevalent, persistent, and key determinants of functional outcome. *Schizophrenia Research* 166: 9–16.
218. Nanda P, Tandon N, Mathew IT, Padmanabhan JL, Clementz BA, Pearlson GD, Sweeney JA, Tamminga CA, Keshavan MS (2016). Impulsivity across the psychosis spectrum: Correlates of cortical volume, suicidal history, and social and global function. *Schizophrenia Research* 170: 80–86.
219. Hofer A, Mizuno Y, Frajo-Apor B, Kemmler G, Suzuki T, Pardeller S, Welte AS, Sondermann C, Mimura M, Wartelsteiner F, et al. (2016). Resilience, internalized stigma, self-esteem, and hopelessness among people with schizophrenia: Cultural comparison in Austria and Japan. *Schizophrenia Research* 171: 86–91.

220. Wartelsteiner F, Mizuno Y, Frajo-Apor B, Kemmler G, Pardeller S, Sondermann C, Welte A, Fleischhacker WW, Uchida H, Hofer A (2016). Quality of life in stabilized patients with schizophrenia is mainly associated with resilience and self-esteem. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 134: 360–367.
221. Oliveri LNN, Awerbuch AWW, Jarskog LF, Penn DLL, Pinkham A, Harvey PDD (2020). Depression predicts self assessment of social function in both patients with schizophrenia and healthy people. *Psychiatry Research* 284.
222. Fritz M, Shenar R, Cardenas-Morales L, Jäger M, Streb J, Dudeck M, Franke I (2020). Aggressive and Disruptive Behavior Among Psychiatric Patients With Major Depressive Disorder, Schizophrenia, or Alcohol Dependency and the Effect of Depression and Self-Esteem on Aggression. *Frontiers in Psychiatry* 11.
223. Schümberg K, Polyakova M, Steiner J, Schroeter ML (2016). Serum s100b is related to illness duration and clinical symptoms in schizophrenia—A meta-regression analysis. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 10.
224. Takahashi T (2011). Neuroeconomics of suicide. *NeuroEndocrinology Letters*.
225. Li D, Ma L, Feng Y (2025). Serum BDNF, depressive symptoms, sleep quality, and cognitive function: a study on their impact and predictive value for suicidal ideation in bipolar depressive disorder patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. doi:10.1007/S00406-025-01997-Y,.
226. Ginelli E, Sanna L, Paribello P, Isayeva U, Corona G, Zai CC, Manca D, Iaselli MN, Collu R, Pinna F, et al. (2025). Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical and cognitive outcomes, and brain-derived neurotrophic factor levels in treatment-resistant depression. *Frontiers in Psychiatry* 16.
227. Li S, Lu C, Kang L, Li Q, Chen H, Zhang H, Tang Z, Lin Y, Bai M, Xiong P (2023). Study on correlations of BDNF, PI3K, AKT and CREB levels with depressive emotion and impulsive behaviors in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia. *BMC Psychiatry* 23.
228. Pasyk S, Sanger N, Kapczinski F, Samaan Z (2020). Evaluation of BDNF as a Biomarker for Impulsivity in a Psychiatric Population. *Diagnostics* 10: 419.
229. Shi L, Wang M, Yu R, An Y, Wang X, Zhang Y, Shi Y, Han C, Liu J (2025). Sigma-1 receptor agonist PRE-084 increases BDNF by activating the ERK/CREB pathway to

- rescue learning and memory impairment caused by type II diabetes. *Behavioural Brain Research* 484.
230. Arnsten AFT (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience* 10: 410–422.
 231. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G (2005). Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological Psychiatry* 57: 1068–1072.
 232. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ (2011). Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: A systematic review with meta-analysis. *Molecular Psychiatry* 16: 960–972.
 233. Xu H, Wang J, Zhou Y, Chen D, Xiu M, Wang L, Zhang X (2021). BDNF affects the mediating effect of negative symptoms on the relationship between age of onset and cognition in patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 125.
 234. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Sacher J, Steiner J, Blasig IE, Mueller K (2010). Mood disorders are glial disorders: Evidence from in vivo studies. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology* 2010.
 235. Steiner J, Bernstein HG, Bielau H, Farkas N, Winter J, Dobrowolny H, Brisch R, Gos T, Mawrin C, Myint AM, et al. (2008). S100B-immunopositive glia is elevated in paranoid as compared to residual schizophrenia: A morphometric study. *Journal of Psychiatric Research* 42: 868–876.
 236. Milleit B, Smesny S, Rothermundt M, Preul C, Schroeter ML, Von Eiff C, Ponath G, Milleit C, Sauer H, Gaser C (2016). Serum S100B protein is specifically related to white matter changes in Schizophrenia. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 10: 175079.
 237. Wang CH, Gu JY, Zhang XL, Dong J, Yang J, Zhang YL, Ning QF, Shan XW, Li Y (2016). Venlafaxine ameliorates the depression-like behaviors and hippocampal S100B expression in a rat depression model. *Behavioral and Brain Functions* 12: 1–10.
 238. Rothermundt M, Ponath G, Glaser T, Hetzel G, Arolt V (2004). S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 29: 1004–1011.

239. Braun K, Antemano R, Helmeke C, Büchner M, Poeggel G (2009). Juvenile separation stress induces rapid region- and layer-specific changes in S100 β - and glial fibrillary acidic protein-immunoreactivity in astrocytes of the rodent medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 160: 629–638.
240. Xu H, Wang J, Zhou Y, Chen D, Xiu M, Wang L, Zhang X (2021). BDNF affects the mediating effect of negative symptoms on the relationship between age of onset and cognition in patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 125: 105121.
241. Inam ME, Fernandes BS, Salagre E, Grande I, Vieta E, Quevedo J, Zhao Z (2023). The kynurenine pathway in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of cerebrospinal fluid studies. *Brazilian Journal of Psychiatry* 45: 343–355.

EKLER

EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmanın Adı: Şizofreni Hastalarında S100B ve BDNF Düzeylerinin Dürtüsellik ve İntihar Özellikleriyle İlişkisi

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 05)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Şizofreni; toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen, genç yaşlarda başlayarak kronik gidiş gösteren bir toplum ruh sağlığı sorunudur. Şizofreni hastaların %20-50'sinin daha önce intihar girişiminde bulundukları, diğer psikiyatri hastaları ile karşılaştırıldığında intihar etmek için daha ciddi yöntemler kullandıkları belirlenmiştir. İntihar girişiminde bulunan şizofren hastaların %10-15'inin hayatını kaybettiği saptanmıştır. Şizofreni hastalarında dürtüsellik, hastalar ve yaşadığı sosyal çevre için büyük problemlere sebep olabilmektedir ve farklı epidemiyolojik çalışmalarda genel populasyon ile kıyaslandığında şizofreni grubunda dürtüsel davranışlar açısından risk yüksek bulunmuştur. Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalar farklı biyobelirteçlerin şizofreni hastalarında dürtüsellik ve intihar eğilimini etkileyebileceğini ortaya çıkarmıştır ve bu alan ilgi çekici yeni çalışmalarla desteklenmektedir. Kümülatif kanıtlar S100B ve BDNF proteinlerinin şizofreni patogeneğinde rol aldığını göstermektedir. S100B adlı protein, kalsiyum bağlayan bir protein olup büyük çoğunluğu merkezi sinir sistemi astrosit hücreleri tarafından üretilmektedir. Bu protein düzeylerindeki artışın, apoptoz ve nöronal ölümle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında yükselmiş S100B serum/BOS değerlerine rastlanmıştır. Bu da, şizofreni hastalarında astrositlerin aşırı aktivasyonuna işaret etmektedir. Yapılan otopsi çalışmalarında intihar eden bireylerin beyin omurilik sıvısı analizlerinde S100B arttığı saptanmış olup, şizofreni hastalarında bozulan kan-beyin bariyeri aracılığıyla serum S100B seviyelerinin artabileceği ve bunun intihar eğilimi ve eşlik edebilecek

dürtüselliği yordayabileceği düşünülmüştür. BDNF beyin gelişimi ve nöroplastisite için kritik öneme sahip olmasının yanı sıra santral sinir sisteminde (SSS) en fazla bulunan büyüme faktörüdür. Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalar, beynin çeşitli bölgelerinde BDNF miktarının değiştiğini göstermiştir. Şizofreni hastalarında etkilenen serum BDNF seviyelerinin depresif belirtiler yoluyla intihar eğilimini, bozulan sinyal yolları aracılığıyla dürtüsel davranışları etkileyebileceği düşünülmüştür.

Şizofreni tanılı hastalar ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılacağı bu çalışmada şizofreni tanısı olan erişkin hastalarda dürtüsellik ve intihar eğiliminin , özbildirim ölçekleri ve nöropsikolojik testler ile değerlendirilerek S100B ve BDNF düzeylerinin şizofreni tanısı olan hastaların dürtüsellik ve intihar eğilimi ile ilişkisinin araştırılması ve tespit edilebilmesi amaçlanmıştır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Araştırmada hasta grubuna seçilecek olan katılımcılar, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne Mart 2024-Ağustos 2024 tarihlerinde ayaktan başvuran, DSM-5'e göre Şizofreni tanısı konulan dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerden oluşturulacaktır. Araştırmacı tarafından verilen aydınlatılmış onam formunu imzalayıp gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmanız gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Psikiyatri polikliniğinde en az bir klinisyen tarafından klinik görüşme ile değerlendirilerek DSM-5'e göre Şizofreni tanısı konulan hastalar araştırmacıya yönlendirilecek ve yapılan ikinci bir klinik görüşme ile DSM-5'e göre Şizofreni tanısı doğrulanacaktır. Sonrasında Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) uygulanarak psikopatoloji düzeyi değerlendirilecektir. Ardından S100B ve BDNF düzeyi için kan örnekleri KTÜ Kan Alma biriminde alınacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak herhangi bir sorumluluğunuz yoktur.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Sadece bir kereye mahsus araştırmacı tarafından sözel eğitim verilmesi, özbildirim ölçekleri doldurulması ve kan alınması istenecektir. Takibi yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmanın size ek tıbbi bir yararı olmayacaktır ancak çıkan sonuçlar dünya çapında benzer hastalığı olan kişilerin yakınları için yararlı bilgiler ortaya koyabilir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu araştırmada sizinle psikiyatrik görüşme yapılacak, size özbildirim ölçekleri uygulanacak ve kan alımı yapılacaktır. Venöz kan alma girişimi oldukça basit bir işlemdir. Enjeksiyon yerlerinde renk değişiklikleri ve küçük yara oluşumları, damar iltihabı, kol ağrısı gibi hafif yan etkiler olabilir. Uygulamanın bilinen ciddi riskleri yoktur.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCA LI OLDUĞU BİLİNE N İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur. Bu nedenle ilaç ya da besin kısıtlaması yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Klinik görüşme ya da doldurulması gerek ölçeklerden birisi eksik olan katılımcılar çalışma için değerlendirmeye alınmayacaktır. Bunun dışında çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamaz durumda başka herhangi bir çalışma dışı bırakılma durumu söz konusu değildir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Çalışma dizaynında herhangi bir spesifik ilaç tedavisi yoktur.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmada kullanılan ölçekler sıkça kullanılan ve bilinen yan etkileri olmayan uygulamalardır. Bu nedenle, bu ölçeklere bağlı bir zarar görmeniz beklenmemektedir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Çalışma takibi olmayan ve herhangi bir girişimsel tedavi veya ilaç tedavisi içermediğinden önemli bir sorun çıkması beklenmemektedir. Bununla birlikte, ilgili tetkikler esnasında oluşabilecek sorunlar için Arş. Gör. Dr. Yunus Emre Kaya'ya başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDİR ?

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDİR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

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

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADR ESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADR ESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖR EVİ		
TAR İH		

EK 2. SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Kişisel Bilgiler

Ad Soyad: _____

Cinsiyet: Kadın / Erkek

Yaş: _____

Boy / Kilo: _____ / _____

Yaşadığı yer: Merkez / Köy

Kiminle yaşıyor: Yalnız / Ailesiyle

Meslek : _____

Çalışma durumu: Çalışıyor / Çalışmıyor / Emekli

Medeni durum: Evli / Bekar / Boşanmış / Dul

Eğitim durumu: Okuryazar değil / İlkokul / Ortaokul / Lise / Üniversite / Lisansüstü veya

Doktora

Hastalık ile İlgili Bilgiler

Herhangi bir kronik fiziksel hastalığınız var mı? (Varsa belirtiniz):

Fiziksel hastalığınız için kullandığınız bir ilaç var mı? (Varsa belirtiniz):

Ek psikiyatrik tanısı var mı? (Varsa belirtiniz):

Psikiyatrik olarak kullandığı ilaçlar (ve dozları) neler?:

Son 1 yılda hastane yatışı olmuş mu? Olmuşsa kaç kez? Olmamış / Olmuş ve _____ kez

Hastalık (sch) başlama yaşı: _____

Yatış öyküsü: Var / Yok

Ailede psikiyatrik öykü: Var / Yok

Ailede psk öykü var ise yakınlık derecesi :

EKT öyküsü: Var / Yok

Sigara kullanıyor musunuz? Hayır / Evet ise paket-gün: _____

Alkol madde kullanımı: Var / Yok

İntihar Öyküsü

Daha önceden intihar girişimi öyküsü: Var / Yok

Kaç kez girişim mevcut ? _____

En sonki suisid girişimi hangi sene meydana geldi? _____

Hangi yöntem/ler ile meydana geldi?

- ☐ Yüksekten atlama
- ☐ Ateşli silah
- ☐ Ası
- ☐ Boğulma (suda)
- ☐ Kesi
- ☐ Yakma
- ☐ Zehir (kötüye kullanılan ilaç da dahil)
- ☐ Diğer (belirtiniz): _____

EK 3. CALGARY ŞİZOFRENİDE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

1) Depresyon: Son iki hafta boyunca ruh halinizi nasıl tanımlarsınız?

Yeterince neşelenebiliyor muydunuz, yoksa son zamanlarda aşırı çökkün ya da

üzüntülü müydünüz? Son iki hafta içinde, her gün ne kadar sıklıkla kendinizi [KENDİ

KELİMELERİ] hissediyorsunuz? Gün boyu?

1. Yok.

2. Hafif: Sorulduğunda biraz üzüntü ya da güvensizlik ifade eder

3. Orta: Son iki hafta boyunca zamanın neredeyse yarısında süren belirgin çökkün duygudurum, her gün var

4. Şiddetli: Her gün zamanın yarısından fazlasında süren, olağan motor ve toplumsal işlevselliği etkileyen belirgin çökkün duygudurum

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

1. Yok

2. Hafif: Son iki hafta boyunca bazı zamanlar umutsuzluğa kapılmış ama hala gelecek için belli düzeyde umut taşıyor

3. Orta: Son iki hafta boyunca ısrarlı, orta düzeyde umutsuzluk duygusu.

İşlerin daha iyiye gidebileceği konusunda ikna edilebiliyor

4. Şiddetli: İsrarlı ve sıkıntı veren umutsuzluk duygusu

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

1. Yok

2. Hafif: Kısmen aşağılık duygusu var, değersizlik duygusu düzeyine ulaşmıyor

131

3. Orta: Kişi kendini değersiz hissediyor, ama zamanın yarısından azında

4. Şiddetli: Kişi zamanın yarısından fazlasında kendini değersiz hissediyor.

Öyle olmadığı konusunda ikna edilebiliyor.

4. Suçlulukla İlgili Alınma Düşünceleri: Bir konuda itham edildiğiniz ya da hatta haksız yere suçlandığınız duygusuna kapıldınız mı? Hangi konuda?

(Doğrulanabilir itham ya da suçlamaları dâhil etmeyin. Suçluluk sanrılarını dışlayın.)

1. Yok

2. Hafif: Kişi zamanın yarısından azında kendini itham altında hisseder ama suçlu hissetmez
3. Orta: İtham altında olduğuna dair ısrarlı duygular ve /veya ara sıra olduğuna dair duygular
4. Şiddetli: Suçlu olduğuna dair ısrarlı duygular. İkna edilmeye çalışılınca, öyle olmadığını kabul eder
5. Patolojik Suçluluk: Geçmişte yapmış olabileceğiniz önemsiz şeylerden dolayı kendinizi kabahatli bulma eğiliminde misiniz? Bu konuyla bu derecede uğraşmayı hakettiğinizi düşünüyor musunuz?

1. Yok
2. Hafif: Kişi bazen küçük kabahatler konusunda olması gerekenden fazla suçluluk duyar, ama bu, zamanın yarısından azının alır
3. Orta: Kişi çoğu zaman (zamanın yarısından fazlasında) önemini abarttığı geçmiş eylemleri konusunda suçluluk duyar
4. Şiddetli: Kişi çoğu zaman kötü giden her şey için, hatta kendi hatası olmasa bile kendini kabahatli hisseder
6. Sabah Depresyonu: Son iki hafta boyunca, kendinizi çökkün hissederken, bu çökkünlüğün günün belli bir zamanında daha kötüleşeceğini fark ettiniz mi?

1. Yok: Depresyon yok
2. Hafif: Depresyon var ama gün içi değişkenlik yok
3. Orta: Depresyonun sabahları kötüleştiği kendiliğinden belirtilir

132

4. Şiddetli: Sabahları belirgin biçimde daha kötü olan ve işlevselliğin bozulduğu depresyon akşam düzelir
7. Erken Uyanma: Sabahları normalden daha mı erken uyanıyorsunuz? Bu, haftada kaç kez oluyor?

1. Yok: Erken uyanma yok
2. Hafif: Ara sıra (en çok haftada iki kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor
3. Orta: Çoğunlukta (en çok haftada kez) olağan ya da gerekli uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

4. Şiddetli: Her gün uyanma zamanından en az 1 saat önce uyanıyor

8. Özkıyım: Hayatın yaşamaya değer olmadığını hissediyor musunuz?

Yaşamınıza son vermek hiç içinizden geçti mi? Kendinize ne yapabileceğinizi düşündünüz? Gerçekten denediniz mi?

1. Yok

2. Hafif: Sıklıkla keşke ölmüş olsaydım biçiminde düşünceler ya da ara sıra özkıyım düşünceleri

3. Orta: Üzerinde uğraşılmış özkıyım tasarısı ama girişimde bulunmamıştır

4. Şiddetli: Açıkça ölümle sonuçlanmak üzere hazırlanmış özkıyım girişimi (örn. Şans eseri fark edilme ya da etkisiz yöntem)

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

1. Yok

2. Hafif: Görüşmenin belirgin olarak yansız konuşmalarını içeren bölümlerinde bile kişi üzgün ya da kederli görünmektedir.

3. Orta: Kişi görüşme boyunca sıkın, tekdüze bir ses tonuyla ve kederli görünmektedir ve bazen ağlar ya da ağlamaklı olur

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

EK 4. POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ(PANNS)

Ad, Soyad:

Tarih:

Uygulayan doktor:

PANSS

Pozitif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Düzeyde Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
P1 Sannılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P2 Düşünce dağınıklığı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P3 Varsanılar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P4 Taşkınlık	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P5 Büyüklük duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P6 Şüphelilik kötülük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P7 Düşmanca tutum	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Skor:

Negatif Belirtiler	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Düzeyde Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
N1 Duygulanımda küntleşme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N2 Duygusal iç çekilme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N3 İlişki kurmada güçlük	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N4 Pasif biçimde kendini toplumdan çekme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N5 Soyut düşünme güçlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N6 Konuşmanın kendiliğinden ve alıcılığının kaybı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
N7 Steriotipik düşünme	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Skor:

Genel Psikopatoloji	Yok (1)	Çok Hafif (2)	Hafif (3)	Orta Düzeyde (4)	Orta Düzeyde Ağır (5)	Ağır (6)	Çok Ağır (7)
G1 Bedensel kaygı	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G2 Anksiyete	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G3 Suçluluk duyguları	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G4 Gerginlik	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G5 Manyerizm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G6 Depresyon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G7 Motor yavaşlama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G8 İşbirliği kuramama	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G9 Olağandışı düşünce	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G10 Yönetim bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G11 Dikkat azalması	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G12 Yangılamama ve içgörü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G13 İrade bozukluğu	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G14 Dürtü kontrolsüzlüğü	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G15 Zihinsel aşırı uğraş	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
G16 Aktif biçimde sosyal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Toplam skor:

Skor:

EK 5. UPPS DÜRTÜSEL DAVRANIŞ ÖLÇEĞİ (UPPS)

İnsanlar farklı durumlarda gösterdikleri düşünce ve davranışları ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir. Lütfen her cümleyi okuyunuz ve o cümlede ifade edilen **“Bana çok uyuyor”** seçeneği için 1’i , **“Bana uyuyor”** seçeneği için 2’yi, **“Bana uymuyor”** seçeneği için 3’ü ve **“Bana hiç uymuyor”** seçeneği için 4’ü daire içine alarak işaretleyiniz.

	Bana çok uyuyor	Bana uyuyor	Bana uymuyor	Bana hiç uymuyor
1. İhtiyatlı ve tedbirli biriyimdir.	1	2	3	4
2. Düşüncelerim ölçülü ve bir amaca yöneliktir.	1	2	3	4
3. Düşünmeden konuşan biri değilim.	1	2	3	4
4. Harekete geçmeden önce biraz durup yapacağım şey üzerine düşünürüm.	1	2	3	4
5. Nasıl yürüteceğimi tam olarak bilmediğim bir projeye başlamak istemem.	1	2	3	4
6. Karşılaştığım sorunları mantıklı bir biçimde değerlendirerek “makul” bir yaklaşımda bulunma eğilimindeyim.	1	2	3	4
7. Kararlarımı genellikle dikkatlice enine boyuna düşünerek veririm.	1	2	3	4
8. İhtiyatlı biriyimdir.	1	2	3	4

9. Yeni bir durumun içine girmeden önce, o durumun bana neler kazandırabileceğini bilmek isterim.	1	2	3	4
10. Herhangi bir şey yapmadan önce genellikle iyice düşünürüm.	1	2	3	4
11. Bir konuyla ilgili karar vermeden önce tüm avantaj ve dezavantajları hesaba katarım.	1	2	3	4
12. Dürtülerimi kontrol etmede sorun yaşarım.	1	2	3	4
13. Şiddetli isteklerime direnç göstermede sorun yaşarım (örneğin, yemek, sigara içmek vb.).	1	2	3	4
14. Kendimi çoğu kez, sonradan pişman olup da kurtulmak istediğim işlerin içine sokarım.	1	2	3	4
15. Kendimi kötü hissettiğimde, çoğu kez o anda iyi hissettiren fakat sonradan yaptığıma pişman olduğum şeyler yaparım.	1	2	3	4
16. Kendimi kötü hissettiğim bazı zamanlarda, kendimi kötü hissettirse bile	1	2	3	4

yapmakta olduğum şeyi durduramam.				
17. Üzgün olduğum zamanlarda çoğu kez düşünmeden hareket ederim.	1	2	3	4
18. Reddedildiğimi hissettiğim zamanlarda, çoğu kez sonradan pişman olduğum şeyler söylerim.	1	2	3	4
19. Duygularıma göre hareket etmemin önüne geçemiyorum.	1	2	3	4
20. Sorunlarla karşılaştığımda onları çoğu kez içinden çıkılmaz bir hale getiririm çünkü üzgün olduğum zamanlarda düşünmeden hareket ederim.	1	2	3	4
21. Bir tartışmanın en ateşli anında, çoğu kez sonradan pişman olduğum sözler söylerim.	1	2	3	4
22. Duygularımı her zaman kontrol altında tutmayı başarabilirim.	1	2	3	4
23. Bazen aklıma eseni yapar ve sonra pişman olurum.	1	2	3	4
24. Genellikle yeni ve heyecan verici deneyimler ve duygular ararım.	1	2	3	4

25. Bu hayatta her şeyi bir kere deneyeceğim.	1	2	3	4
26. Bir sonraki hamlenin çabuk yapıldığı spor ve oyunlardan hoşlanırım.	1	2	3	4
27. Su kayağı yapmaktan keyif alabilirim.	1	2	3	4
28. Risk almaktan hoşlanırım.	1	2	3	4
29. Paraşütle atlamak hoşuma gidebilir.	1	2	3	4
30. Biraz korkutucu ya da gelenek dışı dahi olsalar, yeni deneyimler ve duygular yaşamaya açığımdır.	1	2	3	4
31. Uçak kullanmayı öğrenmek hoşuma gidebilir.	1	2	3	4
32. Ara sıra biraz korkutucu işler yapmaktan keyif alırım.	1	2	3	4
33. Yüksek bir dağın tepesinden aşağıya hızla kayarken hissedilen duygular bana keyif verebilir.	1	2	3	4
34. Hava tüpü olmadan dalış yapmak hoşuma gidebilir.	1	2	3	4
35. Arabayı hızlı sürmek hoşuma gidebilir.	1	2	3	4

36. Genellikle olayları sonuna kadar takip etmeyi severim.	1	2	3	4
37. Kolayca pes etme eğiliminde olan biriyim.	1	2	3	4
38. Bitmemiş, yarım kalan işler canımı sıkar.	1	2	3	4
39. Bir şey yapmaya başladığımda, durmaktan nefret ederim.	1	2	3	4
40. Kolaylıkla konsantre olabilirim.	1	2	3	4
41. Başladığım işi bitiririm.	1	2	3	4
42. İşleri zamanında bitirebilmek için belirli bir düzen içinde çalışma konusunda oldukça iyiyimdir.	1	2	3	4
43. Ben her zaman yapacak bir işi olan üretken biriyim.	1	2	3	4
44. Başladığım hemen hemen her işin sonunu getiririm.	1	2	3	4
45. Yapılması gereken küçük işleri bazen hiç umursamam.	1	2	3	4

EK 6. İNTİHAR OLASILIĞI ÖLÇEĞİ

		HİÇBİR ZAMAN	BAZE N	ÇOĞ U ZAMAN	HE R ZAMAN
1	Öfkelendiğim zaman elime geçen her şeyi fırlatırım.	D	D	D	D
2	Birçok insanın benimle içtenlikle ilgilendiklerini hissedirim.	D	D	D	D
3	Ani ve kontrolsüz(dürtüsel) davrandığımı hissedirim.	D	D	D	D
4	Başkalarıyla paylaşamayacağım kadar kötü şeyler düşünürüm.	D	D	D	D
5	Çok fazla sorumluluk yüklendiğimi düşünürüm.	D	D	D	D
6	Yapabileceğim daha birçok yararlı şey olduğunu hissedirim.	D	D	D	D
7	Başkalarını cezalandırmak için	D	D	D	D

	intihar etmek iyi bir yol değildir.				
8	Başkalarına karşı düşmanca duygular beslediğimi hissedirim.	D	D	D	D
9	İnsanlardan koptuğumu hissedirim.	D	D	D	D
10	İnsanların bana ben olduğum için değer verdiklerini hissedirim	D	D	D	D
11	Eğer ölürsem birçok insanın üzüleceğini hissedirim.	D	D	D	D
12	Öylesine yalnızlık hissedirim ki buna dayanamam.	D	D	D	D
13	Başkalarının bana düşmanca duygular beslediğini hissedirim.	D	D	D	D
14	Eğer hayata yeniden başlayabilsem, yaşamımda birçok değişiklik yapacağımı hissedirim.	D	D	D	D
15	Pek çok şeyi iyi yapamıyorum.	D	D	D	D
16	Beğendiğim bir işi bulmak ve	D	D	D	D

		sürdürmekte güçlüğüm vardır.				
7	1	Öldüğüm zaman hiç kimsenin beni özlemeyeceğini düşünürüm.	D	D	D	D
8	1	Benim için işler yolunda gidiyor gibi görünür.	D	D	D	D
9	1	İnsanların benden çok fazla şeyler beklediklerini hissederim.	D	D	D	D
0	2	Düşündüğüm ve yaptığım şeyler için kendimi cezalandırmam gerektiğini düşünmüyorum.	D	D	D	D
1	2	Dünyanın yaşama değer bir yer olduğunu hissederim.	D	D	D	D
2	2	Gelecekle ilgili çok titiz bir şekilde plan yaparım.	D	D	D	D
3	2	Kendisine güvenebileceğim kadar çok arkadaşım olmadığını düşünürüm.	D	D	D	D

4	2	Ölümün insanları mutlu edeceğini sanmıyorum.	D	D	D	D
5	2	Yaşam kötü de olsa ölümlü düşündürecek kadar kötü değildir.	D	D	D	D
6	2	Anneme duygusal açıdan daha yakın olduğumu hissedirim/hissederdim.	D	D	D	D
7	2	Arkadaşlarıma duygusal açıdan daha yakın olduğumu hissedirim/hissederdim.	D	D	D	D
8	2	İşlerin düzeleceğine ilişkin umutsuzluk hissedirim.	D	D	D	D
9	2	İnsanların beni ve yaptıklarımı onaylamadıklarını hissedirim.	D	D	D	D
0	3	Kendimi nasıl öldüreceğimi düşünmedim.	D	D	D	D
1	3	Parayla ilgili endişelerim var.	D	D	D	D

2	3	İntihar etmeyi hiç düşünmedim.	D	D	D	D
3	3	Kendimi yorgun ve birçok şeye ilgisiz hissederim.	D	D	D	D
4	3	Çok öfkelenince bazı şeyleri kırıp dökerim.	D	D	D	D
5	3	Babama duygusal açıdan yakın olduğumu hissederim/hissederdim .	D	D	D	D
6	3	Nerede olursam olayım, mutlu olabileceğimi hissederim	D	D	D	D

EK 7. BARRATT DÜRTÜSELLİK ÖLÇEĞİ

Açıklamalar: insanlar farklı durumlarda gösterdiği düşünce ve davranışları ile birbirinden ayrılırlar. Bu test bazı durumlarda nasıl düşündüğünüzü ve davrandığınızı ölçen bir testtir. Lütfen her cümleyi okuyunuz ve bu sayfanın sağındaki, size en uygun kutu içine X koyunuz. Cevaplamak için çok zaman ayırmayınız. Hızlı ve dürüstçe cevap veriniz.

		Nadiren/ hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1	İşlerimi dikkatle planlarım.				
2	Düşünmeden iş yaparım.				
3	Hızla karar veririm.				
4	Hiç bir şeyi dert etmem.				
5	Dikkat etmem.				
6	Uçuşan düşüncelerim var.				
7	Seyahatlerimi çok önceden planlarım.				
8	Kendimi kontrol edebilirim.				
9	Kolayca konsantre olurum.				
10	Düzenli para biriktirim.				
11	Derslerde veya oyunlarda yerimde duramam.				
12	Dikkatli düşünen birisiyim.				
13	İş güvenliğine dikkat ederim.				
14	Düşünmeden bir şeyler söylerim.				
15	Karmaşık problemler üzerine düşünmeyi severim.				
16	Sık sık iş değiştiririm.				
17	Düşünmeden hareket ederim.				
18	Zor problemler çözmem gerektiğinde kolayca sıkılırım.				
19	Aklıma estiği gibi hareket ederim.				
20	Düşünerek hareket ederim.				
21	Sıklıklar evimi değiştiririm.				
22	Düşünmeden alışveriş yaparım.				
23	Aynı anda sadece bir şey düşünebilirim.				
24	Hobilerimi değiştiririm.				
25	Kazandığımdan daha fazla harcarım.				
26	Düşünürken sıklıkla zihnimde konuyla ilgisiz düşünceler oluşur.				
27	Şu an ile gelecekte daha fazla ilgilenirim.				
28	Derslerde veya sinemada rahat oturamam.				
29	Yap-boz/puzzle çözmeyi severim.				
30	Geleceğini düşünen birisiyim.				