



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA HEME OKSİJENAZ-
1(HO-1),KELCH BENZERİ ECH İLE İLİŞKİLİ PROTEİN
1 (KEAP1), NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD-2 İLE
İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 (NRF2) VE İNTERLÖKİN-38(IL-38)
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hasan ÜLKER

Tıpta Uzmanlık Tezi

DİYARBAKIR 2022

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA HEME OKSİJENAZ-
1(HO-1),KELCH BENZERİ ECH İLE İLİŞKİLİ PROTEİN
1 (KEAP1), NÜKLEER FAKTÖR ERİTROİD-2 İLE
İLİŞKİLİ FAKTÖR 2 (NRF2) VE İNTERLÖKİN-38(IL-38)
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Hasan ÜLKER

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet Güneş

DİYARBAKIR 2022

ÖNSÖZ

Bu çalışmada desteğini esirgemeyen ve değerli bilgileriyle her zaman yardımcı olan tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Mehmet GÜNEŞ'e, asistanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen tecrübe ve bilgileriyle bana yol gösteren, eğitimimde rolü olan değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca birçok anıyı paylaştığımız, birçok zorluğu beraber atlattığımız eşkıdemim Dr.Handan'a ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Kliniğimdeki hemşire ve personel arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Desteklerini hiçbir zaman hiçbir şekilde benden esirgemeyen, hayatımın her anında yanımda olduğunu hissettiren değerli aileme ve sevgili eşim Dilbin'e teşekkür ederim.

Dr. Hasan ÜLKER

Diyarbakır 2022

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızdaki amacımız poliklinikten başvuran veya yatarak takip edilen şizofreni tanısı olan hastalarda, hastalık patolojisiyle ilgili olabileceğini düşündüğümüz serum HO-1, KEAP1, NRF2 ve IL-38 düzeylerini değerlendirip sağlıklı kontrol grubuna göre fark olup olmadığını ve bu biyokimyasal parametrelerin hastalık şiddetiyle ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın örneklemini 2021 Haziran ile 2022 Haziran ayları arasında Dicle Üniversitesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran veya klinikte yatırılarak takip edilen şizofreni hastaları ile yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi ve sigara içme durumu açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerden oluşturulup tüm katılımcılar psikiyatrist tarafından değerlendirildi. Çalışmamıza 18-65 yaş arası kişiler dahil edilip iki grup oluşturuldu. **Grup 1:** Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı Beşinci Baskı (DSM-5)'ya göre şizofreni tanısı konmuş 93 hasta. **Grup 2:** Herhangi bir psikiyatrik tanı almamış 87 sağlıklı gönüllü kişiden oluşturuldu. Katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra hasta ve kontrol grubuna sosyodemografik veri formu dolduruldu. Sadece hasta grubundaki kişilere Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Klinik Global İzlenim Ölçeği, Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği ve Hamilton Anksiyete Ölçeği uygulandı. Katılımcılardan en az 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örneği toplandı. HO-1, KEAP1, NRF2 ve IL-38 seviyeleri laboratuvarında ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Verilerin analizinde SPSS 24.0 istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 serum düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ayrıca Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur. PANSS toplam, PANSS negatif bulgular alt ölçeği, PANSS genel psikopatoloji alt ölçeği, Klinik global izlem ölçeği puanları ile serum Nrf2 ve Keap1 düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.

Sonuçlar: Çalışma sonuçlarımıza göre şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 serum düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük bulunmuş olması ve Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuş olması değerlidir. Şizofreni hastalarında antioksidan mekanizmada rol alan

Nrf2, Keap1, Ho1'in düşük seyri meydana gelen oksidatif stresi dengelemekte yetersiz kalmış olabileceğini düşündürdü. Bu biyokimyasal parametrelerin şizofreni etyopatogenezindeki rolünü tamamen aydınlatmak için beyin yollarındaki etkilerini de değerlendirebilecek geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: şizofreni, oksidatif stres, inflamasyon, HO-1, KEAP1, NRF2, IL-

38



ABSTRACT

Objective: Our aim in this study is to evaluate serum HO-1, KEAP1, NRF2 and IL-38 levels, which we think may be associated with the pathology of the disease, in schizophrenia patients admitted to the outpatient clinic or hospitalized, and to investigate whether there is a difference compared to the healthy control group and to investigate the relationship between these biochemical parameters and the severity of the disease.

Materials and Methods: The sample of the study consisted of schizophrenic patients who applied to the Dicle University Psychiatry Outpatient Clinic or were followed up in the clinic between June 2021 and June 2022, and healthy volunteers matched in terms of age, gender, education level and smoking status, and all participants were evaluated by a psychiatrist. People between the ages of 18-65 were included in our study and two groups were formed. Group 1: 93 patients diagnosed with schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Group 2: It consisted of 87 healthy volunteers who did not have any psychiatric diagnosis. After the participants signed the informed consent form, the sociodemographic data form was filled in for the patient and control groups. Positive and Negative Syndrome Scale, Clinical Global Imaging Scale, Sheehan Disability Scale, Calgary Depression in Schizophrenia Scale and Hamilton Anxiety Scale were applied only to the patients in the patient group. Venous blood samples were collected from the participants after at least 12 hours of fasting. HO-1, KEAP1, NRF2 and IL-38 levels were studied in the laboratory by ELISA method. SPSS 24.0 statistical package program was used in the analysis of the data.

Findings: In our study, Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 serum levels were found to be significantly lower in patients with schizophrenia compared to the healthy control group. In addition, a significant positive correlation was found between Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38. A significant negative correlation was found between PANSS total, PANSS negative findings subscale, PANSS general psychopathology subscale, Clinical global follow-up scale and serum Nrf2 and Keap1 levels.

Conclusions: According to our study results, it is valuable that Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 serum levels were found to be significantly lower in patients with schizophrenia

compared to the healthy control group, and that there was a positive significant correlation between Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38. The low course of Nrf2, Keap1, Ho1, which plays a role in the antioxidant mechanism in schizophrenia patients, suggested that it may have been insufficient in balancing the oxidative stress. In order to fully elucidate the role of these biochemical parameters in the etiopathogenesis of schizophrenia, large-scale studies that can also evaluate their effects on brain pathways are needed.

Key words: schizophrenia, oxidative stress, inflammation, HO-1, KEAP1, NRF2, IL-38



İÇİNDEKİLER

İçindekiler

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TABLO LİSTESİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 TARİHÇE	4
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	5
2.3 ETYOLOJİ	6
2.3.1 Genetik	6
2.3.2 Şizofrenide Nörotransmitterler ve Biyokimyasal faktörler	7
2.3.3 Nörogelişim Kuramı	8
2.3.4 Nörodejenerasyon kuramı	9
2.3.5 İnflamatuar Hipotez	9
2.4 DSM-5 ŞİZOFRENİ TANI KRİTERLERİ	19
2.5 KLİNİK SEYİR VE SONLANIM	20
2.6 ŞİZOFRENİ TEDAVİSİ	21
2.6.1 İlaç Tedavisi	21
2.6.2 Şizofrenide Elektrokonvulsif Terapi (EKT)	23
2.6.3 Psikososyal Yaklaşımlar	23
3 GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ	24
3.2 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ	25
3.3 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME (HARİÇ BIRAKMA) ÖLÇÜTLERİ	25
3.4 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	25
3.4.1 Sosyodemografik Veri Formu :	25
3.4.2 Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	26
3.4.3 Klinik Global İzleme Ölçeği	26
3.4.4 Sheehan Yetiyitimi Ölçeği	26
3.4.5 Calgary Depresyon Ölçeği	26

3.4.6	Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği	27
3.5	KAN ÜRÜNLERİ VE DEĞİŞKENLERİN ÖLÇÜMÜ VE HESAPLANMASI	27
3.6	VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ	27
4	BULGULAR	28
4.1	ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUBUNUN DEMOGRAFİK VE PSİKİYATRİK ÖZGEÇMİŞ BULGULARI	30
4.2	ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUBUNUN ÖLÇEK SKORU ORTALAMARI.....	33
4.3	HASTA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUPLARININ Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	34
5	TARTIŞMA	39
6	SONUÇ	47
7	KAYNAKLAR	48
8	EKLER	65

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	29
Tablo 2:Hasta grubunun psikiyatrik özgeçmiş bilgileri	31
Tablo 3:Hasta grubunun ailesinin psikiyatrik özgeçmiş bilgileri.....	31
Tablo 4: Hasta grubu tedavi özellikleri	33
Tablo 5:Hasta grubu ölçek skorları	34
Tablo 6:Hasta ve kontrol gruplarının Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 sonuçlarının karşılaştırılması	35
Tablo 7:Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi sonuçları.....	35
Tablo 8: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile ölçek skorlarının korelasyon analizi	36
Tablo 9: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile sosyodemografik verilerin korelasyon analizi	37
Tablo 10: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile ilaç yan etkilerinin korelasyon analizi	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Nrf2 Aktivatörlerinin Mekanizması.....	15
Şekil 2: Nrf2 ve Keap1 Proteinlerinin Korunmuş Etki Alanları.	17
Şekil 3: Nrf2/HO-1 yoluna genel bakış.....	18
Şekil 4: Nrf2'nin olası nöroprotektif etki mekanizması	40
Şekil 5: IL-38 etki mekanizması.	44



SİMGELER ve KISALTMALAR

5HT	: 5-Hidroksitriptamin
ARE	: Antioksidan Yanıt Elementleri
Bach1	: Basic leucine zipper transcription factor 1
BDNF	: Brain-Derived Neurotrophic Factor
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
β -TrCP	: β -transducin repeat containing protein
CDÖ	: Calgary Depresyon Ölçeği
CO	: Karbon Monoksit
CGI	: Klinik Global İzlenim Ölçeği
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
EKT	: Elektro Konvülsif Tedavi
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Ölçeği
HO-1	: Hem Oksijenaz-1
IL	: İnterlökin
IL-1F	: İnterlökin-1 ailesi
IFN- γ	: İnterferon Gama
Keap1	: Kelch-benzeri ECH-ilişkili protein 1
Maf	: Musküloaponeurotic Fibrosarkom Proteini
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kappa B

NK	: Natural Killer
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik Oksit
Nrf2	: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2
NQO1	: Kinon Oksidoredüktaz I
Ort	: Ortalama
OSB	: Otizm Spektrum Bozukluğu
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PBMC	: Periferik Kan Mononükleer Hücreleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SS	: Standart Sapma
TGF- β	: Transforming Growth Faktör-Beta
Th	: T Helper
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, hezeyan ve halüsinasyon gibi pozitif belirtiler; sosyal olarak içe çekilme, duygulanımda sığılaşma, düşünce içeriğinin fakirleşmesi ve konuşma miktarında azalma olması gibi negatif belirtiler; bellekte, dikkatte ve yürütücü işlevlerdeki bozulmalar gibi bilişsel belirtiler ile seyreden; algılama, duygu, düşünce ve davranışları etkileyen; klinik olarak farklı şekillerde ortaya çıkabilen toplumun %1'inde görülen psikiyatrik bir hastalıktır [1]. Yeti kaybına neden olan, kişiler arası ve mesleki işlevselliği bozan, genelde 25 yaş öncesi başlayan ve süregelen giden çok yönlü bir hastalıktır [2].

Biyolojik sistemlerdeki serbest radikaller ile antioksidanlar arasında olan dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır [3]. Oksidatif stres; kanser, nörolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynar [4-7]. Reaktif oksijen türleri başta mitokondriyum olmak üzere hücre organellerinde olan normal metabolizma sonucu olarak ya da yaşlanma, iskemi-reperfüzyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon, radyasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi nedenlere bağlı olarak üretilirler [8-10]. Genel olarak serbest radikallerin ve daha spesifik olarak ise ROS'un hücresel yapılarda oluşturacağı hasarı önlemek için antioksidan sistemler veya antioksidanlar olarak isimlendirilen savunma düzenekleri biyolojik sistemlerde mevcuttur. Ekzojen (vitaminler vb.) ve endojen (antioksidan enzimler vb.) olmak üzere iki başlıkta sınıflandırılır [11].

Oksidatif stresin çoklu beyin bozukluklarının patofizyolojisine katkıda bulunduğu bilinmektedir ve şizofrenide anormal reaktif oksijen türleri ve inflamasyonun rolünü öne sürmek için artan sayıda kanıt birikmektedir [12]. Mevcut araştırmalar ayrıca şizofrenide ve diğer nöropsikiyatrik spektrum bozukluklarında oksidatif stres ve inflamasyonun potansiyel belirteçlerini belirlemeye odaklanmaktadır [13]. Transkripsiyon faktörü Nrf2 (NF-E2 ile ilişkili faktör 2), güçlü bir transkripsiyonel aktivatör olup oksidatif ve elektrofilik streslere yanıt olarak birçok sitoprotektif genin indüklenmesinde merkezi bir rol oynar [14, 15].

Nrf2, insan vücudunun zararlı oksidatif strese karşı endojen antioksidan tepkilerini düzenlemede ana düzenleyici olarak işlev gören bir transkripsiyon faktörüdür. Nrf2'nin oksidatif strese karşı bu etkisi, Nrf2'nin kanser, otoimmün hastalık, birtakım nörodejeneratif bozukluklar ve diğer inflamatuvar bozukluklar için önemli bir hedef olarak ortaya çıkmasına neden olmuştur [16-19].

NRF2 normal şartlarda kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (KEAP1) ile inaktif bir kompleks şeklinde bulunur ve KEAP1, sitoplazmik redoks sinyal proteinini NRF2'nin negatif düzenleyicisidir [20].

Oksidatif stres durumunda, serbest Nrf2 çekirdeğe yer değiştirir, burada küçük Maf ailesinin üyeleriyle dimerleşir ve Hem Oksijenaz-1 gibi Antioksidan Yanıt Elementleri genlerine bağlanır. Bu yolla sentezi artan HO-1, hem CO, bilirubin ve serbest demire katalize eder. CO, NF- κ B yolunun bir inhibitörü olarak görev yaparken, bilirubin de antioksidan görevi görür. Bununla beraber HO-1, proinflamatuvar sitokinleri doğrudan inhibe ettiği gibi, antiinflamatuvar sitokinleri de aktive ederek, inflamatuvar sürecin dengelenmesine yol açar [21].

Nrf2 aktivasyonunun, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve IL-1 β dahil olmak üzere) LPS ile indüklenen transkripsiyonel upregülasyonunu önlediği bildirilmiştir [22]. Nrf2'nin periferik inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda Nrf2 eksikliği olan fareler kullanılarak, Nrf2'nin kemokin, sitokin, bağışıklık hücrelerinin yanıtını düzenleyebildiği gösterilmiştir. Lipopolisakkarit veya bakteriyel endotoksin uygulanan Nrf2 eksikliği olan farelerde, proinflamatuvar sitokinlerin up-regülasyonu gösterildi [23].

İmmün sistem yanıtının organizmada görülen geniş yansımaları ve genetik yatkınlık dışında şizofreni etyolojisinde rol oynayan diğer patolojik etkenlerle ilişkisine bakıldığında şizofrenide inflamatuvar mekanizmaların rolünün aydınlatılması önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır [24]. Sitokinler, bağışıklık sistemi için gerekli olup enfeksiyöz ve inflamatuvar koşulların güvenilir bir belirtecini temsil eden, enfeksiyona karşı konak yanıtının sistemik aracılardır [25, 26]. Sitokinler periferik hücrelerden salgılandığı gibi glial hücreler ve nöronlar tarafından da sentezlenip sinir iletimi ve sinaptik plastisite gibi farklı nöral etkileşimlerde rol oynar [27].

İnterlökin 38, İnterlökin-1 ailesinin 10. üyesidir . Reseptörü, IL-1 reseptörü ile ilişkili protein 2 (IL-1Rrp2) olarak adlandırılır. Daha çok antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir. IL-36 reseptörü üzerinden IL-36 inhibisyonu sağlar. IL-1 antagonistik etkinliğini ise IL-1 reseptörü üzeri olur. IL-38, T hücre sitokinleri IL-17 ve IL-22'nin üretimini inhibe eder. *IL-38 ayrıca IL-36 y tarafından indüklenen IL-8 üretimini de inhibe eder.* Psöriatik artrit ve romatoid artrit benzeri inflamatuvar artritlerde seviyeleri daha önce incelenmiş olup anlamlı oranda yükseldiği gözlenmiştir [28-30].

Otizm spektrum bozukluğunda IL-38 ile ilgili yapılan bir çalışmada Otizm Spektrum Bozukluğunda olan çocukların serumunda IL-38 seviyelerinin arttığı, amigdalada ise IL-38 ve IL-36R'nin gen ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir[31]. Şizofreniyle ilgili olarak da nöroinflamatuvar süreçlerin rollerine ilişkin birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak incelediğimiz kadarıyla IL-38 ile ilgili daha önce şizofreni hastalarıyla yapılmış bir çalışma literatürde yer almamaktadır.

Çalışmamızda şizofreni tanılı hastalarda serum Nükleer Faktör Eritroid-2 İle İlişkili Faktör 2 (NRF2), Heme Oksijenaz-1(HO-1), Kelch Benzeri ECH İle İlişkili Protein 1 (KEAP1) ve İnterlökin-38 (IL-38) düzeylerini değerlendirip, sağlıklı kontrollerle karşılaştırmasını ve hastalık şiddetiyle ilişkisini ayrıca bu biyokimyasal parametrelerin şizofreninin etyolojisi ve patogenezindeki olası rolünü araştırmayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Şizofreni klinik belirtilerinin eski tarihlerde de varlığına dair bazı yazılı belgeler vardır. M.Ö. 1400 yıllarından kalma Hint Veda yazılı metinlerinde çıplak gezen, dinle çok meşgul olan, kendisini Peygamber veya Tanrı zanneden, zehirlenmekten korkan, özbakımı azalmış kişilerden bahsedilmiştir [32]. Ortaçağdan 18. yüzyıla kadar bu kişiler tanrının gazabına uğramış kişiler ve şeytani varlıklar olarak değerlendirilmiştir. Bu kişiler toplum dışına itilmiş olup işkence ve ölüm gibi cezalara da çarptırılmışlardır [33].

Philippe Pinel 1793’de bu hastaların bir kısmını “düşünme yeteneğinin ortadan kalkması ya da bozulması (demans)” diye adlandırdığı bir gruplandırmaya almıştır [34]. Morel 1860 yılında ‘Démence précoce’ (erken bunama) deyimini kullanmıştır. 1871 yılında Hecker ‘hebefreni’yi tanımlamış olup 1874’de ise Kahlbaum ‘katatoni’yi tanımlamıştır [35]. 1896’da tanınmış olan Emil Kraepelin o zamana kadar olan hebefreni, dementia praecox ve katatoni isimleri altında ayrı bir şekilde yer alan sendromları klinik özellikleri bakımından toplu bir şekilde “dementia praecox” adı altında toplanması gerektiğini düşünmüştür. Kraepelin sonlanış durumlarına bağlı olarak yıkım gösterenler şeklinde (dementia praecox) ve yıkım göstermeyenler şeklinde (manik-depresif psikoz) psikiyatrik hastalıkları iki ana başlıkta birleştirmiştir. Tanımlamış olduğu bu klinik tablodaki temel özellikler düşüncenin yapısında bozulma, sanrılar, varsanılar, afektif küntlük, stereotipler, enkoherans, içgörü kaybı ve negativizm şeklindeki belirtilerdir [36].

İsviçreli bir ruh hekimi olan Eugen Bleuler’in 1911’ de yayınlamış olduğu “Dementia Praecox ya da Şizofreniler Grubu” adlı eserinde, hastalıkla ilgili erken başlamış olma ve bunama ile neticelenmesinin gerekli olmadığını ifade etmiştir. Bleuler hastalığa kişinin ruhsal yaşamındaki yarılmaya önem vererek (schisme), “şizofreni” terimini önermiştir. Bleuler şizofrenideki temel belirtileri 4 ana başlık altında birleştirip bunlara “4A Belirtisi” adını vermiştir. Söz edilen 4 temel belirtiler; “Assosiyasyon Bozukluğu, Autizm (otizm), Ambivalans ve Affektif Bozukluk” şeklindedir. Bleuler bu temel belirtilere “birincil” denilmesi gerektiğinden söz etmiş olup; varsanı, sanrı, katatoni ve motor bozuklukların da “ikincil belirtiler” olduğunu belirtmiştir [37, 38].

Kurt Schneider 20. yüzyılın ortalarında şizofreni için “birincil” ve “ikincil” belirtilerden bahsetmiştir [36].

Amerikan Psikiyatri Birliği 1952’de yayımladığı Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı DSM-I’de şizofreni, şizofrenik reaksiyon olarak tanımlanmış olup 1968 yılında yayımlanan DSM-II’de ise şizofrenik reaksiyon terimi bırakılmış olup şizofrenik bozukluklar içinde “latent şizofreni” terimine de yer ayrılmıştır [39]. 1980’de yayımlanan DSM-III’ de dahil edilme ve dışlama ölçütleri kullanılmış olup tanı ölçütleri, şizofreni tanısı için schneiderien semptomlarının olduğu bir akut döneminin olması, semptomların zeka geriliğinden kaynaklı olmaması, organik etkenlerin ve duygudurum bozuklukların ekarte edilip dışlanması, altı aylık süre ve hastalığın 45 yaşından sonra başlamamış olma koşulları getirmiştir. 1987 yılında yayımlanmış olan DSM-III-R ile şizofreni tanı ölçütlerindeki bu yaş ölçütü ve zeka geriliğinden kaynaklanmaması koşulları kaldırılmıştır [39]. 1994 yılında yayımlanan ve 2000’de revize edilmiş olan DSM-IV’de şizofreniyle ilgili tanımlar “Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar” başlığı altında sınıflandırılmıştır [39]. DSM-IV’te A tanı ölçütü belirtilerine negatif belirtiler eklendi [40].

2013’de yayımlanan DSM-5 ile “Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar” başlığı kullanılmış olup alttipler ve tanı için bizar hezeyanlarla Schneiderian semptomlara verilen önem kaldırılmıştır[39].

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Psikiyatri kaynaklarına göre şizofreni hastalığının yaşam boyunca görülme yaygınlığıyla ilgili tüm topluluklarda %1 oranı olarak belirlenmiş olsa da son 10 yıl içerisinde yapılmış olan çalışmalar; her toplulukta şizofreni sıklığının aynı olmadığını, bu sıklığın geniş bir aralık boyunca topluluk özelliklerine göre dağıldığını göstermiştir [41].

Her sene 2 milyona yakın yeni vaka dünya genelinde ortaya çıkmaktadır [42]. Şizofreninin Türkiye’de yaşam boyu yaygınlığının 1000 kişiden 8,9 olarak Türkiye’de yapılmış olan sistematik bir gözden geçirmede bulunmuştur [43].

Şizofreninin erkek ve kadınlarda görülme yaygınlığı aynı olup erkeklerde şizofreninin başlangıcı kadınlara göre genelde daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır

[33]. Erkeklerde en sık 15-25, kadınlarda ise en sık 25-35 yaş aralıklarında ortaya çıkmaktadır [44]. Kadınlarda ayrıca 55-64 yaş aralığında ise ikinci bir başlama sıklığı görülmektedir [32]. 10 yaş öncesi ve 45 yaş sonrası ortaya çıkan sırasıyla erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı şizofreni nadir olarak görülmektedir [42].

Yapılan bazı çalışmalarda şizofreninin görülme sıklığı sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerde artığı belirtilmiştir. İki ayrı yaklaşımla bu durum değerlendirilmiştir. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip ailelerde doğum öncesi bakımda yetersizlik ve enfeksiyonlar benzeri olumsuz durumların şizofreniye yatkınlık oluşturduğu; ikincil olarak şizofreniye genetik yapıları itibarıyla yatkın olan aile fertlerinde kuşaklar boyunca aşağı sınıflara bir kayma şeklinde olabileceği gibi görüşlerle açıklanmaya çalışılmıştır [36].

2.3 ETYOLOJİ

Şizofreninin oluş nedenleri hala kesin olarak aydınlatılamamıştır [44]. Şizofreni etiyojisiyle ilgili çeşitli hipotezler mevcuttur.

2.3.1 Genetik

Şizofreni, etiyojisinde kalıtsal ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı ruhsal bir hastalıktır [45]. Şizofrenili kişilerin biyolojik akrabalarında şizofreni riski artarken, evlat edinilen akrabalarda görülmemektedir [46]. Şizofrenilerin birinci derece olan akrabalarında şizofreni görülme riski %10'dur. İki ebeveynde de şizofreni varsa çocuğunda şizofreni olma riski %40 olup dizigotik ikizler için yaklaşık %10 ve monozigotik ikizler için %40-50'dir [47]. İkiz çalışmaların bir meta-analizi, genetik faktörlerin şizofreniye olan yatkınlığın yaklaşık beşte dördünden sorumlu olduğunu tahmin etmiştir [48].

Yapılan geniş kapsamlı birçok çalışmada şizofreni ile bağlantılı yüzden çok gen bölgesi olduğu saptanmıştır [49]. Geniş örneklemelerin kullanılmış olduğu bağlantı analizi haritalama çalışmalarıyla şizofreni ile prolin dehidrogenaz, nöroregülin-1, disbindin ve katekolO-metiltransferaz gen alanları arasında ilişki olduğu anlaşılmıştır [50].

2.3.2 Şizofrenide Nörotransmitterler ve Biyokimyasal faktörler

Dopamin: Antipsikotik ilaçların şizofreni belirtilerinde etkili olması, dopaminin şizofreni belirtilerinden sorumlu madde düşüncesini ortaya çıkarmıştır [51]. Şizofrenilerin idrar, bös ve serumlarında dopamin metabolitlerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda bulunmuştur. Amfetamin, esrar ve kokain gibi maddeler beyindeki dopamini aktive edip şizofreni benzeri psikotik semptomları ortaya çıkarmaktadır [51]. Dopamin mezokortikal yolak, tüberoinfundibular yolak ,mezolimbik yolak ve nigrostriatal yolak olmak üzere dört ana yolakta aktiftir [51].

Dopamin varsayımına göre, şizofrenide subkortikal yapılarda aşırı dopamin etkinliği meydana gelip prefrontal kortikal yapılarda ise dopamin etkinliğinde azalma olur. Subkortikal mezolimbik dopamin yayılımındaki aşırı etkinlik sonucu artı belirtiler ortaya çıkarken, mezokortikal dopamin yayılımındaki azalma ise eksi belirtilere neden olup ve bilişsel kayıplara yol açar [52].

Serotonin: Serotonerjik etkinliği olan LSD (liserjik asit dietilamid)' nin halüsinogen etkileri nedeniyle şizofreni patofizyolojisinde serotonin rolü olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır [51]. Şizofrenide postmortem çalışmalar, beyin omurilik sıvısı (BOS) çalışmaları, klinik ve görüntüleme çalışmaları serotonerjik bir bozukluğun şizofrenide olduğu görüşünü desteklemiştir [51].

Şizofreni ilaç tedavisinde kullanılan ikinci kuşak antipsikotiklerin hem serotonin hem de dopamin antagonist etkileri bulunup serotonin iletimini azaltan bu ilaçların prefrontal dopamin miktarını artırarak negatif belirtilere etkili olduğu düşünülmektedir. Dopaminerjik dizgeler ile serotonerjik dizgeler anatomik olarak birbirleriyle bağlantılı olup işlevsel olarak da birbirleriyle etkileşim içindedir [53].

Glutamat: Glutamat santral sinir sisteminde en çok bulunan temel uyarıcı nörotransmitterdir [54]. Çalışmalar eksitator bir amino asit olan glutamat aracılığıyla beyinde gerçekleştirilen nöral iletimin şizofrenisi olan kişilerde bozuk olabileceğini göstermiştir [53].

Bir NMDA reseptör kanalına antagonist etkisi olan fensiklidinin sağlıklı bireylere verilmesinin hem pozitif hem de negatif belirtilerin olduğu şizofreni benzeri

bir sendroma yol açtığı bildirilmiştir. Şizofreni hastalarına verilmesinin de psikotik belirtilerin artmasına yol açmaktadır [53]. Ölüm ardı yapılan araştırmalarda talamus ve hipokampusta NMDA reseptörlerinde azalma olduğu bulunmuştur [55].

1H-MRS (Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi) ve PET/SPECT çalışmalarıyla şizofrenideki NMDA reseptör hipofonksiyonu gösterilmiştir [56].

GABA: Beyinde ana inhibitör etkili nörotransmitter olan GABA etkisini GABA-A ile GABA-B diye iki reseptör üzerinde gösterir [53].

GABA hücre yoğunluğunda oluşacak olan azalma ya da aktivite kaybı, GABA'nın dopaminerjik nöronlar ile glutamaterjik nöronlar üzerinde olan düzenleyici-inhibe edici etkisinin azalmasına sebep olmasına böylece subkortikal dopamin hiperaktivitesi ile sonuçlanmasına neden olur. Dopamin artışı şizofreni semptomlarıyla ilişkilendirilmektedir [34]. Şizofrenide görülen uyku bozukluğunda hem dopamin hem de GABA dizgesinin de rolü olduğu düşünülmektedir [57].

2.3.3 Nörogelişim Kuramı

Nörogelişim kuramı şizofrenisi olan hastaların beyinlerinde erken dönemde bazı genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanan zararın yıllar sonra ortaya çıkmasına dayanmaktadır. Şizofrenisi olan hastaları çocukluk geçmişlerinde anormal davranışsal belirtiler ve nörolojik belirtiler olduğu bilinmektedir [53].

Şizofreni hastalarında yapılan nöropatoloji çalışmalarında gliozisin bulunmadığı ve kortikal hücre dizilimlerinde anormalliklerin olduğu gösterilmiştir. Bu tespitler de nörogelişimsel sürecin varlığını desteklemektedir [58].

Uzun süreli bir doğum izleme çalışması daha sonraki zamanlarda şizofreni tanısı alacak bebeklerin gülümseme, emekleme, başını dik tutma, oturma ve yürüme gibi birçok gelişim aşamasını ileride bir ruhsal bozukluk çıkmayan bebeklerden daha geç ulaştıklarını göstermektedir [59]. Şizofreni tanılılarda zeka katsayısının şizofreni tanılı olmayan kontrollerden düşük bulunması nörogelişimsel bozukluğun hastalıktan önce başladığını gösteren bir bulgudur [60].

2.3.4 Nörodejenerasyon kuramı

Nörodejenerasyon kuramına göre hastalık başladıktan sonra beynin bazı bölgelerinde dejeneratif değişiklikler olmakta bununla beraber klinik olarak hastanın durumu kötüleşmektedir [53].

Şizofrenideki negatif belirtilerin hastalığın ilk zamanlarında hafif düzeyde seyretmesi veya hiç görülmemesi ancak hastalık kronikleştikçe ön plana çıkması ve şiddet düzeyinin artması bu kuramı desteklemektedir [53].

Nörodejenerasyona yol açtığı varsayılan fizyopatolojik süreçler olarak piramidal nöronların gama aminobutirik asit (GABA) interferonları tarafından inhibisyonunda azalma olması, dopamin aracılığıyla nörokimyasal duyarlılıkta artış olması, antioksidan düzeneklerindeki bozukluktan dolayı oksijen radikallerinde artış, NMDA reseptör işlev azlığı, ekzitotoksisite, membran fosfolipid yapısı ve metabolizmasındaki bozukluğun olması gibi mekanizmalar mevcut [32, 61].

Yapılan bazı görüntüleme çalışmalarında beyin oylumunda azalma ve ventriküllerdeki dilatasyonun ilerleyici olduğu bulunmuş olup bu durumun apoptozise bağlı olabileceği düşünülmüştür [62].

2.3.5 İnflamatuar Hipotez

İnflamasyon organizmanın devamlılığını sürdürmek için toksinler veya mikroorganizmaların hücrelerde zarar oluşturmasını önlemek veya hasar neticesinde ortaya çıkan ölü ve nekrotik dokuların uzaklaştırılmasını hedefleyen koruyucu bir yanıttır [63].

Kan damarları ve lökositler inflamasyonda önemli bir rol oynar. Birtakım plazma proteinlerinden kaynaklı veya farklı hücreler tarafından oluşturulan mediatörler tarafından inflamasyonun vasküler ve sellüler reaksiyonları başlatılmaktadır [64]. Toksinler, mikroorganizmalar, mekanik ve kimyasal ajanlar gibi durumlar inflamasyonu başlamasını sağlayacak mediatörlerin salınmasına neden olabilir [65]. Uyarının özelliğine göre, ilk uyarana karşı yanıt yeterliliği ve ortaya çıkan dokudaki hasara bağlı inflamasyon akut ve kronik olabilir. Akut inflamasyon hızlı başlayıp kısa sürelidir. Birkaç saat ile birkaç gün arası sürer. Akut inflamasyon ödem ve lökositlerlerce zengin bir doku infiltrasyonudur [64]. Akut inflamasyonda

sebebe olan ajan ortamdan uzaklaştırılınca durum sonlanırken yeterli yanıt oluşmadığında ise kronik faza geçebilir [66]. Kronik inflamasyon sinsi bir şekilde başlayabileceği gibi akut inflamasyon sonrası da görülebilir. Daha uzun sürelidir. Dokularda makrofajla lenfosit hakimiyeti olup vasküler proliferasyon, fibrozis ve dokunun yıkımı şeklinde bir süreç görülür [66].

İmmün sistem organizmayı patojenlerden koruyan savunma yanıtı olup doğal immünite ve edinsel immünite şeklinde iki kısımdan oluşur. Doğal immünite devamlı aktif rol alan hızlı ve spesifik olmayan bir cevap oluştururken edinsel immünite ise özgün yanıt oluşturma yanısıra yavaş aktive olup immünolojik belleğin oluşumunu sağlar. Doğal immünitedeki eksternal defansta biyolojik, fiziksel ve kimyasal bariyerler görev alıp ilk savunma hattını oluştururlar. İnternal defansta NK, dendritik hücre, eozinofil, bazofil, monosit, makrofaj ve nötrofil gibi hücresel elemanlar rol alır. Doğal immünite kompleman sistemi ve akut faz reaktanları gibi humoral komponent de içerir. Edinsel immünitede ise humoral yanıtta B lenfositler ve hücresel yanıtta ise T lenfositler rol alır. T lenfositler salgıladığı sitokinlerle doğal immün sistemde rol alan elemanları koordine ederken B lenfositler de plazma hücrelerine farklılaşp immünoglobulin denilen antikorların üretim ve salgılamasında görev alır [67-72].

İmmün yanıtın etkili bir şekilde oluşabilmesi için doğal ve edinsel immün sistemin beraber çalışması gereklidir. Sitokinler, inflamatuvar cevabın hem başlamasını hem de sonlanmasını belirleyen ve immün sistemde rol alan hücreler arasındaki etkileşimi sağlayan önemli moleküllerdir [73-75].

Sitokinler, bağışıklık sistemi için gerekli olan bir polipeptit ailesidir. Enfeksiyöz ve inflamatuvar koşulların güvenilir bir belirtecini temsil eden, enfeksiyona karşı konak yanıtının sistemik aracılardır [25, 26]. Sitokinler hem immün hem de immün olmayan hücreler tarafından sentezlenir ve salgılanır. Etkilerini hedef hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen spesifik reseptörler aracılığıyla yapar. Sitokinler arasında interleokinler (IL'ler), interferonlar (IFN'ler), tümör nekroz faktörleri (TNF'ler), dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF'ler) ve kemokinler bulunur [24].

Sitokinler proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. IL-1, IL-6 ve TNF- α sitokinleri proinflamatuvar sitokin olarak bilinir [76]. Proinflamatuvar sitokinler immün yanıtta hücresel komponenti aktive eder

[72]. IL-4, IL-10, IL-13 sitokinleri de antiinflamatuvar sitokinlerdir. Antiinflamatuvar sitokinler immün yanıtı baskılayabildiği gibi başka sitokinlerin sentezini de baskılayabilir [77]. Sitokinler dentritik hücreler, monositler ve makrofajlar gibi periferik hücrelerden salgılandığı gibi glial hücreler (astrositler ve mikroglia) ve nöronlar tarafından da sentezlenebilir. Sitokinler sinir iletimi ve sinaptik plastisite gibi farklı nöral etkileşimlerde rol oynar [27].

Santral sinir sisteminde mikroglialar doğal bağışıklığı uyarma özelliğiyle hem inflamatuvar süreçte hem de hasar oluşmuş hücrelerin ortamdan uzaklaştırmasında önemli bir rol oynar [78]. Mikroglialar, santral sinir sisteminde aktif immün yanıtın ilk ve ana bileşeni olmakla beraber beyni hasarlı nöronlardan, enfeksiyöz ajanlardan temizleme fonksiyonları mevcuttur. Mikroglialar santral sinir sisteminde kalıcı makrofajlar olarak düşünülmektedir [79]. Mikrogliaların mediyat rl ğ  aracılığıyla proinflamatuvar sitokinlerin nöronlarla ilişkili aktiviteleri gerçekleşir. Mikroglial aktivasyonun ve proinflamatuvar sitokinlerin artmasıyla şizofreni seyriyle ilgili uyuma işaret olabilecek sonuçlar farklı çalışmalarla belirtilmiştir [80, 81].

Santral sinir sistemindeki glial hücrelerin %20'sinden sorumlu olan mikrogliaların primer rolü doğal bağışıklığı uyarmak olmasının yanısıra inflamatuvar süreçte de görev alır. Mikroglialar substantia nigra, bazal gangliyon ve hipokampüste daha çok bulunmaktadır. Normal koşullarda dinlenme halinde olan mikroglialar proinflamatuvar sitokinlerin olması gibi beyin için tehlike olabilecek uyarılar alındığında aktif duruma geçer. Aktifleşen mikroglialar bazı reseptörlerin sentezini artırmakla beraber proinflamatuvar sitokinlerin de oluşmasını artırır [82, 83].

şizofreni tanısı almış hastalarda yapılan postmortem çalışmaların bazılarında mikroglia hücre yoğunluğu artışı rapor edildiği gibi başka çalışmalarda mikroglia hücre yoğunluğuyla ilgili fark olmadığı da bildirilmiştir [84].

Astrositler sitokin üretebilmenin yanısıra sinaps oluşumu, plastisite, nöronal başkalaşımda düzenleyici özelliğe sahip. Astrositler mikroglial fonksiyonları uyarıcı ya da inhibe edici özelliğiyle düzenlemektedir. Astrositler aktifleşince reaktif oksijen türevleri benzeri inflamatuvar süreçten sorumlu moleküller de üretirler. Birçok  alışma astrosit fonksiyonlarının bozulmasının şizofreninin nöroinflamatuvar patolojisinde rol oynadığını belirtmiştir [85, 86] .

Şizofreni tanılı bireylerin beyin omurilik sıvısında bazı proinflatuar sitokinlerin (IL-1 β ve IL-6) düzeylerinin arttığı belirtilmiştir [87, 88]. Yapılan bir meta-analiz, sağlıklı kontrollere kıyasla şizofreni hastalarının BOS örneklerinde IL-6 ile IL-8 düzeylerinde önemli artışlar bulmuştur [89].

Beyin gelişiminde erken dönemlerde çevresel ve genetik etkenlerin etkileşimi neticesinde nörogelişimsel süreçte yaşanabilecek anormalliklerin şizofreni gelişmesine sebep olduğu düşünülmektedir [24, 90, 91].

Gebeliği ikinci trimesterında annenin geçirdiği bir enfeksiyonun çocukta ileride şizofreni gelişimine sebep olabileceği kış ve ilkbahar aylarında doğan çocuklarda şizofreni riskinin daha yüksek olmasına ve influenza salgını olan bölgelerde yapılan çalışmalara dayandırılarak düşünülmektedir. Doğum esnasında hem anneden hem de bebekten serum örneklerinin alınarak yapılan doğum izlem çalışmaları herpes simpleks, rubella, toksoplasma, enflüenza enfeksiyonların ve immün belirteçlerinin (IL-8, TNF- α) şizofreni gelişme riskiyle ilişkisini belirtmektedir [92, 93]. Doğumdan önce gelişen enfeksiyonların fetüsün beynine yaptığı etkileri belirten bir gösterge de şizofreni hastalığı olanlardaki ventrikül genişlemesiyle anne serumunda ölçülen IL-8 değerleri arasında ilişki bulunmasıdır [91]. Daha önce tedavi başlanmamış ilk atak psikoz hastaları ve psikotik ataktaki hastalarda IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ seviyelerinde artış olduğu antiinflatuar etkinlik gösteren IL-10 sitokininde değerlerinde düşme olduğu görülmüştür. Bu sitokin düzeyleri remisyon dönemlerinde normal seviyelerine dönmektedir [94, 95]. Tedaviye dirençli hastaların yüksek TNF reseptörü 1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IL-10 seviyeleri gösterdiği bulunmuştur. İlk dönem psikozu olan hastalarda, yanıt verenlere kıyasla yanıt vermeyenlerde başlangıçta ve 12 haftalık geleneksel antipsikotik tedaviden sonra plazma IL-6 ve interferon- γ düzeylerinin yükseldiği bulundu [96-100]. Şizofrenide periferik proinflatuar aktivitedeki artışa karşılık antiinflatuar cevabın da arttığı gözlenmiştir. Bu artışın organizmayı süregelen inflamasyonun zarar oluşturabilecek etkilerinden korumak amacıyla proinflatuar süreci kısıtlama, etkisizleştirmek amacıyla proinflatuar uyarılmaya karşı olduğu düşünülmektedir [84, 101].

Çalışmamızda literatürde incelediğimiz kadarıyla daha önce şizofreni tanılı hastalarda çalışılmamış olan IL-38 düzeyi incelenecektir.

2.3.5.1 IL-38

IL-38, Interleukin-1 ailesinden (IL-1F) olan bir sitokindir. İki bağımsız grup tarafından 2001 yılında keşfedilmiş olup sırasıyla IL-1HY2 ve IL-1F10 olarak adlandırılmıştır [102, 103]. IL-38 geni, IL-1RA ve IL-36RA antagonistlerinin yanında, kromozom 2 üzerinde bulunur; gen antagonistlerinden herbiri ile dizi homolojisi sırasıyla %41 ve %43'tür [103]. IL-38 reseptörü, IL-1 reseptörü ile ilişkili protein 2 (IL-1Rrp2)'dir. IL-38, bir IL-36 antagonisti olup IL-1Ra ve IL-36Ra'ya benzer tipik bir reseptör antagonisti olarak işlev görür[28].

IL-38, çeşitli hücrelerden salınabilir [104]. IL-38'in derinin bazal epitelinde ve bademciklerdeki çoğalan B hücrelerinde eksprese edildiği bulunmuştur [102]. Dalak, kalp, plasenta, fetal karaciğer ve timusta da bulunmuştur [103].

IL38, IL-1 antagonistik etkinliğini IL-1 reseptörü üzerinden olur. IL-36 reseptörü üzerinden IL-36 inhibisyonu, Th üzerinden T hücre sitokinleri IL-17 ve IL-22'nin üretimini inhibe eder. Psöriatik artrit ve romatoid artrit benzeri inflamatuvar artritlerde seviyeleri daha önce incelenmiş olup anlamlı oranda yükseldiği gözlenmiştir [28-30] .

Otizm spektrum bozukluğunda IL-38 ile ilgili yapılan çalışmada OSB'li çocukların serumunda IL-38 seviyelerinin arttığı bildirilmiştir [31].

Dinareello grubu, IL-38'in, sağlıklı donörlerden alınan periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC'ler) C. albicans'ın indüklediği-T Helper (TH) 17 sitokin üretimini azaltabildiğini gösterdi [30]. IL-38'in LPS ile uyarılan PBMC'lerde ve makrofajlarda IL-6 ve IL-8 üretimini engelleyebileceğini doğrulandı. Bu anti-inflamatuvar etki, indüklenmiş artrit in iki fare modelinde doğrulanmıştır. Bu modellerde IL-38, makrofajların sinoviyuma infiltrasyonunu kısıtlayıp ve TH17 sitokinlerin üretimini azalttı [30, 104-107].

2.3.5.2 Nrf2

Nrf2, oksidatif strese karşı hücrel savunmada merkezi rolü olan kalp, akciğer, beyin, karaciğer, kas ve böbreklerde ifade edilen Cap “n” Collar (CNC) yapısına sahip 605 amino asitten oluşan bir transkripsiyon faktörüdür. Nrf2'nin sitoplazmik düzeyleri, baskılayıcı protein olan Keap1 tarafından düzenlenir [108, 109].

Nrf2, antioksidan genlerin düzenlenmesi için bir ana proteindir ve çoklu genlerin ekspresyonunu modüle eder. KEAP1 ve β -TrCP (β -transducin repeat containing protein), Nrf2'nin genel proteasomal bozulması ve stabilitesinde anahtar rol oynar [110]. Nrf2'nin hedef genleri, glutatyon sentezinde, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ortadan kaldırılmasında, ksenobiyotik metabolizmasında ve ilaç taşınmasında rol oynar [111, 112].

Nrf2, Cap 'n' Collar (CNC) alt ailesine ait olup Neh (Nrf2-ECH homolojisi) 1 ile Neh7 arasında yedi fonksiyonel alandan oluşur [113, 114].

Neh1, Nrf2'nin küçük muskuloaponeurotik fibrosarkom (Maf) proteini, DNA ile heterodimerize olmasına izin veren bir bazik lösin fermuar (CNC-bZIP) alanı olup diğer transkripsiyon ortaklarının yanı sıra ubiquitin-konjuge edici enzim UbcM2 ile bir nükleer kompleks oluşturur [14, 115].

Neh2, Nrf2 ve negatif düzenleyicisi Keap1 arasındaki etkileşim için gerekli olan DLG ve ETGE olarak bilinen iki önemli motif içerir [116, 117].

Neh3; transkripsiyon aktivasyonunda yer alır [118].

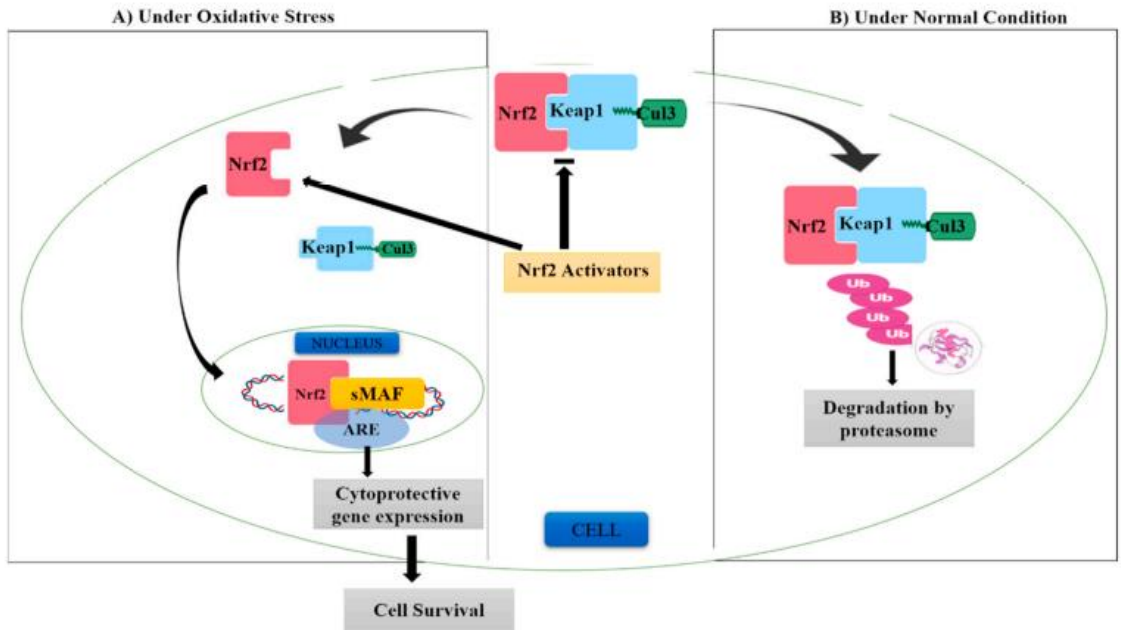
Neh4 ve Neh5 transaktivasyon alanları olarak işlev görür [119]. Neh6; serin aminoasidi açısından zengin alanlar içermektedir. Redoksa duyarsız olan Neh6 alanı, DSGIS ve DSAPGS motiflerine sahiptir. Bu yapılarla β -TrCP'ye bağlanıp Nrf2 ubiquitinasyon ve proteasomal yıkımında rol alır [120-122]. Neh7 ; Retinoik asit reseptörü α (RAR α) ile etkileşime girer ve Nrf2 hedef gen ekspresyonunu baskılar [113].

Bazal koşullarda Nrf2, Keap-1 tarafından sürekli olarak bozulduğu için 20 dakikadan daha az olan kısa bir yarı ömre sahiptir [123]. Normal koşullarda, Keap-1'in β -varil yapısı, Nrf2'nin Neh2 bölgesine bağlanır. Başka bir protein olan Cullin-3, Keap-1'e bağlanıp ubiquitin 3-ligaz kompleksinin oluşumunu sağlar. Bu kompleks, Nrf2'ye çoklu ubiquitin ekler ve bu da Nrf2'nin poliübikleşmesine neden olur. Bu poliübikleşme reaksiyonu, proteasomal bozulma için bir uyarı olarak hizmet eder. Keap-1, serbest sülfhidril (-SH) grupları içeren sisteinler açısından zengin bir proteindir. Bu fonksiyonel gruplar, stres sensörleri gibi davranır ve oksidatif strese hücrel yanıtın modülasyonuna yardımcı olur. Oksidatif stres durumunda, serbest

radikaller Keap-1'deki sistein kalıntıları üzerinde konformasyonel değişikliklere neden olur ve Keap-1 – Cul3- E3 ligaz kompleksinin yapısal bütünlüğünü tehlikeye girer.

Bu durum Keap-1'in Nrf2 ile bağlanmasını engelleyip böylece yeni sentezlenmiş Nrf2'nin birikmesini zemin hazırlar [124-126].

Serbest Nrf2 çekirdeğe yer değiştirip heterodimerler oluşturmak amacıyla küçük Maf (sMaf) proteinleri ile birleşir. Nrf2/sMaf heterodimerlerinin antioksidan yanıt elementlerine (ARE) bağlanması, sitoprotektif genlerin transkripsiyonunu artırır. Antioksidan yanıt elemanları arasında hem oksijenaz-1 (HO-1), NADPH kinon redüktaz-1 (NQO-1), glutamat sistein ligaz, GSH, GPx ve çeşitli faz-I ve faz-II enzimleri bulunur. ARE; TNF- α , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1, makrofaj inflamatuvar protein-2 ve diğer inflamatuvar mediatörleri bloke eder ve serbest radikallerin seviyelerini düşürür, bu da inflamasyon ve oksidatif stresin azalmasına neden olur [109, 127].



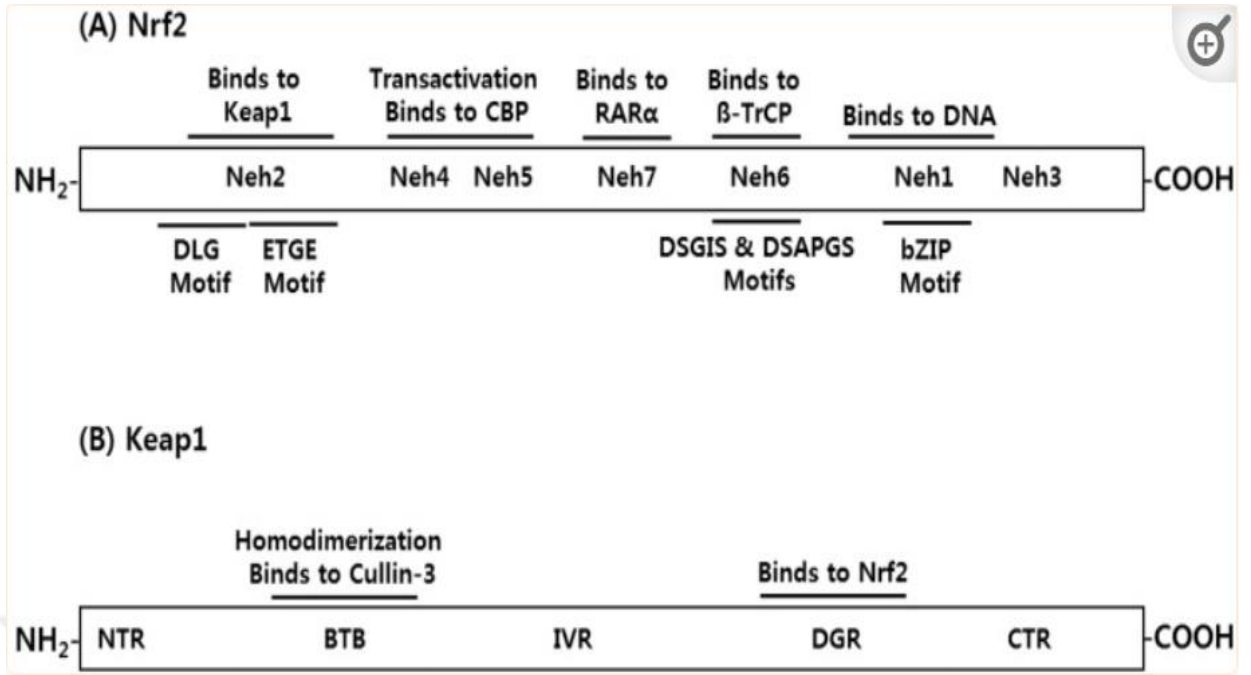
Şekil 1: Nrf2 Aktivatörlerinin Mekanizması[109].

Beyinde oluşabilecek oksidatif strese karşı Nrf-2' nin korumaya yönelik etkisi olduğu gözlenmiştir. Astrositlerden Nrf-2'nin artmış salınım düzeyleriyle oksidatif strese yönelik nöronları koruduğu gözlenmiştir[128].

Nrf2 up-regülasyonunun farklı hücre dizilerinde kimyasal koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu durum yüksek olasılıkla oksidatif stresin önlenmesinden kaynaklanmaktadır ancak bu şekilde bir aktivasyon, bazı genlerin aktivasyonu yoluyla kanser hücrelerine hayatta kalma desteği sağlayarak kemoterapiye ve radyasyona bağlı tedaviye karşı ilaç direncine yol açar [129-133].

2.3.5.3 KEAP1

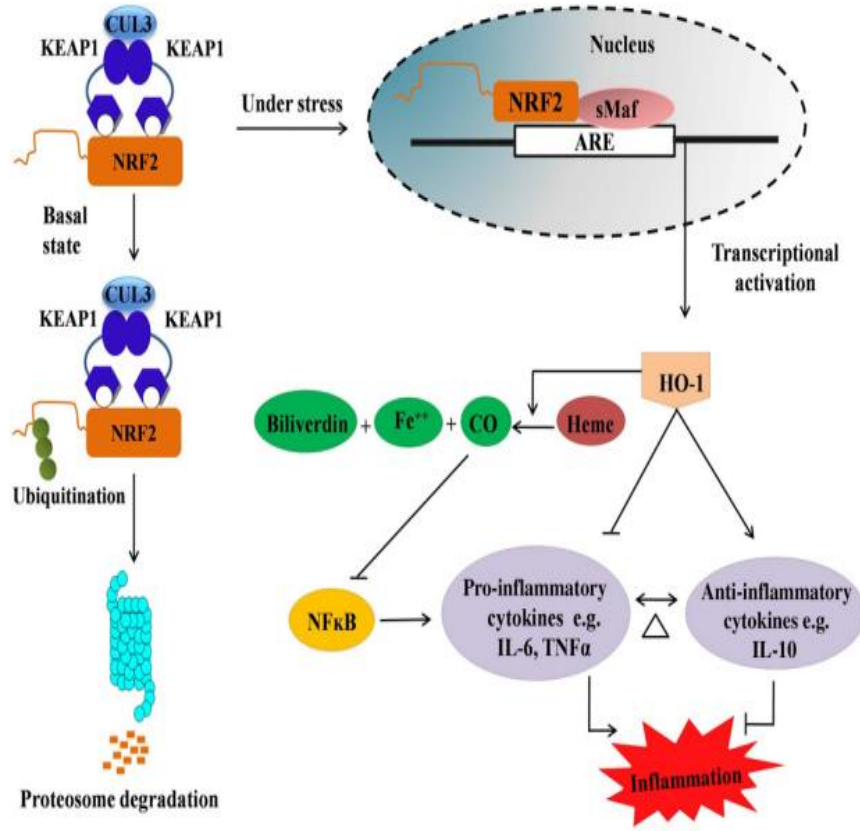
Keap1, KEAP 1 geni tarafından kodlanıp 1999 yılında keşfedildi. Elektrofillere duyarlı Nrf2'nin transkripsiyonel aktivitesini baskılayan bir protein olarak tanımlandı. Hücre içi oksidan sensörüdür [123, 134]. Keap1, normal koşullar altında ubiquitination ve proteasomal degradasyon yoluyla Nrf2'nin transkripsiyonel aktivitesini inhibe eden cullin bazlı E3 ubiquitin ligaz için bir substrat adaptörüdür [135-137]. Keap1, farklı hücre tipleri ve dokularda yaygın olarak eksprese edilir. Genellikle sitoplazmanın perinükleer bölgesinde, çekirdek, endoplazmik retikulum ve inklüzyon cisimciklerinde bulunur [138-140]. Keap 1; N-terminal alanı (NTR), Sistein yoğun alan (IVR), Dimerizasyon alanı (BTB), glisin tekrarı alanı (DGR), C-terminal alanı (CTR) olmak üzere beş alt birimden oluşmaktadır [141]. Nrf2 ile etkileşim için BTB alanı aracılığıyla Keap1 homodimerizasyonu gereklidir [142]. DGR alanı, altı kanatlı bir β -pervane yapısı oluşturan altı Kelch motifi tekrarı içerir. Kelch yapısı ise Nrf2'nin Neh2 kısmına bağlanır [143]. Nrf2 aktivitesini baskılamada IVR alanı rol alır [144].



Şekil 2: Nrf2 ve Keap1 Proteinlerinin Korunmuş Etki Alanları [145].

2.3.5.4 Hem Oksijenaz-1 (HO-1)

Memeli hücrelerinde HO-1 ve HO-2 olmak üzere iki HO izoformu tanımlanmıştır. Üçüncü bir üye olan HO-3'ün, sıçanlara özgü bir psödojen (Hmox2'nin retrotranspozisyonu) olduğu gösterilmiştir [146]. HO-1 ve HO-2, insanlarda %43 amino asit dizi benzerliği gösterir. Regülasyon, moleküler ağırlık, doku dağılımı, elektroforetik hareketlilik ve antijenisite açısından farklılık gösterir. Ancak bu farklılıklarla beraber izozimler aynı kofaktör ve substrat özgüllüklerini sergiler [147-149]. HO-1, HO-2'den farklı olarak proteini hızlı bozunmaya duyarlı hale getiren destabilize edici bir karboksi terminali PEST (prolin-glutamik asit-serin-treonin) dizisini içerir [147]. Memeli Hmox1'in ekspresyonu, bir veya birkaç sinyal yolunun türe özgü baskınlığı ile çok sayıda transkripsiyon faktörü tarafından kontrol edilir. Stresli nöral dokularda, Hmox1 indüksiyonu, Nrf2 transkripsiyon faktörünün Maf yanıt elemanlarına (MARE) bağlanmasıyla büyük ölçüde güçlendirilirken, genin baskılanması büyük ölçüde heme tarafından düzenlenen protein Bach1 tarafından etkilenir [149]. HO-1 reaksiyon ürünleri apoptozun düzenlenmesi, oksidatif stresin hafifletilmesi, anjiyogenezin desteklenmesi ve inflamasyonun modülasyonu ile hem hücre koruması sağlayabilir ve işlevi koruyabilir [150].



Şekil 3: Nrf2/HO-1 yoluna genel bakış [21].

HO-1, heme CO, bilirubin ve serbest demire katalize eder. CO, NF-κB yolunun bir inhibitörü olarak görev yaparken, bilirubin de antioksidan görevi görür. Bununla beraber HO-1, proinflatuar sitokinleri (IL-6, TNF- α) doğrudan inhibe ettiği gibi, antiinflatuar sitokinleri (IL-10) de aktive ederek, inflamatuvar sürecin dengelenmesine yol açar [21].

Oksidatif stres durumunda NF-κB aktive olduğunda pro-enflatuar sitokin düzeyini artırmakla beraber proinflatuar sitokinleri de NF-κB aktivasyonunu artırmaktadır. Bu durum inflamasyonun artarak devam etmesini sağlar. Nrf2 / ARE yolağını aktifleştğinde ise NF-κB inhibisyonu ortaya çıkıyor bu da antiinflatuar özellik göstermektedir [21, 151].

HMOX1 indüksiyonu, şizofreni hastalarının prefrontal korteksinde gösterilmiş olup bu beyin bölgesinde bozulmuş redoks homeostazı ve mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir [152]. Anoksi-iskemi, pro-inflatuar sitokinler (TNFα, IL-1β) ve DA gibi şizofreni ile ilgili stresör durumlar, memeli astroglia'sında Hmox1'i indüklediği belirtilmiştir [153-155]. Sistemik bilirubin seviyelerindeki değişiklikler,

şizofreni olan hastalarda tutarlı bir şekilde belgelenmiş olup bebeklerde olan hiperbilirubinemi ise çocukluk döneminde psikiyatrik hastalığın gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [156].

2.4 DSM-5 ŞİZOFRENİ TANI KRİTERLERİ

A. Aşağıdaki bulgulardan en az iki tanesi (ya da daha fazlası), bir aylık bir zamanın önemli bir kısmında (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) bulunur. Bu bulguların en az biri ilk üç maddeden biri olmalıdır.

1. Sanrılar

2. Varsanılar

3. Dezorganize konuşma (konudan sapma gösterme ya da anlaşılma konuşma)

4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı

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

B. Bu bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kısmında, kişilerarası ilişkiler, iş ya da özbakım gibi, bir ya da birden fazla ana alanda işlevsellik düzeyi, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen seviyenin 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 belirtileri en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca negatif belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle kendini gösterebilir.

D. Psikoz özellikleri gösteren depresyon ya da şizoaftif bozukluk ya da bipolar bozukluk dışlanır, çünkü ya 1) açık evre belirtileriyle eşzamanlı olarak majör depresyon ya da mani dönemleri ortaya çıkmamıştır ya da 2) açık evre belirtilerinin olduğu sırada duygudurum dönemleri ortaya çıkmışsa bile, bunlar hastalığın açık ve artakalan dönemlerinin toplam süresinin az bir kesiminde bulunmuştur.

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

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da 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 [157].

2.5 KLİNİK SEYİR VE SONLANIM

Belirtiler bakımından belirgin bir başlangıç yoktur. Sinsi bir şekilde gelişebileceği gibi garip davranışlar, halüsinasyonlar, hezeyanlar ve taşkınlıklarla ortaya çıkabilir [158]. İlk ataklarının yarısında başlatıcı bir etken bulunmaksızın psikoza geçiş yavaş olur. Bazı hastalarda başlangıç döneminde daha belirgin psikotik semptomlar ortaya çıkmadan hastanın işlevselliğinde azalma olur. Çevreye ilgide azalma, affekte küntleşme, sosyal ortamlardan kaçınma, garip davranışlar ve düşünceler görülebilir. Bu dönemde anksiyete, sinirlilik, dikkat bozukluğu, halsizlik, işlevsellikte azalma, özbakımda azalma olması gibi şizofreni için özgü olmayan semptomlar görülebilir. Bu süreç bazen birkaç hafta bazen 2-5 yıl kadar devam eder, sonrasında pozitif semptomların baskın olduğu psikotik tabloya ilerler [158].

Şizofreni başlangıcı erkeklerde en sık 15-25 yaş aralığında, kadınlarda ise 25-35 yaşlarında görülür. Şizofreninin ortalama olarak 3.4 yıl kadınlarda daha geç başladığı saptanmıştır. Bu oranlar aile öyküsünün fazla olduğu aileler için geçerli değildir [158].

Şizofreni çok farklı gidiş ve sonlanmış özellikleri olan kronik bir hastalıktır. Hastaneye yatarak tedavi almış hastaların tedaviye uyumları tam olsa bile yaklaşık %35-40'ı ilk yıl içinde ikinci bir psikoz atak geçirebilir. Nüks sayısı arttıkça hastalığın kronikleşme riski artar [159].

Şizofrenide erkek cinsiyet, ailede duygu dışavurumun yüksek olması, şehir merkezinde yaşama, sinsi başlangıç, ektanılarının eşlik etmesi, zeka düzeyinin düşük olması, hastalığın erken yaşta başlaması, düzenli tedavi almama, negatif belirtilerin baskın olması, ailede şizofreni öyküsü olması, çok sayıda ve uzun süreli hastane yatışı,

bekar olma, hastalık öncesi şizotipal ya da şizoid kişilik özelliklerinin olması, dağınıklık semptomlarının olması olumsuz gidiş göstergeleridir [160].

2.6 ŞİZOFRENİ TEDAVİSİ

Şizofreni hastaların yaşamını her yönüyle etkileyen süregelen bir hastalık olup tedavisinde hedef hastalık semptomlarını söndürmekle beraber olabildiğince yıkımı engelleyip hastanın toplumla uyumluluğunu ve yaşam kalitesini olabildiğince artırmaktır [161].

Şizofrenideki sanrı, varsanı, dağınık konuşma ve davranış gibi artı belirtiler antipsikotik tedavilerle tamamen tedavi edilebileceği gibi tekrarlanması da önlebilir. Ajitasyon ve agresyon gibi belirtiler de farmakoterapiyle gerileyebilir ancak ekşi belirtiler günümüzde kullanılan ilaçlara yeterli yanıt vermemektedir [162].

Şizofreni tedavilerinde psikososyal tedavilerinin rolü her geçen gün artmaktadır. Antipsikotik tedaviler hastalık belirtilerini hafifleterek hastaneye yatışları ve hastalığın tekrarlama ihtimalini azaltmakla birlikte kişinin rahatsızlığı nedeniyle yitirdiği yetilerini en aza indirirken psikososyal tedaviler sosyal iyileşme üzerinde etkilidir [163, 164].

Şizofreni tedavisinde antipsikotiklerin etkili olmalarına rağmen tek başlarına yeterli olmayıp ancak psikososyal müdahaleler, toplumsal tedaviler ve desteklerle tedavi şansı daha da artmaktadır [165].

2.6.1 İlaç Tedavisi

Şizofreni tedavisinin ana ögesi antipsikotik ilaçlar olup çoğunlukla tipik (dopamin reseptör antagonistleri) ve atipik (serotonin ve dopamin antagonistleri) antipsikotikler olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır [165, 166].

1950’lerde bir cerrahın gözlemleri neticesinde klorpromazinin bulunması ile tipik antipsikotikler kullanıma girmiş olup 1990’da ise klozapin ile de atipik antipsikotiklerin piyasaya girme süreci başlamıştır [165].

Klozapinin “tipik” bir antipsikotik olan haloperidolden farklı bazı özellikleri olmasından dolayı atipik ismi kullanıldı. Hiperprolaktinemi ve ekstrapiramidal (EPS)

yan etkilere haloperidolden farklı olarak klozapin yol açmaz. Klozapinin D2 reseptörü yanı sıra 5HT_{2A} reseptörüne de bağlanma ilgisi mevcut. Zamanla atipik olarak bilinen bazı ilaçların hiperprolaktinemi ve EPS' ye yol açtıkları görüldü. Bu bağlamda antipsikotikleri tipik ve atipik olarak değil birinci ve ikinci kuşak olarak da sınıflandıranlar mevcut [167].

D2 reseptör blokajı antipsikotiklerin paylaştığı ortak bir özellik olup buna dayandırılarak dopaminerjik hipotez şizofrenlerde dopamin dizgesinde bozukluk olduğunu mezolimbik yolakta dopaminerjik etkinlik artışıyla şizofrenide artı semptomları ve mezokortikal yolaktaki dopaminerjik iletinin azalmasının ise eksi semptomlara sebep olduğunu öne sürmektedir [168].

Birinci kuşak antipsikotikler beyinde bütün dopamin yollarında D2 reseptör blokajı yaptığından dolayı ekstrapiramidal yan etkilere buna bağlı olarak da stigmatizasyona sebep olabilirken ikinci kuşak antipsikotikler D2 antagonizmasının yanısıra 5HT_{2A} antagonizması da yaptıklarından dolayı çoğu İKA ekstrapiramidal belirti açısından daha güvenli olup bu bağlamda stigmatizasyona neden olmazlar. Böylece kısa sürede hastaların taburcu edilmeleri ve toplum içinde yaşamlarını sürdürmelerine imkan sağlanmış olur [169].

Görüntüleme çalışmalarında, striatumdaki D2 blokajının %65 düzeyine ulaştığında antipsikotik etkinin ortaya çıktığı gösterilmiş olup bununla beraber D2 blokajının daha yüksek oranlara çıktığında antipsikotik etkinliğin artmadığı, %72 düzeyinin üstünde prolaktin artışına, %80 düzeyinin üstünde ise ekstra piramidal belirtiler gibi yan etkilere artışa neden olmaktadır [170].

İlk epizodu gören hastalar mükerrer atakları olan hastalara göre antipsikotik ilaç tedavilerine daha iyi yanıt verip daha az dozlarda antipsikotik tedaviler yeterli olabilmektedir. Tedaviyle birinci epizod hastalarının % 70'inde remisyon veya belirgin fayda gösterirken plaseboda bu düzeyler yaklaşık olarak %25' tir [171]. Bunun yanısıra genç yaşta hastalar ve ilk epizod hastalar ekstra piramidal belirti ve kilo alma gibi yan etkilere karşı daha duyarlı olabilmektedir. Akut psikotik epizoddan sonra, ilk defa atak geçirmişse bile hastaların birçoğunun uzun süre antipsikotik kullanmaları gerekecektir [171, 172].

2.6.2 Şizofrenide Elektrokonvulsif Terapi (EKT)

İlaç tedavisine dirençli, fazla ajite, katatonik hastalar veya intihar riskin yüksek olduğu hastalara yapılabilir [173].

Tedavide EKT eklenmesi düşünülebilecek şizofreni hastaları arasında , akut dönemde yüksek düzeyde intihar riski gibi nedenlerle tedavide hızlı yanıtı ihtiyaç duyulan hastalar, katatonik semptomları bulunan hastalar, duygudurum semptomları olan hastalar ve antipsikotik tedavilere yetersiz yanıt gösteren veya dirençli olan hastalar sayılabilir [174].

2.6.3 Psikososyal Yaklaşımlar

Şizofreni tanılı hastaların tedavisi günümüzde psikososyal yaklaşımları, toplumu ve aileyi kapsayacak şekilde genişlemiştir. Bu bağlamda tedavi, hasta ve hastanın çevresini kapsayıcı ve hastaların toplumla bütünleşmesini sağlayıcı yönde planlanmalı ve uygulanmalıdır [175].

Sadece farmakolojik tedavi alan hastalarda bir yıl içinde hastalığın yeniden ortaya çıkması ve tekrar hastaneye yatış ihtimali %40 civarında seyrederken farmakolojik tedaviyle beraber hem hastaya hem de ailesine yönelik yapılan destekleyici psikoterapi ve eğitim sonucu bu ihtimal %20'ye düşmektedir [176].

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ.

Çalışmanın örneklemini Haziran 2021- Haziran 2022 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Psikiyatri Polikliniğine başvuruda bulunan veya Dicle Üniversitesi Psikiyatri Kliniğinde yatarak tedavi alan şizofreni tanısı almış hastalar ve sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Psikiyatrist tarafından çalışmaya dahil olan tüm katılımcılar değerlendirildi. Çalışmaya 18-65 yaş aralığında olan kişiler dahil edilip hasta grubu DSM-5'e göre şizofreni tanısı konmuş 93 kişiden oluşturuldu. Kontrol grubu ise daha önce herhangi bir psikiyatrik tanısı olmayan 87 sağlıklı gönüllü kişiden oluşturuldu. Çalışmaya dahil olan tüm katılımcılar aydınlatılmış onam formunu imzalamaları sonrasında çalışmaya dahil edildiler.

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 06.05.2021 tarih ve 287 protokol numarası ile onay alındı. Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SBE.21.017 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Tarafımızca hazırlanmış olan sosyodemografik veri formuyla çalışmaya katılan kişilerin sosyodemografik verileri kayıt altına alınıp, psikiyatri polikliniğine başvuran ya da klinikte yatışlı bulunan DSM- 5 tanı kriterlerine uyan şizofreni tanılı hastalar değerlendirilmiştir.

Tüm katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra hem hasta hem de kontrol grubuna sosyodemografik veri formu dolduruldu. Yalnızca hasta grubunda olan kişilere Klinik Global İzlem Ölçeği, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği ve Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği uygulandı.

3.2 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ

- 1- DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak
- 2- 18 ile 65 yaş aralığında olması
- 3- Çalışmaya kendi rızasıyla katılmayı kabul etmiş olması
- 4- Onay verebilecek yeterlilikte olması

3.3 ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME (HARİÇ BIRAKMA) ÖLÇÜTLERİ

- 1- 18 yaşının altında veya 65 yaşının üstü olmaları
- 2- Nörolojik ek hastalığı olanlar (Parkinson, Epilepsi, Demans, SVH)
- 3- Kronik hastalığı bulunanlar (Karaciğer-böbrek yetmezliği, hipertansiyon, kalp hastalığı, şeker hastalığı)
- 4- Otoimmün hastalığı bulunanlar
- 5- Mental retardasyonu olanlar
- 6- Gebeliği olanlar
- 7- Kafa travması olanlar
- 8- Madde bağımlılığı olanlar
- 9- Vitamin ve Balık yağı kullananlar
- 10- Antipsikotik dışında ilaç kullanımı olanlar
- 11- Aktif enfeksiyonu olanlar

3.4 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.4.1 Sosyodemografik Veri Formu:

Çalışma için hasta kişilerin sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilebilmesi amacıyla hazırlanan bu form; hasta kişilerin cinsiyetini, yaşını,

medeni durumunu, eğitim durumunu, çalışma durumunu, hastaneye yatış öyküsü, intihar girişimini, alkol-madde kullanımını, atak sayısını, atakların özelliklerini, hastalığın başlangıç yaşı ve ilaç uyumunu içermektedir. Bu bilgiler hasta, hasta yakınları ve hastane kayıtlarından faydalanarak temin edilecektir.

3.4.2 Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Şizofrenide negatif, pozitif semptomları ve genel psikopatoloji düzeyini ölçen ve değerlendiren bir ölçektir. Yedi puanlı (1:yok, 2:çok hafif, 3:hafif, 4:orta, 5:orta/ağır, 6:ağır, 7:çok ağır) şiddet değerlendirmesi içerip totalde 30 maddeden oluşmaktadır. Bu maddelerin 18'i BPRS'den kalan 12'si de Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeğinden uyarlanmıştır. Maddelerden 16 tanesi genel psikopatoloji semptomlarını, 7 tanesi negatif semptomları ve kalan 7 tanesi de pozitif semptomları içermektedir. Kostakoğlu E ve ark. tarafından Türkçe güvenirlik ve geçerliliği yapılmıştır [177, 178].

3.4.3 Klinik Global İzlenim Ölçeği

Bu ölçek hastalık şiddetini, hastanın tedaviye vermiş olduğu yanıtı ve hastanın tedavi uyumunu değerlendirmektedir. Herhangi bir hastalık şiddetiyle hastalığın belirtilerinde olan düzelmeyi genel bir şekilde değerlendiren ölçüm aracıdır. Klinisyen ölçeği uygularken sözkonusu hastalığa dair bilgi ve deneyimleri doğrultusunda, hastalık şiddeti ile belirtilerdeki düzelmeye derecesini 1'den 7'ye uzanan Likert tipi bir derecelendirme üzerinde (1- normal, hasta değil, 2- sınırda hasta, 3- hafif derecede hasta, 4- orta derecede hasta, 5- belirgin derecede hasta, 6- ileri derecede hasta, 7- en ileri derecede hasta) değerlendirecektir [179].

3.4.4 Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği

Hastadaki yeti yitimi bu ölçekle hiç (0), hafif (1,2,3), orta (4,5,6), belirgin (7,8,9) ve çok (10) olmak üzere derecelendirilecektir [180].

3.4.5 Calgary Depresyon Ölçeği

CDÖ; pozitif, negatif belirtiler ve ekstrapiramidal yan etkilerden etkilenmeden şizofreni hastalarında depresif belirtileri ölçmeyi hedefleyen yarı yapılandırılmış olup 9 maddeden oluşan bir ölçektir. Maddelerin herbiri 0-3 puan aralığında görüşmeci tarafından değerlendirilir. Dörtlü likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Bu ölçeğin Türkçe

için özgüllük ve duyarlılık makalesinde kesme puanının 11/12 olarak kabul edildiği belirtilmiştir [181].

3.4.6 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

Anksiyetenin hem bedensel hem de ruhsal belirtilerini sorgulamayı sağlayan 14 sorudan oluşan bir ölçektir. Beşli likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Maddelerin herbirine 0-4 aralığında puan verilmektedir. Toplam puan; 0 ile 56 puan arasında değişmektedir. Türkiye’deki çalışmalarda ise kesme puanı hesaplanmamıştır [182, 183].

3.5 KAN ÜRÜNLERİ VE DEĞİŞKENLERİN ÖLÇÜMÜ VE HESAPLANMASI

Katılımcılardan venöz kan örnekleri 12 saat süren açlık sonrasında saat 08:00 de toplandı. Kan örnekleri 3000 rpm hızda 10 dakika süre boyunca santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri elde edildikten sonra çalışılncaya kadar -80 °C ‘de muhafaza edilip korundu. Serum örnekleri çalışma günü laboratuvar ortamında eritildikten sonra HO-1, KEAP1, NRF2 ve IL-38 düzeyleri çalışıldı. Ölçümler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalına ait laboratuvarlarda ELİSA yöntemi ile ticari kit kullanılarak yapıldı.

3.6 VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

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

4 BULGULAR

Çalışmamıza 93 şizofreni tanılı hasta ve 87 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta grubu yaş ortalaması $37,72 \pm 10,85$ ve kontrol grubu yaş ortalaması $37,80 \pm 10,74$ olup iki grup arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,964$). Hasta grubu 26 (28,0%) kadın ve 67(72,0%) erkek katılımcı ile kontrol grubu 24 (27,6%) kadın 63(72,4%) erkek katılımcı ile oluşturulmuş olup hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet için istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,956$.) Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, öğrenim düzeyi, çocuk sayısı ve sosyoekonomik düzey açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Doğum yeri, yaşadığı yer, iş durumu ve medeni hal açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,010$, $p=0,002$; $p<0,001$, $p<0,021$). Hasta ve sağlıklı grubun sosyodemografik verileri Tablo 1’de gösterilmiştir

Tablo 1: Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=93) Ort ± ss	Kontrol (n=87) Ort ± ss	T	P
Yaş	37,72±10,85	37,80±10,74	-0,37	,964
	Hasta (n=93)	Kontrol (n=87)	χ^2	P
Cinsiyet				
Kadın	26 (28,0%)	24 (27,6%)		
Erkek	67(72,0%)	63(72,4%)	0,003	0,956
Sigara kullanımı				
Var	52 (55,9%)	48 (55,2%)		
Yok	41 (44,1%)	39 (44,8%)	0,010	0,920
Sigara kullanım derecesi				
Kullanmıyor	41 (44,1%)	39 (44,8%)		
1-9 adet/gün	3 (3,2%)	3 (3,4%)		
10-19 adet/gün	15 (16,15%)	15 (17,2%)	0,402	0,995
20-39 adet/gün	23 (24,7%)	22 (25,3%)		
40-59 adet/gün	10 (10,8%)	7 (8,0%)		
60 ve üstü adet/gün	1 (1,1%)	1 (1,1%)		
Öğrenim Düzeyi				
Okur yazar değil	8(8,6%)	5 (5,7%)		
Okur yazar	4(4,3%)	4 (4,6%)		
İlköğretim	38(40,9%)	38 (43,7%)		
Lise	33(35,5%)	30 (34,5%)	0,636	0,959
Üniversite	10 (10,8%)	10 (11,5%)		
Doğum Yeri				
Köy	18(19,4%)	4(4,6%)		
İlçe	36(38,7%)	40(46,0%)	9.125	0,010
Şehir	39(41,9%)	43 (49,4%)		
Yaşadığı yer				
Köy	8(8,6%)	0		
İlçe	21(25,6%)	10(11,5%)	12.916	0,002
Şehir	64(68,8%)	77 (88,5%)		
İş Durumu				
Çalışıyor	17 (18,3%)	63 (72,4%)		
Çalışmıyor	73 (78,5%)	1 (1,1%)	112,156	<0,001
Emekli	1 (1,1%)	3 (3,4%)		
İşsiz	1 (1,1%)	10 (11,5%)		
Öğrenci	1(1,1%)	10 (11,5%)		
Medeni Hal				
Evli	52 (55,9%)	32 (36,8%)		
Bekar	37 (39,8%)	54 (62,1%)	9,749	0,021
Boşanmış	4 (4,3%)	1 (1,1%)		
Çocuk				
Var	40 (43,0%)	45 (51,7%)	1,042	0,307
Yok	53 (57,0%)	42 (48,3%)		
Sosyoekonomik durum				
Alt	45 (48,4%)	44 (50,6%)		
Orta	46 (49,5%)	36 (41,4%)	3,813	0,149
Üst	2 (2,2%)	7 (8,0%)		

4.1 ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUBUNUN DEMOGRAFİK VE PSİKİYATRİK ÖZGEÇMİŞ BULGULARI

Çalışmaya katılan sağlıklı kontrol grubunun psikiyatrik özgeçmişi bulunmamaktadır. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun psikiyatrik özgeçmişlerine ait bulgular tablo 2 ve tablo 3'te gösterildi. Hastaların psikiyatrik nedenle hastaneye yatış sayısı ortalaması $3,01 \pm 3,20$ defa, ortalama toplam hastalık süresi ise $12,4 \pm 9,14$ yıl olarak bulundu. Hasta grubunda 21 (22,6%) kişide intihar girişim öyküsü olduğu, intihar girişimi olan grupta girişim sayısı ortalamasının $0,52 \pm 1,17$ kez olduğu görüldü. Hasta grubunda 47 (50,5%) kişide kendine zarar verme davranışı olduğu, 55 (59,1%) kişide şiddet içeren davranış olduğu gözlemlendi. 67 erkek hastanın 38'inin (56,7%) askerliğini yaptığı, 15'inin (22,4%) askerlik yapmadığı, 14'ünün (20,9%) askerlikten raporla muhaf olduğu öğrenildi. 93 hastanın 23'ünün (24,7%) adli bir olaya karıştığı, 70'inin (75,3%) adli bir olaya karışmadığı izlendi.

93 hastanın 42'sinin (%45,2) ailesinde ruhsal hastalık öyküsü olduğu belirlendi. Ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan grupta; 7'sinin (%7,5) anne-babasinda, 21'inin (%22,6) kardeşinde, 2'sinin (%2,2) çocuğunda, 14'ünün (%15,1) birinci derece dışında kalan akrabalarında ruhsal hastalık öyküsü olduğu görüldü. Ailede görülen ruhsal hastalıklar tanılarına göre değerlendirildiğinde 18'inin (%19,4) psikotik bozukluk, 8'inin (%8,6) bipolar bozukluk, 9'unun (%9,7) depresif bozukluk, 4'ünün (%4,3) anksiyete bozukluğu, 1'inin (%1,1) alkol madde kullanım bozukluğu, 4'ünün (%4,3) tanısının belirli olmadığı öğrenildi.

93 şizofreni tanıli hastanın ailelerinden aldıkları destek değerlendirildiğinde 59'unun (%63,4) yeterli aile desteği aldığı, 26'sının (%28,0) yetersiz aile desteği aldığı, 8'inin (%8,6) aile desteği almadığı görüldü.

Tablo 2:Hasta grubunun psikiyatrik özgeçmiş bilgileri

	Hasta (n=93) ort± ss
Yatış sayısı	3,01±3,20
Hastalık süresi (yıl)	12,4±9,14
İntihar girişimi sayısı	0,52±1,17
	Hasta (n=93)
İntihar girişimi	
Var	21(%22,6)
Yok	72(%77,4)
Kendine zarar verme	
Var	47 (%50,5)
Yok	46 (%49,5)
Şiddet içeren davranış	
Var	55 (%59,1)
Yok	38 (%40,9)
Askerlik durumu (n=67)	
Var	38 (%56,7)
Yok	15 (%22,4)
Rapor	14 (%20,9)
Adli olaya karışma	
Var	23 (%24,7)
Yok	70 (%75,3)
Aile desteği alma	
Yeterli	59 (%63,4)
Yetersiz	26 (%28,0)
Yok	8 (%8,6)

Tablo 3:Hasta grubunun ailesinin psikiyatrik özgeçmiş bilgileri

	Hasta (n=93)
Ailede Ruhsal Hastalık	
Var	42 (%45,2)
Yok	51 (%54,8)
Ailede Ruhsal Hastalık Kimlerde Bulunmakta	
Yok	51 (%54,8)
Anne-Baba	7 (%7,5)
Kardeş	21 (%22,6)
Çocuk	2 (%2,2)
1.derece dışı akraba	14 (%15,1)
Ruhsal hastalık tanıları	
Yok	51 (%54,8)
Psikotik bozukluk	18 (%19,4)
Bipolar bozukluk	8 (%8,6)
Depresif bozukluk	9 (%9,7)
Anksiyete bozukluğu	4 (%4,3)
Alkol- madde kullanım bozukluğu	1 (%2,1)
Tanısı belli olmayan	4 (%4,3)

93 şizofreni tanılı hastadan yalnızca 1'inin (%1,1) katatoni ile giden şizofreni olduğu izlendi. Hasta grubunda 48 kişinin (%51,6) düzenli ilaç kullandığı, 37 kişinin (%39,8) düzenli ilaç kullanmadığı, 7 kişinin (%7,5) yetersiz ilaç kullandığı, 1 kişinin (%1,1) ilaç kullanıp kullanmadığının bilinmediği görüldü. 46 (%49,5) hasta ilaçlara bağlı yan etki yaşarken 47 (%50,5) hastada ilaç yan etkisi yoktu. 93 hastada ilaca bağlı yan etkiler ayrı ayrı değerlendirildiğinde; 36 (%38,7) hastada sedasyon, 24 (%25,8) hastada EPS, 9 (%9,7) hastada hiperprolaktinemi, 19 (%20,4) hastada cinsel işlev bozukluğu, 17 (%18,2) hastada antikolinergik, 1 (%1,1) hastada kardiyak, (%2,1), 2 (%2,2) hastada hematolojik yan etkiler olduğu izlendi. Hasta grubunun 35'inin (%37,6) düzenli kontrole geldiği, 58'sinin (%62,4) düzenli kontrole gelmediği tespit edildi. Hasta grubu tedavi bilgileri Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 4: Hasta grubu tedavi özellikleri

	Hasta (n=93) %
Düzenli ilaç kullanımı	
Var	48 (%51,6)
Yok	37 (%39,8)
Yetersiz	7 (%7,5)
Bilinmiyor	1 (%1,1)
İlaç yan etkisi	
Var	46(%49,5)
Yok	47 (%50,5)
Yan etki belirtileri	
Sedasyon	
Var	36 (%38,7)
Yok	57 (%61,3)
EPS	
Var	24 (%25,8)
Yok	69(%74,2)
Hiperprolaktinemi	
Var	9 (%9,7)
Yok	84 (%90,3)
Cinsel işlev bozukluğu	
Var	19 (%20,4)
Yok	74 (%79,6)
Antikolinerjik	
Var	17 (%18,3)
Yok	76 (%81,7)
Kardiyak	
Var	1 (%1,1)
Yok	92 (%98,9)
Hematolojik	
Var	2 (%2,2)
Yok	91 (%97,8)
Düzenli kontrole gelme	
Var	35 (%37,6)
Yok	58 (%62,4)

4.2 ÇALIŞMAYA KATILAN HASTA GRUBUNUN ÖLÇEK SKORU ORTALAMARI

93 şizofreni tanılı hastaya uygulanan PANSS toplam ortalama puanı 97,96±35,69, PANSS pozitif bulgular alt ölçeği ortalama puanı 23,27±10,30, PANSS negatif bulgular alt ölçeği ortalama puanı 23,29±8,17, PANSS genel psikopatoloji alt ölçeği ortalama puanı 51,50±19,50 idi. Klinik Global İzleme Ölçeği ortalama puanı

4,17±1,17 idi. Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği iş yaşamı alt ölçeği ortalama puanı 6,58±1,98, Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği sosyal yaşam alt ölçeği ortalama puanı 6,43±1,97, Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği aile yaşamı alt ölçeği ortalama puanı 6,44±2,08 idi. Calgary Depresyon Ölçeği ortalama puanı 6,56±3,62, Hamilton Anksiyete Ölçeği ortalama puanı 6,96±4,83 idi. Hasta grubuna uygulanan ölçeklerin değerleri Tablo 5’te gösterildi.

Tablo 5:Hasta grubu ölçek skorları

	Hasta (n=93) ort± ss
PANSS toplam	97,96±35,69
PANSS pozitif bulgular	23,27±10,30
PANSS negatif bulgular	23,29±8,17
PANSS genel psikopatoloji	51,50±19,50
CGI	4,17±1,17
Sheehan- iş yaşamı	6,58±1,98
Sheehan- sosyal yaşam	6,43±1,97
Sheehan- aile yaşamı	6,44±2,08
CDÖ	6,56±3,62
HAM-A	6,96±4,83

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, **CDÖ:** Calgary Depresyon Ölçeği, **HAM-A:** Hamilton Anksiyete Ölçeği, **CGI:** Klinik Global İzlenim Ölçeği

4.3 HASTA VE SAĞLIKLI KONTROL GRUPLARININ Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamıza katılan hasta ve kontrol gruplarının Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 6’da verilmiştir. Yapılan normal dağılım testlerinde ölçülen biyokimyasal parametreler normal dağılıma uymadığından (Kolmogorov-Smirnow testi sonuçları $p<0.05$ olduğundan) ikili karşılaştırmalar için non-parametrik Man-Whitney U testi yapıldı. Hasta grubunun serum Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi ($z=-6,663$, $p<0,001$; $z=-6,534$, $p<0,001$; $z=-8,552$, $p<0,001$; $z=-6,889$, $p<0,001$)

Tablo 6:Hasta ve kontrol gruplarının Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 sonuçlarının karşılaştırılması

	N	ort± ss	Median (Min-max)	z	P
Nrf2 (ng/ml)					
Hasta	93	1,47±0,78	1,18(0,28-3,64)	-6,663	p<0,001
Kontrol	87	2,35±0,88	2,35(0,50-3,71)		
Keap1(pg/ml)					
Hasta	93	1,37±0,75	1,10(0,20-3,64)	-6,534	p<0,001
Kontrol	87	2,30±0,98	2,30(0,21-3,77)		
Ho1 (ng/ml)					
Hasta	93	0,92±0,63	0,62(0,08-3,35)	-8,552	p<0,001
Kontrol	87	2,20±1,04	2,12(0,22-3,84)		
IL-38 (ng/L)					
Hasta	93	1,46±0,97	0,94(0,15-3,81)	-6,889	p<0,001
Kontrol	87	2,53±0,95	2,62(0,33-3,75)		

Nrf2: Nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2 , Keap1: Kelch benzeri ECH ilişkili protein 1, Ho1:Heme Oksijenaz-1 , IL-38:İnterlökin 38 ort: ortalama, ss: Standart sapma, p:Mann Whitney U test Anlamlılık düzeyi

Hasta grubunda kan parametrelerinin kendi aralarında olan etkisine ilişkin yapılan korelasyon analizinde Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 arasında pozitif yönde yüksek düzeyde anlamlı korelasyon saptandı (p<0.01). Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin birbirleri olan korelasyon analizi Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7:Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizi sonuçları

	IL-38	Nrf2	Keap1
Nrf2			
r _o	,782**		
P	,000		
Keap1			
r _o	,773**	,888**	
P	,000	,000	
Ho1			
r _o	,881**	,857**	,843**
P	,000	,000	,000

Nrf2: Nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2 , Keap1: Kelch benzeri ECH ilişkili protein 1, Ho1:Heme Oksijenaz-1 , IL-38:İnterlökin 38 p: Spearman Korelasyon anlamlılık değeri, r_o: Spearman Korelasyon Sayısı, **: istatistiksel anlamlılık ifade edenler

Hasta grubunun biyokimyasal parametreleri ile hastalara uygulanan PANSS toplam, PANSS negatif bulgular, PANSS genel psikopatoloji, Klinik global izlem ölçeği puanları ile serum Nrf2 ve Keap1 düzeyleri arasında negatif yönde düşük

düzeyde anlamlı korelasyon olduğu görüldü ($p<0.05$). PANSS pozitif bulgular Sheehan- aile yaşamı Sheehan- iş yaşamı, Sheehan- sosyal yaşam, Calgary Depresyon ve Hamilton anksiyete ölçek puanları ile kan parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). Hasta grubunda yapılan biyokimyasal parametreler ile ölçek skorları arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile ölçek skorlarının korelasyon analizi

	Nrf2	IL-38	Ho1	Keap1
PANSS toplam				
r_o	-,249*	-,179	-,128	-,206*
P	,016	,086	,220	,048
PANSS pozitif bulgular				
r_o	-,202	-,130	-,110	-,151
P	,052	,216	,294	,149
PANSS negatif bulgular				
r_o	-,234*	-,176	-,125	-,206*
P	,024	,091	,231	,048
PANSS genel psikopatoloji				
r_o	-,254*	-,182	-,126	-,226*
P	,014	,080	,229	,030
CGI				
r_o	-,226*	-,153	-,123	-,209*
P	,029	,143	,240	,045
Sheehan- iş yaşamı				
r_o	-,164	-,054	-,002	-,127
P	,115	,610	,988	,224
Sheehan- sosyal yaşam				
r_o	-,172	-,091	-,048	-,119
P	,099	,387	,647	,254
Sheehan- aile yaşamı				
r_o	-,184	-,084	-,049	-,156
P	,078	,423	,644	,135
CDÖ				
r_o	-,004	,003	,058	,041
P	,969	,974	,583	,699
HAM-A				
r_o	-,073	-,037	-,053	,001
P	,487	,723	,613	,991

Nrf2: Nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2 , Keap1: Kelch benzeri ECH ilişkili protein 1, Ho1:Heme Oksijenaz-1 , IL-38:İnterlökin 38, **PANSS**: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, **CDÖ**: Calgary Depresyon Ölçeği, **HAM-A**: Hamilton Anksiyete Ölçeği, **CGI**: Klinik Global İzlenim Ölçeği, p: Spearman Korelasyon anlamlılık değeri, r_o :Spearman Korelasyon Sayısı, *: istatistiksel anlamlılık ifade edenler

Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, intihar öyküsü, yatış sayısı ve sigara kullanımı ile biyokimyasal parametreler arasında; sadece yaş ile serum Ho1 düzeyi arasında ($r_o=-0,212$, $p=0,042$) ve IL-38 ile hastalık

süresi arasında negatif yönde zayıf düzeyde anlamlı korelasyon saptandı ($r_o=-0,235$, $p=0,024$). Biyokimyasal parametreler ile sosyodemografik veriler arasındaki korelasyon analizi sonuçları tablo 9’de gösterilmiştir.

Tablo 9: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile sosyodemografik verilerin korelasyon analizi

	Yaş	Cinsiyet	Hastalık süresi	İntihar öyküsü	Yatış sayısı	Sigara kullanımı
Nrf2						
r_o	-,186	-,106	-,095	-,143	-,091	,067
P	,074	,311	,365	,172	,388	,521
Keap1						
r_o	-,201	-,094	-,175	-,099	-,141	-,005
P	,053	,372	,093	,344	,178	,963
Ho1						
r_o	-,212*	-,088	-,198	-,054	-,141	-,007
P	,042	,402	,057	,606	,178	,945
IL-38						
r_o	-,199	-,175	-,235*	-,094	-,126	-,010
P	,056	,093	,024	,371	,228	,921

Nrf2: Nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2, Keap1: Kelch benzeri ECH ilişkili protein 1, Ho1:Heme Oksijenaz-1 , IL-38:İnterlökin 38, p: Spearman Korelasyon anlamlılık değeri, r_o :Spearman Korelasyon Sayısı, *: istatistiksel anlamlılık ifade edenler

Hasta grubunda yapılan tedaviye bağlı görülen yan etkiler ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yapılan analizde; serum NRF2, KEAP1, HO1, IL-38 düzeyleri ile yan etkiler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görülmedi ($p>0.05$). .Biyokimyasal parametreler ile ilaç yan etkileri arasındaki korelasyon analizi sonuçları tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hasta grubunda biyokimyasal parametreler ile ilaç yan etkilerinin korelasyon analizi

	YET	Sedasyon	EPS	HP	CİB	Anti-ach Yan etki	Kardiyak Yan etki	Hematolojik Yan etki
Nrf2								
r _o	,070	,091	,034	,022	,009	-,161	,101	,039
P	,507	,384	,744	,837	,932	,124	,336	,713
Keap1								
r _o	,090	,137	,022	,003	,041	-,117	,126	,069
P	,392	,191	,838	,974	,695	,266	,228	,511
Ho1								
r _o	,071	,141	,000	,016	-,106	-,112	,039	,072
P	,502	,176	1,000	,877	,311	,285	,712	,494
IL-38								
r _o	,022	,084	-,005	,005	-,062	-,050	,019	,036
P	,834	,424	,962	,964	,558	,636	,853	,733

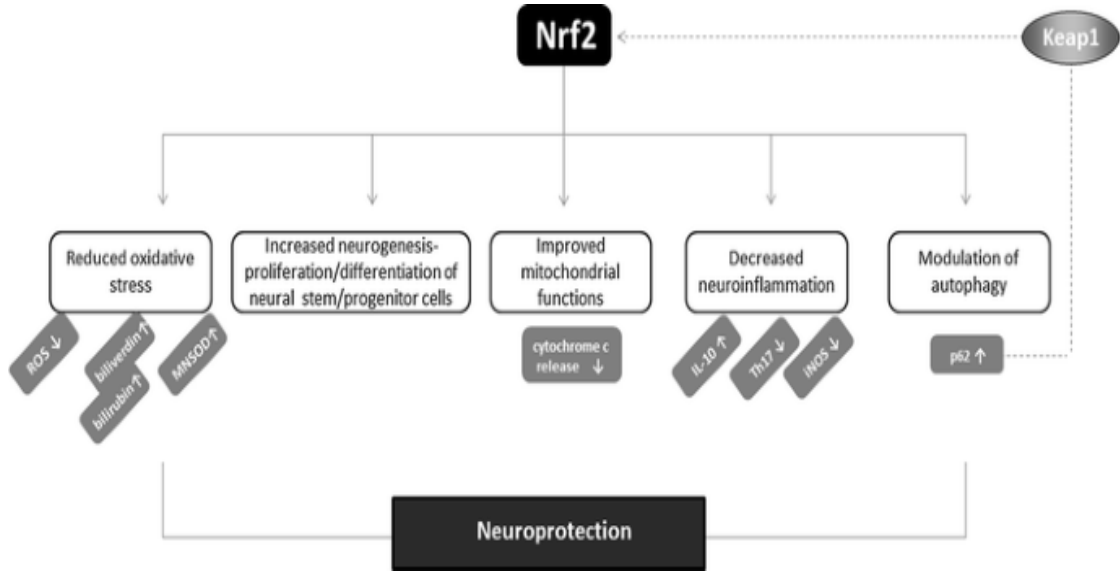
Nrf2: Nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2 , Keap1: Kelch benzeri ECH ilişkili protein 1, Ho1:Heme Oksijenaz-1 , IL-38:İnterlökin 38, p: Spearman Korelasyon anlamlılık değeri, r_o:Spearman Korelasyon Sayısı, *: istatistiksel anlamlılık ifade edenler, YET: toplam yan etki, EPS:ekstrapiramidal sistem yan etkisi; HP:hiperprolaktinemi, CİB: cinsel işlev bozukluğu, Anti-ach:antikolinerjik

93 hastanın tedavileri incelendiğinde 9 hastanın (%9,7) tipik antipsikotik kullandığı, 76 hastanın (%81,7) atipik antipsikotik kullandığı görüldü, 8 (%8,6) hastanın ise tipik ve atipik antipsikotiği kombine kullandığı görüldü. Yine bu hastaların 6'sının (%6,5) tipik depo antipsikotik, 25'inin (%26,9) atipik depo antipsikotik, 5'inin (%5,4) tipik ve atipik kombine depo antipsikotik kullandığı öğrenildi. Hasta grubunda Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 düzeylerinin hastaların ilaç kullanımını değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğine farklı çeşit antipsikotik kullananların sayıları az olduğu için ileri analiz ile bakılamadı.

5 TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı şizofreni hastalarında Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 serum düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre nasıl etkilendiğini incelemek ve hastalık şiddetiyle olan ilişkisini belirlemektir. Önemli bulgularımızdan birincisi; şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 serum düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük bulunmuş olması ve Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuş olmasıdır. İkinci önemli bulgumuz ise PANSS toplam, PANSS negatif bulgular, PANSS genel psikopatoloji, Klinik global izlem ölçeği puanları ile serum Nrf2 ve Keap1 düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon izlenmiş olmasıdır.

Eksojen ve/veya endojen nedenlere bağlı olarak oksidan ve antioksidan dengesinin bozulmasıyla meydana gelen oksidatif stres; hücrenin yapısında, DNA'da ve RNA'da bozulmalara neden olabilmektedir. Oksidatif stres Nrf2 gibi transkripsiyon faktörlerini aktive edebilir [184]. Hücrel radikal süpürücü sistemlerin kapasitesini aşan suprafizyolojik ROS seviyeleri oksidatif strese neden olabilir ve proinflatuar yolları aktive edebilir. İn vitro çalışmalar ve küçük in vivo deneyler antioksidanlar, şelatörler veya antioksidatif enzimlerle tedavinin ROS aracılı hasarı önleyebileceğini düşündürmektedir [185]. Nrf2; hücrel redoks dengesinin koruyucu antioksidan fazından ve faz II detoksifikasyon yanıtlarının düzenlenmesinden sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür. Aynı zamanda Nrf2; HO-1 dahil sitoprotektif genleri düzenleyen bir sitoprotektif transkripsiyon faktörüdür [150]. Normal koşullar altında Nrf2' nin sitozolik sekestrasyonundan sorumlu olan inhibitör protein KEAP1 oksidatif stres durumunda konformasyonel değişikliklere uğrar ve Nrf2'yi tutamaz hale gelir. Nrf2 daha sonra KEAP1'den ayrılır ve korunmuş antioksidan yanıt elementini dizisine bağlandığı çekirdeğe gelir [20]. Keap1-Nrf2 yolu, oksidatif stres ve ksenobiyotik hasara karşı en önemli hücrel savunma mekanizmalarından birini temsil eder [186]. HO-1'in aktivitesi ve ortaya çıkan ürünleri ise pro-anjiyojenik, antioksidan veya anti-inflatuar olarak işlev görür [148].



Şekil 4: Nrf2'nin olası nöroprotektif etki mekanizması [150]

Nrf2, birkaç olası mekanizma yoluyla nöroproteksiyona aracılık eder. Oksidatif stresin azaltılması, inflamasyonun modülasyonu ve otofaji süreci, Nrf2'nin sinir sistemindeki koruyucu etkilerine katkıda bulunabilir. Ayrıca p62, Keap1'in sekestrasyonu yoluyla Nrf2'yi doğrudan etkinleştirebilir.

Çeşitli çalışmalar, iskemik miyokardiyal hasarın patogenezinde ve buna bağlı kardiyak disfonksiyonda ROS veya RNS aşırı üretiminin oynadığı önemli rolü vurgulamıştır [187]. Önceki bir çalışma, Tsg101 (tümör duyarlılık geni 101) seviyelerinin yükselmesinin, p62-Keap1-Nrf2 sinyalini aktive ederek miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir [188]. Nrf2'nin, kardiyomiyositlerde GSH redoksunu düzenlemek ve kronik hipertansiyonda kalbi korumak için Nrf2 tarafından düzenlenen yolu aktive eden önemli bir redoks sinyali modülatörü olan NADPH oksidaz-4'ün aşağı akışında çalıştığı rapor edilmiştir [189, 190].

Diyanette oksidatif stres, kaslarda ve yağlarda glikoz alımını bozar ve pankreas hücrelerinden insülin salgılanmasını azaltır. Keap1-Nrf2 sisteminin antioksidan işlevi, hem insülin salgılanması hem de insüline duyarlı dokularda glukoz kullanımı yoluyla glukoz metabolizmasının sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Nrf2'nin lipid metabolizması ile ilgili genleri de düzenlediği bildirilmiştir. Bu nedenle Nrf2, hayvan modellerinde glukoz homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar. Önceki çalışmalar, Keap1-Nrf2 sisteminin pankreas b-hücrelerinde işlev gördüğünü ve Nrf2'nin pankreas b-hücrelerinde antioksidan enzim gen transkripsiyonunu düzenlediğini göstermiştir [191, 192]. Çeşitli çalışmalar, Nrf2-Keap1 yolunun kanserde oksidatif strese, kemoterapötik ajanlara ve radyoterapiye karşı koruduğunu

göstermiştir. Bununla birlikte, Nrf2 bozulması, inflamasyonun ilerlemesine ve nihayetinde kanser oluşumuna da yol açabilir. Nrf2-Keap1 yolunun ikili rolünün keşfi, bilim adamlarının kanserde Nrf2 sinyallemesini anlamalarını ve kanserin önlenmesi ve tedavisi için Nrf2'yi hedef alan farmakolojik bileşikler geliştirmelerini sağlamıştır [19, 130, 132, 193]. Nrf2, papiller renal hücreli karsinom, diyabet ve diyabetin neden olduğu komplikasyon ve böbrek hastalıkları, anti-oksidatif stres, solunum bozuklukları, sindirim hastalıkları, obezite ve metabolik bozukluklar, kardiyovasküler hastalık, anti-inflamasyon, romatizmal hastalıklar, multipl skleroz ve şizofreni için potansiyel terapötik rol sergiler. Nrf2 bu terapötik potansiyel rolü sitoprotektif olarak göstermiştir [110].

Nörobilişsel işlev bozukluğu olan Alzheimer hastalığı ile yapılan çalışmalar oksidatif stres ile apoptotik yolların (örneğin Bax, Bad ve kaspaz) ,amiloid β peptidlerinin ($A\beta$ 1-42) ve ayrıca nöronal ölüme yönelik tau fosforilasyonunun tetiklenebildiğini göstermişlerdir [194]. Yine Alzheimer hastalığı'nda yapılan hayvan modeli çalışmalarda $A\beta$ birikimi sırasında Nrf2-ARE yolağı zayıflatıldıktan sonra yapılan adenoviral Nrf2 gen nakli ile Nrf2 hedef genlerinin ekspresyonunun artmasına bağlı oksidatif strese duyarlılığının azaldığı ve amiloid toksisitesinden korunduğu bildirilmiştir [195]. Birkaç çalışma, Parkinson hastalığını (PD) Nrf2 yolunun farklı modelleriyle ilişkilendirmiştir. İnsan örneklerindeki veriler, PD' de Nrf2 nükleer translokasyonunun arttığını belirtmişlerdir. Ramsey ve ark. ise PD'de substantia nigra Nrf2 düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca yine bazı çalışmalar PD'de substantia nigra GSH seviyeleri düşerken HO-1 seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir [196-198]. Kalıcı sakatlık ve ani ölümlerin önemli nedenlerinden biri olan inme etkili olduğu bölgede beyin beslenmesini bozarak oksidatif stresi artırmaktadır. Deneysel çalışmalar iskemik inmeyi takiben Nrf2' nin endojen aktivasyonunu bildirmiştir, bu olayın hücrelerin iskemi/reperfüzyonda maruz kaldığı strese karşı fizyolojik bir yanıtı temsil ettiğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmaların çoğu inme sonrası farklı beyin bölgelerinde Nrf2, HO-1 düzeyinin yükseldiğini ve KEAP-1 düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir [199-201].

Oksidatif stresin psikiyatrik hastalıklar üzerine etkisini inceleyen çalışmalar giderek artmakla birlikte oksidatif stresin etiyopatogenezinde etkili olduğu düşünülen psikiyatrik hastalıkların semptomlarını geriletecek tedavi yöntemleri de son zamanlarda artarak incelenmeye devam etmektedir. Sıçanlarda oluşturulan travma

sonrası stres bozukluğu modelinde elektroakapunktur tedavisinin Nrf2 ve HO-1 ekspresyonunu artırdığı ve hipokampal nörojenezi artırdığı ve TSSB belirtilerini azalttığı gösterilmiştir [202]. Yine nöroinflamasyonun etkili olduğu düşünülen depresif bozuklukla ilgili yapılan bir çalışma; erkek Sprague Dawley sıçanlarda antioksidan ve antiinflamatuvar uçucu bir yağ olan karvakrolün etkilerini incelemişlerdir. Karvakrolün 20 mg/kg dozda endojen ana antioksidan Nrf2'yi aktive edebileceğini, bu da aşağı yönlü antioksidanların ekspresyonunu daha da düzenleyerek, sonunda lipopolisakkaridlerin neden olduğu nöroinflamasyonu ve nörodejenerasyonu iyileştirebileceğini bildirmişlerdir [203]. Bir başka çalışma da ise fensiklidin ile tetiklenen şizofreni fare modelinde anti-inflamatuar ve anti-oksidatif etkiler gösteren *Andrographis paniculate*'in prefrontal kortekte inflamasyonu azalttığı, semptomları geriletmediği ve Nrf2, HO-1 ve NQO-1'in ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir [204]. Şizofreni patofizyolojisinde de oksidatif stresin etkisine bakıldığı zaman çoğunlukla reaktif oksijen ürünlerinin yükseldiği ve antioksidanların azaldığı bildirilmiştir [205, 206]. Psikiyatrik hastalıkların oluşumunda Nrf2, Keap1, Ho1 sınırlı sayıda incelenmiştir. Bazı çalışmalarda otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi psikiyatrik hastalıkların oluşumunda Nrf2, Keap1, Ho1'in etkili olabileceği bildirilmiştir [207, 208]. Ayaydın ve ark.'nın 3-12 yaş aralığı otizm tanılı 43 hasta ve 41 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; otizm grubunda kontrol grubuna göre serum Nrf2, Keap1 düzeylerinin yüksek olduğu, HO-1 düzeylerinin ise düşük olduğu gösterilmiştir [208]. Yine Ayaydın ve ark.'nın 6-12 yaş aralığı dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanılı 41 çocuk ve 34 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu grubunda kontrol grubuna göre serum HO-1 düzeylerinin düşük olduğu, Keap1 düzeyinin yüksek olduğu görülmesine rağmen Nrf2 düzeylerinin farklılık göstermediği belirtilmiştir [209]. Akut psikozu olan hastalarda serum bilirubinin yükselmesiyle uyumlu bir şekilde oksidatif bilirubin metabolizmasının ürünleri olan idrar biyopirin konsantrasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir [210]. Bir çalışmada, konjuge ve konjuge olmayan bilirubin, sırasıyla akut psikoz ve kronik şizofreni ile ilişkilendirildi [211]. Shmarina ve ark. 40 paranoid şizofreni tanılı hasta, 22 alkole bağlı gelişen akut psikotik bozukluk tanılı hasta ve 25 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada; alkole bağlı gelişen akut psikotik bozukluk grubunda sağlıklı kontrollere göre Nrf2 ve HO-1'i kodlayan genlerin aktivitesinde belirgin artış olduğu, paranoid şizofreni grubunda ise kontrol grubuna göre Nrf2 ve HO-1'i kodlayan genlerinin transkripsiyonel

aktivitesinin azaldığını bildirmişlerdir [212]. Dopamin ilişkili hastalıklardan olan Huntington hastalığı ve Parkinson hastalığı ile ilgili invitro ve invivo yapılan çalışmalar ise Nrf2 eksikliğinin striatuma dopamin taşıyıcılarının seviyelerini azalttığı, Nrf2 ve HO-1 artışının da nigral dopamin nöronlarını koruyarak astrogliozis ve mikrogliozise karşı koruduğunu göstermişlerdir [213-216]. Dopaminin; bağışıklık hücrelerinin göçü, farklılaşması ve çoğalması üzerinde düzenleyici etkisi olduğu, ayrıca şizofreni hastalarında dopaminin dopaminerjik reseptörlere bağımlı eksitotoksiste veya dopaminden bağımsız olabilecek mitokondrial disfonksiyona bağlı oksidatif stres, NO azalması, BDNF azalması gibi mekanizmalarla hücre ölümünü indükleyebileceği ve nörodejenerasyona yol açabileceği literatürde belirtilmiştir [217].

Çalışma sonuçlarımıza göre etiyolojisinde dopaminin önemli yer aldığı şizofreni hastalarında antioksidan mekanizmada rol alan Nrf2, Keap1, Ho1'in düşük seyri meydana gelen oksidatif stresi dengelemekte yetersiz kalmış olabileceğini düşündürdü.

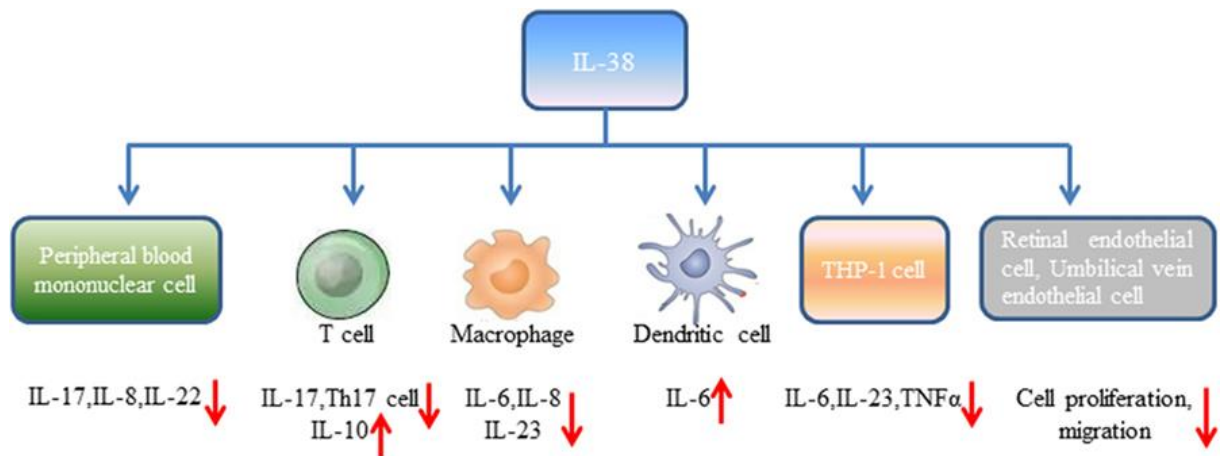
Cruz ve ark. 85 kronik şizofreni tanılı hasta ve 75 sağlıklı kontrole yaptıkları çalışmada oksidatif stres, lipid peroksidasyonunun bir ölçüsü olan glutatyon (GSH) ve tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin (TBARS) serum seviyelerini karşılaştırmışlardır ve hastalarda serum GSH seviyelerinde anlamlı azalma ve TBARS' ta anlamlı düzeyde artış olduğu bildirilmiştir. Hastalarda daha yüksek serum TBARS seviyelerinin çalışma belleği testindeki düşük performansla anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir [218]. Li ve ark. akut şizofreni tanılı hastalar ile yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrollere göre toplam antioksidan seviyenin (TAS) düşük olduğu ve TAS ile negatif belirtiler arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğunu belirtmişlerdir [219]. Çalışmamızda da hasta grubunda pozitif belirtilerden ziyade negatif belirtilerde ve hastalık şiddeti ile Nrf2 ve Keap1 düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştü. Bu da şizofreni hastalarında Nrf2 ve Keap1'in antioksidan etkilerinin pozitif belirtilerden ziyade negatif belirtilerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Negatif belirtiler daha çok mezokortikal yolak ile ilişkilidir ve bu yolakta dorsolateral prefrontal kortekse ve ventromedial prefrontal kortekste dopaminin azalmasına bağlı negatif semptomlar görülür [220, 221]. Prefrontal korteks, bilişsel ve yürütücü işlevlerle ilişkilidir ve bu devrelerin devam eden dejenerasyonu, olumsuz belirtilerde görülen eksikliklerin şiddetinin artmasını açıklayabilir. Yine

yapılan çalışmalar beyinin tüm bölgelerinin oksidatif strese karşı aynı duyarlılıkta olmadıklarını özellikle amigdala, hipokampus ve serebellar korteksin oksidatif strese karşı daha hassas olduğunu; bu bölgelerde artan oksidatif stresin hücre proliferasyonunu azaltabildiği, farklılaşma yeteneğini bozabildiği ve nöroplastisiteyi ve sinaptik iletimi bozabildiği bu sayede negatif belirtiler ve yürütücü işlemlerde bozulmalara neden olabileceğini belirtmişlerdir [222, 223].

Bu nedenle ileride planlanacak çalışmalar Nrf2 ve Keap1 şizofreni hastalarında yürütücü işlevleri nasıl etkilediğine yönelik tasarlanabilir.

Ewing ve ark. sıçanlarla yaptığı çalışmada HO-1 ve HO-2'nin yaşa bağlı azaldığını göstermişlerdir [224]. Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından farklılık olmasa da hasta grubunda yaş ile serum Ho1 düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Yaşa bağlı oksidatif stresin artması; oksidatif stresin zaten etiolojisinde yer aldığı şizofreni hastalarında bilişsel bozulma ve kardiyak hastalıklar riskini de daha fazla artırabileceği için bu açıdan da takiplerinin yapılması ayrıca önemlidir [150].

IL-38; IL-1 sitokin ailesinin üyesidir. IL-1 reseptör tip I'i bağlayan IL-1Ra ve IL-36Ra ile yüksek oranda homologdur ve etkileri IL-36Ra'nın etkilerine benzer. IL-36 reseptörüne bağlanır ve etkilerini, özellikle TH 17 yanıtını inhibe ederek gösterir [225].



Şekil 5: IL-38 etki mekanizması [226].

IL-38 gen polimorfizmlerinin, RA, SLE, psoriatik artrit, ankilozan olmayan spondilit (AS) ve sistemik juvenil artrit ankilozan spondilit dahil olmak üzere çeşitli

inflamatuvar otoimmün hastalıklarla ve kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir [227-230].

Romatoid artrit hastalarında yapılan çalışmalar ostreoartritli hastalara göre RA hastalarında IL-38 düzeylerinin sinoviyal aralıkta güçlü bir şekilde yükseldiğini göstermiştir [104]. Dekstran sülfat sodyum ile indüklenen fare kolit modelinde kolonda kontrol farelerine göre IL-38 mRNA ekspresyonunun daha yüksek olduğu buda inflamatuvar bağırsak hastalığı olan Chron'da IL-38 etkisi olabileceğini göstermiştir [231]. Bir başka çalışma akut KOAH alevlenmesinde stabil KOAH hastalarına göre serum IL-38 düzeylerinin daha yüksek seyrettiğini göstermiştir [232]. Daha çok otoimmün hastalıklarda araştırılan IL-38'in psikiyatrik hastalıklarda etkisi yeterince incelenmemiştir. Tsilioni ve ark. OSB' li çocukların amigdalasında IL-38 ve IL-36R'nin gen ekspresyonunun azaldığını bildirmişlerdir [31]. Bir başka çalışma farelerde *Ginkgo Biloba Ekstresinin* IL-37 ve IL-38'i içeren T helper lenfositleri ve serum anti-inflamatuvar sitokinlerin seviyeleri yükselterek hipokampus, hipotalamus ve kortekte nöroinflamasyonu azalttığını göstermiştir [233]. Travmatik beyin hasarı ve etanol intoksikasyonu ile ilgili yapılan bir hayvan deneyi çalışması; travmatik beyin hasarının hipokampusta glial aktivasyonu ve nöroinflamasyonu indükleyerek akut ve kronik hipokampal disfonksiyona neden olduğu ayrıca hipokampusta IL-33, IL-1 β , IL-38, TNF- α , IFN- α , IL-19'u yükselttiğini ve eşlik eden etanol intoksikasyonunun ise doz bağımlı bu sitokinleri aşağı regüle ettiğini göstermişlerdir [234]. Çalışmamızda şizofreni grubunda IL-38 düzeyi inceleyen ilk çalışma olduğu için oldukça önemlidir. Bulgularımızda IL-38 düzeyinin şizofreni grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlenmişti. IL-38 'in düşük konsantrasyonlarda özellikle doz düştükçe antiinflamatuvar etkisinin arttığı yüksek konsantrasyonlarda ise proinflamatuvar etkisinin olduğu belirtilmiştir bu da hasta grubunda IL-38'in inflamasyonu azaltmaya yönelik düşük seyrini açıklayabilir [30, 235]. Yapılan bazı çalışmalar dışarıdan verilen IL-38 enjeksiyonun verildiği ortamdaki akut inflamasyonu baskıladığını göstermişlerdir fakat uygulanacak IL-38'in doz bağımlı etkisi göz önüne alınınca uygulanacak tedavi dozunun iyi ayarlanması gerektiği önemi vurgulanmıştır [105, 231, 236]. Bu bilgi ileride şizofreni hastalarında tedavide IL-38' i hedef alan farmakolojik ajanların geliştirilmesi açısından önemli olabilir. Oksidatif stres ve inflamasyon karmaşık şekilde birbirleri ile etkileşime sahiptir. Şizofreni hastalarında da hem oksidatif stres

mekanizmalarında bozulmalar hem de inflamatuvar mediatörlerde dengeyi bozan artış ve azalışların olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [237, 238].

Nrf2 nin IL-10 u artırıp Th 17 aktivasyonunu azaltarak nöroinflamasyonu azalttığı ve IL-38 'in de temel etkisinin Th-17' yanıtını inhibe ettiği bilinmektedir. Bu da bize Nrf2 ile IL-38 birlikte mi çalışıyor sorusunu düşündürdü yine de bu mekanizmayı göstermek açısından ileri çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda serum IL-38 düzeyi ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştu. IL-38 'in doz bağımlı etkisi göz önüne alındığında hastalık süresinin uzamasıyla devam eden inflamasyonu etkili şekilde durdurmak için IL-38 düzeyinin düşürülerek antiinflamatuvar etkisini artırmaya yönelik bir savunma mekanizması olduğu düşünülmüştür.

Yakın zamanda yapılan bir çalışma IL-38 düzeyinin yaş, cinsiyet gibi faktörlerle değişkenlik göstermediği, vücut kitle indeksi artışı ile IL-38 düzeyinin azaldığını belirtmiştir [239]. Bizim çalışmamızda da IL-38 düzeyi ile yaş, cinsiyet değişkeni arasında ilişki olmadığı izlenmişti fakat katılımcılarda VKI bakılmamış olması kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Ayrıca IL-38 düzeyi ile şizofreni pozitif ve negatif semptomları ve hastalık şiddeti, sosyal işlevsellik ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı gözlenmişti. Literatürde daha önce bu konu ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Fakat bu durum bize IL-38'in hastalık semptomlarından ziyade patofizyolojide hücresel düzeyde etkilerinin olduğunu düşündürmüştür yine de bunu belirleyebilecek tasarıma sahip çalışmalar planlanmalıdır.

6 SONUÇ

Çalışmamızın önemli bulgularından birincisi; şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 serum düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük bulunmuş olması ve Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulunmuş olmasıdır. İkinci önemli bulgumuz ise PANSS toplam, PANSS negatif bulgular, PANSS genel psikopatoloji, Klinik global izlem ölçeği puanları ile serum Nrf2 ve Keap1 düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon izlenmiş olmasıdır. Çalışma sonuçlarımıza göre şizofreni hastalarında antioksidan mekanizmada rol alan Nrf2, Keap1, Ho1'in düşük seyri meydana gelen oksidatif stresle dengelemekte yetersiz kalmış olabileceğini düşündürdü. Çalışmamızda da hasta grubunda pozitif belirtilerden ziyade negatif belirtilerde ve hastalık şiddeti ile Nrf2 ve Keap1 düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu görülmüştü. Bu da şizofreni hastalarında Nrf2 ve Keap1'in antioksidan etkilerinin pozitif belirtilerden ziyade negatif belirtilerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda şizofreni grubunda IL-38 düzeyi inceleyen ilk çalışma olduğu için oldukça önemlidir. Bulgularımızda IL-38 düzeyinin şizofreni grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlenmişti. IL-38 'in düşük konsantrasyonlarda özellikle doz düştükçe antiinflamatuvar etkisinin arttığı yüksek konsantrasyonlarda ise proinflamatuvar etkisinin olduğu belirtilmiştir. Bu da hasta grubunda IL-38'in inflamasyonu azaltmaya yönelik düşük seyrini açıklayabilir. Çalışmamızda serum IL-38 düzeyi ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştu. IL-38 'in doz bağımlı etkisi göz önüne alındığında hastalık süresinin uzamasıyla devam eden inflamasyonu etkili şekilde durdurmak için IL-38 düzeyinin düşürülerek antiinflamatuvar etkisini artırmaya yönelik bir savunma mekanizması olduğu düşünülmüştür.

Elde edilmiş olan veriler değerlendirildiğinde kısıtlılıkları da göz önünde bulundurmak gerekir. Çalışmamızın kesitsel olması, çalışmaya dahil edilen hastalardan çoğunluğunun ilk atak şizofreni olmayıp uzun süre tedavi alan kronik hastalardan olması, hastalar arasında farklı tipte farklı dozlarda farklı sayılarda antipsikotik kullanımı olması, biyokimyasal parametrelerin sadece periferik kanda çalışılmış olması ve periferik kandaki değişimlerinin merkezi sinir sistemine yansımalarının bilinmemesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

Ayrıca VKI bakılmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Gelecekte şizofreni etyopatogenezinde Nrf2, Keap1, Ho1, IL-38 rolünü aydınlığa kavuşturmak için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.



7 KAYNAKLAR

1. Ertuğrul, A., Ş. Nörobiyolojisi, and T. Psikofarmakoloji, 1: 354. 2010, Ankara.
2. SUMMAKOĞLU, D. and B. ERTUĞRUL, *Şizofreni ve Tedavisi*. Lectio Scientific, 2018. **2**(1): p. 43-61.
3. Özcan, O., et al., *Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri*. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2015. **6**(3): p. 331-336.
4. Berlett, B.S. and E.R. Stadtman, *Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress*. Journal of Biological Chemistry, 1997. **272**(33): p. 20313-20316.
5. Motor, S., et al., *Evaluation of total antioxidant status, total oxidant status and oxidative stress index in patients with alopecia areata*. International journal of clinical and experimental medicine, 2014. **7**(4): p. 1089.
6. Aydin, M., et al., *Relationship between total antioxidant capacity and the severity of coronary artery disease*. Journal of clinical and experimental investigations, 2012. **3**(1): p. 22-28.
7. Şahin, D.Y., et al., *Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X*. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2012. **3**(2): p. 174-180.
8. Yan, L.-J. and R.S. Sohal, *Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998. **95**(22): p. 12896-12901.
9. Yan, L.-J., *Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance*. Redox Biology, 2014. **2**: p. 165-169.
10. Dokuyucu, R., et al., *Antioxidant effect of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia–reperfusion injury*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2014. **183**: p. 23-27.
11. Gupta, R.K., et al., *Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review*. Asian Pacific journal of cancer prevention, 2014. **15**(11): p. 4405-4409.
12. Sawa, A. and T.W. Sedlak, *Oxidative stress and inflammation in schizophrenia*. Schizophrenia research, 2016. **176**(1): p. 1-2.
13. Koga, M., et al., *Implications for reactive oxygen species in schizophrenia pathogenesis*. Schizophrenia research, 2016. **176**(1): p. 52-71.
14. Itoh, K., et al., *An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements*. Biochemical and biophysical research communications, 1997. **236**(2): p. 313-322.
15. Motohashi, H. and M. Yamamoto, *Nrf2–Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism*. Trends in molecular medicine, 2004. **10**(11): p. 549-557.
16. Venugopalreddy Bovilla, P.M., et al., *Therapeutic Potential of Targeting Nrf-2-Keap-1 Signaling in Breast Cancers*. 2017.

17. Suzuki, T. and M. Yamamoto, *Stress-sensing mechanisms and the physiological roles of the Keap1–Nrf2 system during cellular stress*. Journal of Biological Chemistry, 2017. **292**(41): p. 16817-16824.
18. Kerr, F., et al., *Direct Keap1-Nrf2 disruption as a potential therapeutic target for Alzheimer's disease*. PLoS genetics, 2017. **13**(3): p. e1006593.
19. Deshmukh, P., et al., *The Keap1–Nrf2 pathway: promising therapeutic target to counteract ROS-mediated damage in cancers and neurodegenerative diseases*. Biophysical reviews, 2017. **9**(1): p. 41-56.
20. Levonen, A.-L., et al., *Redox regulation of antioxidants, autophagy, and the response to stress: implications for electrophile therapeutics*. Free Radical Biology and Medicine, 2014. **71**: p. 196-207.
21. Ahmed, S.M.U., et al., *Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2017. **1863**(2): p. 585-597.
22. Kobayashi, E.H., et al., *Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription*. Nature communications, 2016. **7**(1): p. 1-14.
23. Thimmulappa, R.K., et al., *Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis*. The Journal of clinical investigation, 2016. **116**(4): p. 984-995.
24. Altamura, A.C., et al., *Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2013. **42**: p. 63-70.
25. Brown, A.S. and E.J. Derkits, *Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies*. American Journal of Psychiatry, 2010. **167**(3): p. 261-280.
26. Weizman, R. and H. Bessler, *Cytokines: stress and immunity—an overview*. Cytokines: Stress and Immunity. Edited by Plotnikoff NP, Faith RE, Murgu AJ, Good RA. Boca Raton, Fla, CRC Press, 1999: p. 1-15.
27. Vitkovic, L., J. Bockaert, and C. Jacque, *"Inflammatory" cytokines: neuromodulators in normal brain?* Journal of neurochemistry, 2000. **74**(2): p. 457-471.
28. Yuan, X., et al., *Role of IL-38 and its related cytokines in inflammation*. Mediators of inflammation, 2015. **2015**.
29. Garraud, T., et al., *The enigmatic role of IL-38 in inflammatory diseases*. Cytokine & growth factor reviews, 2018. **39**: p. 26-35.
30. van de Veerdonk, F.L., et al., *IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012. **109**(8): p. 3001-3005.
31. Tsilioni, I., et al., *IL-38 inhibits microglial inflammatory mediators and is decreased in amygdala of children with autism spectrum disorder*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020. **117**(28): p. 16475-16480.

32. Soygür, H., et al., *Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar*. 1. Baskı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2007. **500**.
33. Işık, E., *Güncel şizofreni*. 2006: Erdal Işık.
34. Işık, E., et al., *Alkol Madde Bağımlılığı*. 1. baskı. İstanbul: Sigma Publishing, 2015.
35. Prof. Dr. M. Orhan ÖZTÜRK and P.D.N.A. ULUŞAHİN, *RUH SAĞLIĞI VE BOZUKLUKLARI*. Şizofreni. Vol. 15. 2018, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri. p. 189-190.
36. Polat, S., *Şizofreni hastaları ve kardeşlerinde düşünce bozukluğu ve aile işlevleri ile ilişkileri*. 2010, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
37. Ceylan, M. and M.A. Çetin, *Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni*. İstanbul, Yerküre, 2005.
38. Prof. Dr. M. Orhan ÖZTÜRK and P.D.N.A. ULUŞAHİN, *RUH SAĞLIĞI VE BOZUKLUKLARI*. Şizofreni. Vol. 15. 2018, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri.
39. Ayşen Esen-Danacı, et al., *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. Şizofreni Kavramı: Dün, Bugün, Yarın, ed. Haldun SOYGÜR and Ş. ERKOÇ. Vol. 2. 2018, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. p. 7-8.
40. Bhati, M.T., *Defining psychosis: the evolution of DSM-5 schizophrenia spectrum disorders*. Current psychiatry reports, 2013. **15**(11): p. 1-7.
41. McGrath, J., et al., *Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality*. Epidemiologic reviews, 2008. **30**(1): p. 67-76.
42. Sadock, B., *Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri (Çev. Ed. A Bozkurt)*. İstanbul, Güneş Tıp Kitapevleri, 2009.
43. Binbay, T., et al., *Türkiye’de psikoz epidemiyolojisi: Yaygınlık tahminleri ve başvuru oranları üzerine sistematik bir gözden geçirme*. Turk Psikiyatri Derg, 2011. **22**(1): p. 40-52.
44. Öztürk, M.O. and A. Uluşahin, *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 2014: Nobel Tıp Kitabevleri.
45. Craddock, N. and M.J. Owen, *The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy*. The British Journal of Psychiatry, 2005. **186**(5): p. 364-366.
46. Kety, S.S., et al., *Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark*. Archives of general psychiatry, 1994. **51**(6): p. 442-455.
47. Ayano, G., *Schizophrenia: a concise overview of etiology, epidemiology diagnosis and management: review of literatures*. J Schizophrenia Res, 2016. **3**(2): p. 2-7.
48. Sullivan, P.F., K.S. Kendler, and M.C. Neale, *Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies*. Archives of general psychiatry, 2003. **60**(12): p. 1187-1192.
49. Hosak, L., *New findings in the genetics of schizophrenia*. World journal of psychiatry, 2013. **3**(3): p. 57.

50. Umut, G., et al., *Bir eğitim hastanesinde yatarak tedavi gören şizofreni hastalarında tedavi uyumu, içgörü ve agresyon ilişkisi*. Dusunen Adam, 2012. **25**: p. 212-20.
51. Ayşen Esen-Danacı, et al., *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. Şizofreninin Biyokimyası, ed. Özge AKGÜL and K. ALPTEKİN. Vol. 2. 2018, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 303-307.
52. Prof. Dr. M. Orhan ÖZTÜRK and P.D.N.A. ULUŞAHİN, *RUH SAĞLIĞI VE BOZUKLUKLARI. ŞİZOFRENİ*. Vol. 15. 2018, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri. p223.
53. Prof.Dr.M.Orhan ÖZTÜRK and P.D.N.A. ULUŞAHİN, *RUH SAĞLIĞI VE BOZUKLUKLARI. Şizofreni*. Vol. 15. 2018, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri. 223-227 p.
54. Bak, L.K., A. Schousboe, and H.S. Waagepetersen, *The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer*. Journal of neurochemistry, 2006. **98**(3): p. 641-653.
55. Harrison, P.J., A.J. Law, and S.L. Eastwood, *Glutamate receptors and transporters in the hippocampus in schizophrenia*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2003. **1003**(1): p. 94-101.
56. Poels, E., et al., *Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery*. Molecular psychiatry, 2014. **19**(1): p. 20-29.
57. Monti, J.M. and D. Monti, *Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs*. Sleep medicine reviews, 2004. **8**(2): p. 133-148.
58. Harrison, P.J., *The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation*. Brain, 1999. **122**(4): p. 593-624.
59. Nilsson, E., et al., *Fetal growth restriction and schizophrenia: a Swedish twin study*. Twin Research and Human Genetics, 2005. **8**(4): p. 402-408.
60. Reichenberg, A., et al., *Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorders*. Journal of clinical and experimental neuropsychology, 2006. **28**(2): p. 193-207.
61. Lieberman, J.A., *Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective*. Biological psychiatry, 1999. **46**(6): p. 729-739.
62. Csernansky, J.G., *Neurodegeneration in schizophrenia: evidence from in vivo neuroimaging studies*. TheScientificWorldJOURNAL, 2007. **7**: p. 135-143.
63. Ferrero-Miliani, L., et al., *Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation*. Clinical & Experimental Immunology, 2007. **147**(2): p. 227-235.
64. Sentürk, N., *Kütanöz inflamasyon/Cutaneous inflammation*. Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology, 2013. **47**(1): p. 28.
65. Cecil, R.L.F., L. Goldman, and A.I. Schafer, *Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition--Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine*. Vol. 1. 2012: Elsevier Health Sciences.

66. AK, K.V.A., Aster JC. "Inflammation and repair" Robbins Basic Pathology (9th edition) Saunders (Elsevier), 2013. **43**: p. 1781-5.
67. Akdis, C., et al., *Index to Volume 118*. J ALLERGY CLIN IMMUNOL, 2006.
68. Dybul, M., et al., *Immunology of HIV infection*. Fundamental Immunology. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: p. 1285-318.
69. Müller, C., I. Autenrieth, and A. Peschel, *Innate defenses of the intestinal epithelial barrier*. Cellular and molecular life sciences: CMLS, 2005. **62**(12): p. 1297-1307.
70. Lindsay, B., *The immune system*. Nicholson Essays in Biochemistry, 2016. **60**: p. 275-301.
71. Jacqueline, P. and C. Bryony, *An overview of the immune system*. Lancet, 2001. **357**(9270): p. 1777-89.
72. Muller, N. and M. J Schwarz, *The role of immune system in schizophrenia*. Current immunology reviews, 2010. **6**(3): p. 213-220.
73. Takeuchi, O. and S. Akira, *Pattern recognition receptors and inflammation*. Cell, 2010. **140**(6): p. 805-820.
74. Schaper, F. and S. Rose-John, *Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade*. Cytokine & growth factor reviews, 2015. **26**(5): p. 475-487.
75. Kany, S., J.T. Vollrath, and B. Relja, *Cytokines in inflammatory disease*. International journal of molecular sciences, 2019. **20**(23): p. 6008.
76. Singh, J., et al., *Molecular and cellular neurobiology of severe mood disorders*. Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, editors. *Textbook of Mood Disorders*. 2006, London: American Psychiatric Publishing Inc.
77. Baggiolini, M., B. Dewald, and B. Moser, *Human chemokines: an update*. Annual review of immunology, 1997. **15**: p. 675.
78. Monji, A., T. Kato, and S. Kanba, *Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia*. Psychiatry and clinical neurosciences, 2009. **63**(3): p. 257-265.
79. Ransohoff, R.M. and V.H. Perry, *Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses*. Annual review of immunology, 2009. **27**: p. 119-145.
80. Bilbo, S.D. and J.M. Schwarz, *Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system*. Frontiers in behavioral neuroscience, 2009. **3**: p. 14.
81. Monji, A., et al., *Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2013. **42**: p. 115-121.
82. Na, K.-S., H.-Y. Jung, and Y.-K. Kim, *The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2014. **48**: p. 277-286.

83. Meyer, U., *Anti-inflammatory signaling in schizophrenia*. Brain, behavior, and immunity, 2011. **25**(8): p. 1507-1518.
84. Meyer, U., M.J. Schwarz, and N. Müller, *Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond*. Pharmacology & therapeutics, 2011. **132**(1): p. 96-110.
85. Meyer, U., *Developmental neuroinflammation and schizophrenia*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2013. **42**: p. 20-34.
86. Takahashi, N. and T. Sakurai, *Roles of glial cells in schizophrenia: possible targets for therapeutic approaches*. Neurobiology of disease, 2013. **53**: p. 49-60.
87. Garver, D.L., R.L. Tamas, and J.A. Holcomb, *Elevated interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of a previously delineated schizophrenia subtype*. Neuropsychopharmacology, 2003. **28**(8): p. 1515-1520.
88. Söderlund, J., et al., *Activation of brain interleukin-1 β in schizophrenia*. Molecular psychiatry, 2009. **14**(12): p. 1069-1071.
89. Orlovska-Waast, S., et al., *Cerebrospinal fluid markers of inflammation and infections in schizophrenia and affective disorders: a systematic review and meta-analysis*. Molecular psychiatry, 2019. **24**(6): p. 869-887.
90. Scola, G. and A. Duong, *Prenatal maternal immune activation and brain development with relevance to psychiatric disorders*. Neuroscience, 2017. **346**: p. 403-408.
91. Brown, A.S., *Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia*. Frontiers in psychiatry, 2011. **2**: p. 63.
92. Prof. Dr. M. Orhan ÖZTÜRK and P.D.N.A. ULUŞAHİN, *RUH SAĞLIĞI VE BOZUKLUKLARI*. Şizofreni. Vol. 15. 2018, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri. p. 222-223.
93. Torrey, E.F., et al., *Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature*. Schizophrenia research, 1997. **28**(1): p. 1-38.
94. Miller, B.J., et al., *Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects*. Biological psychiatry, 2011. **70**(7): p. 663-671.
95. Uptegrove, R., N. Manzanares-Teson, and N.M. Barnes, *Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis*. Schizophrenia research, 2014. **155**(1-3): p. 101-108.
96. Noto, C., et al., *Circulating levels of sTNFR1 as a marker of severe clinical course in schizophrenia*. Journal of psychiatric research, 2013. **47**(4): p. 467-471.
97. Tan, Y., et al., *Increased interleukin-2 serum levels were associated with psychopathological symptoms and cognitive deficits in treatment-resistant schizophrenia*. Schizophrenia research, 2015. **169**(1-3): p. 16-21.
98. Lin, A., et al., *The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6*. Schizophrenia research, 1998. **32**(1): p. 9-15.

99. Maes, M., et al., *Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor*. Schizophrenia research, 2002. **54**(3): p. 281-291.
100. Mondelli, V., et al., *Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis*. Schizophrenia bulletin, 2015. **41**(5): p. 1162-1170.
101. de Witte, L., et al., *Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment*. Schizophrenia research, 2014. **154**(1-3): p. 23-29.
102. Lin, H., et al., *Cloning and characterization of IL-1HY2, a novel interleukin-1 family member*. Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(23): p. 20597-20602.
103. Bensen, J.T., et al., *Identification of a novel human cytokine gene in the interleukin gene cluster on chromosome 2q12-14*. Journal of Interferon & Cytokine Research, 2001. **21**(11): p. 899-904.
104. Takenaka, S.-i., et al., *IL-38: a new factor in rheumatoid arthritis*. Biochemistry and biophysics reports, 2015. **4**: p. 386-391.
105. Rudloff, I., et al., *Brief report: interleukin-38 exerts antiinflammatory functions and is associated with disease activity in systemic lupus erythematosus*. Arthritis & Rheumatology, 2015. **67**(12): p. 3219-3225.
106. Mora, J., et al., *Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses*. Journal of molecular cell biology, 2016. **8**(5): p. 426-438.
107. Boutet, M.-A., et al., *IL-38 overexpression induces anti-inflammatory effects in mice arthritis models and in human macrophages in vitro*. Annals of the rheumatic diseases, 2017. **76**(7): p. 1304-1312.
108. Zhang, J.-c., et al., *Keap1–Nrf2 signaling pathway confers resilience versus susceptibility to inescapable electric stress*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2018. **268**(8): p. 865-870.
109. Jayaram, S. and P.T. Krishnamurthy, *Role of microgliosis, oxidative stress and associated neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease: The therapeutic role of Nrf2 activators*. Neurochemistry international, 2021. **145**: p. 105014.
110. Khan, H., et al., *Flavonoids targeting NRF2 in neurodegenerative disorders*. Food and Chemical Toxicology, 2020. **146**: p. 111817.
111. Okawa, H., et al., *Hepatocyte-specific deletion of the keap1 gene activates Nrf2 and confers potent resistance against acute drug toxicity*. Biochemical and biophysical research communications, 2006. **339**(1): p. 79-88.
112. Yates, M.S., et al., *Genetic versus chemoprotective activation of Nrf2 signaling: overlapping yet distinct gene expression profiles between Keap1 knockout and triterpenoid-treated mice*. Carcinogenesis, 2009. **30**(6): p. 1024-1031.
113. Wang, H., et al., *RXR α inhibits the NRF2-ARE signaling pathway through a direct interaction with the Neh7 domain of NRF2*. Cancer research, 2013. **73**(10): p. 3097-3108.

114. Namani, A., et al., *Modulation of NRF2 signaling pathway by nuclear receptors: implications for cancer*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 2014. **1843**(9): p. 1875-1885.
115. Plafker, K.S., et al., *The ubiquitin-conjugating enzyme UbcM2 can regulate the stability and activity of the antioxidant transcription factor Nrf2*. Journal of biological chemistry, 2010. **285**(30): p. 23064-23074.
116. Canning, P., F.J. Sorrell, and A.N. Bullock, *Structural basis of Keap1 interactions with Nrf2*. Free Radical Biology and Medicine, 2015. **88**: p. 101-107.
117. Wang, X.J., et al., *Oxaliplatin activates the Keap1/Nrf2 antioxidant system conferring protection against the cytotoxicity of anticancer drugs*. Free Radical Biology and Medicine, 2014. **70**: p. 68-77.
118. Nioi, P., et al., *The carboxy-terminal Neh3 domain of Nrf2 is required for transcriptional activation*. Molecular and cellular biology, 2005. **25**(24): p. 10895-10906.
119. Katoh, Y., et al., *Two domains of Nrf2 cooperatively bind CBP, a CREB binding protein, and synergistically activate transcription*. Genes to Cells, 2001. **6**(10): p. 857-868.
120. Chowdhry, S., et al., *Nrf2 is controlled by two distinct 6-TrCP recognition motifs in its Neh6 domain, one of which can be modulated by GSK-3 activity*. Oncogene, 2013. **32**(32): p. 3765-3781.
121. Xiang, M., et al., *Nrf2: bane or blessing in cancer?* Journal of cancer research and clinical oncology, 2014. **140**(8): p. 1251-1259.
122. McMahon, M., et al., *Redox-regulated turnover of Nrf2 is determined by at least two separate protein domains, the redox-sensitive Neh2 degron and the redox-insensitive Neh6 degron*. Journal of Biological Chemistry, 2004. **279**(30): p. 31556-31567.
123. Itoh, K., et al., *Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain*. Genes & development, 1999. **13**(1): p. 76-86.
124. Li, Y., J.D. Paonessa, and Y. Zhang, *Mechanism of chemical activation of Nrf2*. PloS one, 2012. **7**(4): p. e35122.
125. Kansanen, E., et al., *The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer*. Redox biology, 2013. **1**(1): p. 45-49.
126. Tkachev, V., E. Menshchikova, and N. Zenkov, *Mechanism of the Nrf2/Keap1/ARE signaling system*. Biochemistry (Moscow), 2011. **76**(4): p. 407-422.
127. Nguyen, T., H. Huang, and C.B. Pickett, *Transcriptional regulation of the antioxidant response element: activation by Nrf2 and repression by MafK*. Journal of Biological Chemistry, 2000. **275**(20): p. 15466-15473.
128. Innamorato, N.G., et al., *The transcription factor Nrf2 is a therapeutic target against brain inflammation*. The Journal of Immunology, 2008. **181**(1): p. 680-689.

129. Chu, X.-Y., Y.-M. Liu, and H.-Y. Zhang, *Activating or inhibiting Nrf2?* Trends in Pharmacological Sciences, 2017. **38**(11): p. 953-955.
130. Taguchi, K. and M. Yamamoto, *The KEAP1–NRF2 system in cancer*. Frontiers in oncology, 2017. **7**: p. 85.
131. Sporn, M.B. and K.T. Liby, *NRF2 and cancer: the good, the bad and the importance of context*. Nature Reviews Cancer, 2012. **12**(8): p. 564-571.
132. Milkovic, L., N. Zarkovic, and L. Saso, *Controversy about pharmacological modulation of Nrf2 for cancer therapy*. Redox biology, 2017. **12**: p. 727-732.
133. Zhu, J., et al., *An overview of chemical inhibitors of the Nrf2-ARE signaling pathway and their potential applications in cancer therapy*. Free Radical Biology and Medicine, 2016. **99**: p. 544-556.
134. Dinkova-Kostova, A.T., R.V. Kostov, and P. Canning, *Keap1, the cysteine-based mammalian intracellular sensor for electrophiles and oxidants*. Archives of biochemistry and biophysics, 2017. **617**: p. 84-93.
135. Cullinan, S.B., et al., *The Keap1-BTB protein is an adaptor that bridges Nrf2 to a Cul3-based E3 ligase: oxidative stress sensing by a Cul3-Keap1 ligase*. Molecular and cellular biology, 2004. **24**(19): p. 8477-8486.
136. Kobayashi, A., et al., *Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2*. Molecular and cellular biology, 2004. **24**(16): p. 7130-7139.
137. Zhang, D.D., et al., *Keap1 is a redox-regulated substrate adaptor protein for a Cul3-dependent ubiquitin ligase complex*. Molecular and cellular biology, 2004. **24**(24): p. 10941-10953.
138. Jain, A., et al., *p62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates a positive feedback loop by inducing antioxidant response element-driven gene transcription*. Journal of biological chemistry, 2010. **285**(29): p. 22576-22591.
139. Watai, Y., et al., *Subcellular localization and cytoplasmic complex status of endogenous Keap1*. Genes to Cells, 2007. **12**(10): p. 1163-1178.
140. Karapetian, R.N., et al., *Nuclear oncoprotein prothymosin α is a partner of Keap1: implications for expression of oxidative stress-protecting genes*. Molecular and cellular biology, 2005. **25**(3): p. 1089-1099.
141. Lu, M.C., et al., *The Keap1–Nrf2–ARE pathway as a potential preventive and therapeutic target: an update*. Medicinal research reviews, 2016. **36**(5): p. 924-963.
142. Suzuki, T., J. Maher, and M. Yamamoto, *Select Heterozygous Keap1 Mutations Have a Dominant-Negative Effect on Wild-Type Keap1 In Vivo Demonstration of Dominant-Negative Effect of Keap1 Mutants*. Cancer research, 2011. **71**(5): p. 1700-1709.
143. Kopacz, A., et al., *Beyond repression of Nrf2: An update on Keap1*. Free Radical Biology and Medicine, 2020. **157**: p. 63-74.

144. Wakabayashi, N., et al., *Protection against electrophile and oxidant stress by induction of the phase 2 response: fate of cysteines of the Keap1 sensor modified by inducers*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2004. **101**(7): p. 2040-2045.
145. Keum, Y.-S. and B.Y. Choi, *Molecular and chemical regulation of the Keap1-Nrf2 signaling pathway*. Molecules, 2014. **19**(7): p. 10074-10089.
146. Scapagnini, G., et al., *Gene expression profiles of heme oxygenase isoforms in the rat brain*. Brain research, 2002. **954**(1): p. 51-59.
147. Dennery, P.A., *Regulation and role of heme oxygenase in oxidative injury*. Current topics in cellular regulation, 2001. **36**: p. 181-199.
148. Loboda, A., et al., *Heme oxygenase-1 and the vascular bed: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities*. Antioxidants & redox signaling, 2008. **10**(10): p. 1767-1812.
149. Schipper, H.M., et al., *The sinister face of heme oxygenase-1 in brain aging and disease*. Progress in neurobiology, 2019. **172**: p. 40-70.
150. Loboda, A., et al., *Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism*. Cellular and molecular life sciences, 2016. **73**(17): p. 3221-3247.
151. Yang, Y., et al., *An overview of the molecular mechanisms and novel roles of Nrf2 in neurodegenerative disorders*. Cytokine & growth factor reviews, 2015. **26**(1): p. 47-57.
152. Prabakaran, S., et al., *Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress*. Molecular psychiatry, 2004. **9**(7): p. 684-697.
153. Mehindate, K., et al., *Proinflammatory cytokines promote glial heme oxygenase-1 expression and mitochondrial iron deposition: implications for multiple sclerosis*. Journal of neurochemistry, 2001. **77**(5): p. 1386-1395.
154. Schipper, H.M., *Heme oxygenase expression in human central nervous system disorders*. Free Radical Biology and Medicine, 2004. **37**(12): p. 1995-2011.
155. Schipper, H.M., *Glial HO-1 expression, iron deposition and oxidative stress in neurodegenerative diseases*. Neurotoxicity research, 1999. **1**(1): p. 57-70.
156. Dalman, C. and J. Cullberg, *Neonatal hyperbilirubinaemia—a vulnerability factor for mental disorder?* Acta Psychiatrica Scandinavica, 1999. **100**(6): p. 469-471.
157. Edition, F., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Am Psychiatric Assoc, 2013. **21**(21): p. 591-643.
158. Prof. Dr. M. Orhan ÖZTÜRK and P.D.N.A. ULUŞAHİN, *RUH SAĞLIĞI VE BOZUKLUKLARI*. Şizofreni. Vol. 15. 2018, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri. p.212-215.
159. Wiersma, D., et al., *Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort*. Schizophrenia bulletin, 1998. **24**(1): p. 75-85.
160. Remschmidt, H. and F. Theisen, *Early-onset schizophrenia1*. Neuropsychobiology, 2012. **66**(1): p. 63-69.

161. Herz, M.I., et al., *A program for relapse prevention in schizophrenia: a controlled study*. Archives of general psychiatry, 2000. **57**(3): p. 277-283.
162. Sadock, B.J., V.A. Sadock, and P. Ruiz, *Comprehensive textbook of psychiatry*. Vol. 1. 2000: lippincott Williams & wilkins Philadelphia.
163. Üçok, A., et al., *Şizofreni hastalarında bütüncül yaklaşımlı grup tedavisinin yaşam kalitesine etkisi: bir yıllık uygulama sonuçları*. Nöropsikiyatri Arşivi, 2002. **39**: p. 113-118.
164. Sevinçok, L., *Şizofrenide psikososyal tedaviler*. Şizofreni dizisi, 2000. **1**: p. 72-80.
165. Ayşen Esen-Danacı, et al., *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. Şizofrenide İlaç Tedavileri. Vol. 2. 2018, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. p 389.
166. Reynolds, G.P. and S.L. Kirk, *Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment– pharmacological mechanisms*. Pharmacology & therapeutics, 2010. **125**(1): p. 169-179.
167. Prof. Dr. M. Orhan ÖZTÜRK and P.D.N.A. ULUŞAHİN, *RUH SAĞLIĞI VE BOZUKLUKLARI*. Ruhsal Bozukluklarda İlaç Sağaltımı. Vol. 15. 2018, Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri. p. 645-646.
168. Howes, O.D. and R.M. Murray, *Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model*. The Lancet, 2014. **383**(9929): p. 1677-1687.
169. Cetin, M., et al., *Today's psychopharmacological treatments: Results, problems, new perspectives*. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 2012. **22**(2): p. 198-204.
170. Kapur, S., et al., *Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia*. American Journal of Psychiatry, 2000. **157**(4): p. 514-520.
171. Buchanan, R.W., et al., *The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements*. Schizophrenia bulletin, 2010. **36**(1): p. 71-93.
172. Sikich, L., et al., *Double-blind comparison of first-and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study*. American Journal of Psychiatry, 2008. **165**(11): p. 1420-1431.
173. Chien, W.T. and A.L. Yip, *Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part I: an overview and medical treatments*. Neuropsychiatric disease and treatment, 2013. **9**: p. 1311.
174. Ayşen Esen-Danacı, et al., *Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar*. Şizofreni Elektrokonvulzif Tedavi ve Diğer Beyin Uyarım Tedavileri, ed. Ş. Can GÜREL and A.E.A. YAĞCIOĞLU. Vol. 2. 2018, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. p. 476.
175. Landolt, K., et al., *Unmet needs in patients with first-episode schizophrenia: a longitudinal perspective*. Psychological medicine, 2012. **42**(7): p. 1461-1473.
176. Doering, S., et al., *Predictors of relapse and rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder*. Schizophrenia bulletin, 1998. **24**(1): p. 87-98.

177. Kostakoğlu, A., et al., *Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği*. Türk psikoloji dergisi, 1999. **14**(44): p. 23-32.
178. Leucht, S., et al., *What does the PANSS mean?* Schizophrenia research, 2005. **79**(2-3): p. 231-238.
179. Guy, W., *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. 1976: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service
180. Sheehan, D. and K. Harnett-Sheehan, *Raj 37*. BA. The measurement of disability. Int Clin Psychopharmacol, 1996. **11**: p. 89-95.
181. Addington, D., J. Addington, and E. Maticka-Tyndale, *Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale*. The British journal of psychiatry, 1993. **163**(S22): p. 39-44.
182. YAZICI, M.K., et al., *Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması*. Türk Psikiyatri Dergisi, 1998. **9**(2): p. 114-117.
183. Hamilton, M., *Hamilton anxiety rating scale*. Brit J Med Psychol, 1959. **32**: p. 50-55.
184. Checa, J. and J.M. Aran, *Reactive oxygen species: drivers of physiological and pathological processes*. Journal of Inflammation research, 2020. **13**: p. 1057.
185. Dreger, H., et al., *Protection of vascular cells from oxidative stress by proteasome inhibition depends on Nrf2*. Cardiovascular research, 2010. **85**(2): p. 395-403.
186. Sihvola, V. and A.-L. Levonen, *Keap1 as the redox sensor of the antioxidant response*. Archives of biochemistry and biophysics, 2017. **617**: p. 94-100.
187. Bai, Y., et al., *Sulforaphane protects against cardiovascular disease via Nrf2 activation*. Oxidative medicine and cellular longevity, 2015. **2015**.
188. Deng, S., et al., *Tsg101 Regulates the P62-Keap1-Nrf2 Axis in Cardiomyocytes to Protect Against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury*. Circulation, 2017. **136**(suppl_1): p. A19367-A19367.
189. Kobayashi, M. and M. Yamamoto, *Molecular mechanisms activating the Nrf2-Keap1 pathway of antioxidant gene regulation*. Antioxidants & redox signaling, 2005. **7**(3-4): p. 385-394.
190. Smyrnias, I., et al., *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-4-dependent upregulation of nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 protects the heart during chronic pressure overload*. Hypertension, 2015. **65**(3): p. 547-553.
191. Uruno, A., Y. Yagishita, and M. Yamamoto, *The Keap1-Nrf2 system and diabetes mellitus*. Archives of biochemistry and biophysics, 2015. **566**: p. 76-84.
192. Hayes, J.D. and A.T. Dinkova-Kostova, *The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism*. Trends in biochemical sciences, 2014. **39**(4): p. 199-218.
193. Lu, K., et al., *NRF2 Induction Supporting Breast Cancer Cell Survival Is Enabled by Oxidative Stress-Induced DPP3-KEAP1 Interaction*. DPP3, KEAP1, and NRF2 in Breast Cancer. Cancer research, 2017. **77**(11): p. 2881-2892.

194. Mohandas, E., V. Rajmohan, and B. Raghunath, *Neurobiology of Alzheimer's disease*. Indian journal of psychiatry, 2009. **51**(1): p. 55-61.
195. Kanninen, K., et al., *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protects against beta amyloid*. Molecular and Cellular Neuroscience, 2008. **39**(3): p. 302-313.
196. Perry, T.L. and V.W. Yong, *Idiopathic Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and glutathione metabolism in the substantia nigra of patients*. Neuroscience letters, 1986. **67**(3): p. 269-274.
197. Schipper, H., A. Liberman, and E. Stopa, *Neural heme oxygenase-1 expression in idiopathic Parkinson's disease*. Experimental neurology, 1998. **150**(1): p. 60-68.
198. Ramsey, C.P., et al., *Expression of Nrf2 in neurodegenerative diseases*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2007. **66**(1): p. 75-85.
199. Tanaka, N., et al., *Expression of Keap1–Nrf2 system and antioxidative proteins in mouse brain after transient middle cerebral artery occlusion*. Brain research, 2011. **1370**: p. 246-253.
200. Takagi, T., et al., *Temporal activation of Nrf2 in the penumbra and Nrf2 activator-mediated neuroprotection in ischemia–reperfusion injury*. Free Radical Biology and Medicine, 2014. **72**: p. 124-133.
201. Han, J., et al., *(–)-Epigallocatechin gallate protects against cerebral ischemia-induced oxidative stress via Nrf2/ARE signaling*. Neurochemical research, 2014. **39**(7): p. 1292-1299.
202. Zhou, C.-h., et al., *Electroacupuncture pretreatment ameliorates PTSD-like behaviors in rats by enhancing hippocampal neurogenesis via the Keap1/Nrf2 antioxidant signaling pathway*. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2019. **13**: p. 275.
203. Naeem, K., et al., *Natural dietary supplement, carvacrol, alleviates LPS-induced oxidative stress, neurodegeneration, and depressive-like behaviors via the Nrf2/HO-1 pathway*. Journal of Inflammation Research, 2021. **14**: p. 1313.
204. Wang, X., et al., *Andrographolide improves PCP-induced schizophrenia-like behaviors through blocking interaction between NRF2 and KEAP1*. Journal of Pharmacological Sciences, 2021. **147**(1): p. 9-17.
205. Akyol, Ö., et al., *The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients: the possible role of oxidant/antioxidant imbalance*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2002. **26**(5): p. 995-1005.
206. Ranjekar, P.K., et al., *Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients*. Psychiatry research, 2003. **121**(2): p. 109-122.
207. Nadeem, A., et al., *Differential regulation of Nrf2 is linked to elevated inflammation and nitritative stress in monocytes of children with autism*. Psychoneuroendocrinology, 2020. **113**: p. 104554.
208. Ayaydin, H., et al., *High KEAP1, NRF2 and Low HO-1 Serum Levels in Children with Autism*. Archives of Neuropsychiatry, 2020. **57**(4): p. 274.

209. Ayaydin, H., et al., *Low HO-1 and high KEAP1 serum levels in children with attention deficit hyperactivity disorder: the first clinical study*. Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi, 2020. **21**(3).
210. Yasukawa, R., et al., *Increased urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, in patients with schizophrenia*. Psychiatry research, 2007. **153**(2): p. 203-207.
211. Radhakrishnan, R., et al., *Association between unconjugated bilirubin and schizophrenia*. Psychiatry research, 2011. **189**(3): p. 480-482.
212. Shmarina, G., et al., *NRF2 and HMOX1 gene expression against the background of systemic oxidative stress in patients with acute psychosis*. Russian Journal of Genetics, 2020. **56**(1): p. 96-102.
213. Jazwa, A., et al., *Pharmacological targeting of the transcription factor Nrf2 at the basal ganglia provides disease modifying therapy for experimental parkinsonism*. Antioxidants & redox signaling, 2011. **14**(12): p. 2347-2360.
214. Johnson, J.A., et al., *The Nrf2–ARE pathway: an indicator and modulator of oxidative stress in neurodegeneration*. Annals of the new York Academy of Sciences, 2008. **1147**(1): p. 61-69.
215. Innamorato, N.G., et al., *Different susceptibility to the Parkinson's toxin MPTP in mice lacking the redox master regulator Nrf2 or its target gene heme oxygenase-1*. PloS one, 2010. **5**(7): p. e11838.
216. Calkins, M.J., et al., *Protection from mitochondrial complex II inhibition in vitro and in vivo by Nrf2-mediated transcription*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005. **102**(1): p. 244-249.
217. Pérez-Neri, I., et al., *Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia*. Neurochemical research, 2006. **31**(10): p. 1279-1294.
218. Cruz, B.F., et al., *Investigating potential associations between neurocognition/social cognition and oxidative stress in schizophrenia*. Psychiatry Research, 2021. **298**: p. 113832.
219. Li, X.F., et al., *Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2011. **35**(4): p. 1064-1067.
220. Correll, C.U. and N.R. Schooler, *Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment*. Neuropsychiatric disease and treatment, 2020.
221. Akdis, M., et al., *Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016. **138**(4): p. 984-1010.
222. Salim, S., *Oxidative stress and the central nervous system*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2017. **360**(1): p. 201-205.
223. Patki, G., et al., *Grape powder intake prevents ovariectomy-induced anxiety-like behavior, memory impairment and high blood pressure in female Wistar rats*. PloS one, 2013. **8**(9): p. e74522.

224. Ewing, J. and M. Maines, *Regulation and expression of heme oxygenase enzymes in aged-rat brain: age related depression in HO-1 and HO-2 expression and altered stress-response*. Journal of neural transmission, 2006. **113**(4): p. 439-454.
225. Palomo, J., et al., *The interleukin (IL)-1 cytokine family—Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases*. Cytokine, 2015. **76**(1): p. 25-37.
226. Xu, W.-D. and A.-F. Huang, *Role of interleukin-38 in chronic inflammatory diseases: a comprehensive review*. Frontiers in immunology, 2018. **9**: p. 1462.
227. Rahman, P., et al., *Association between the interleukin-1 family gene cluster and psoriatic arthritis*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2006. **54**(7): p. 2321-2325.
228. Chou, C.T., et al., *Replication of association of IL1 gene complex members with ankylosing spondylitis in Taiwanese Chinese*. Annals of the rheumatic diseases, 2006. **65**(8): p. 1106-1109.
229. Guo, Z., et al., *Association of IL-1 gene complex members with ankylosing spondylitis in Chinese Han population*. International journal of immunogenetics, 2010. **37**(1): p. 33-37.
230. Jung, M., et al., *The interleukin-1 family gene polymorphisms in Korean patients with rheumatoid arthritis*. Scandinavian journal of rheumatology, 2010. **39**(3): p. 190-196.
231. Boutet, M.A., et al., *Distinct expression of interleukin (IL)-36 α , β and γ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease*. Clinical & Experimental Immunology, 2016. **184**(2): p. 159-173.
232. Zhu, Y., et al., *Interleukin-38 expression and clinical significance in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Zhonghua yi xue za zhi, 2018. **98**(10): p. 759-762.
233. Zhang, L., et al., *Ginkgo Biloba Extract Reduces Cardiac and Brain Inflammation in Rats Fed a HFD and Exposed to Chronic Mental Stress through NF- κ B Inhibition*. Mediators of Inflammation, 2022. **2022**.
234. Olde Heuvel, F., et al., *STAT6 mediates the effect of ethanol on neuroinflammatory response in TBI*. Brain, Behavior, and Immunity, 2019. **81**: p. 228-246.
235. Han, Y., et al., *IL-38 ameliorates skin inflammation and limits IL-17 production from $\gamma\delta$ T cells*. Cell reports, 2019. **27**(3): p. 835-846. e5.
236. Xie, L., et al., *IL-38: a new player in inflammatory autoimmune disorders*. Biomolecules, 2019. **9**(8): p. 345.
237. Bitanihirwe, B.K. and T.-U.W. Woo, *Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2011. **35**(3): p. 878-893.
238. Goldsmith, D., M. Rapaport, and B. Miller, *A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression*. Molecular psychiatry, 2016. **21**(12): p. 1696-1709.
239. Al-bassam, W.W., et al., *Evaluation of interleukin-38 levels in serum of patients with coronavirus disease 2019*. Journal of Medical Virology, 2022.



8 EKLER

Ek-1: Klinik Araştırmalar İçin Aydınlatılmış Onam Formu (Hekimin Açıklaması)

Hastalığınız olan şizofrenide heme oksijenaz-1, kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1, nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2 ve İnterlökin-38 düzeylerinin araştırılmasını amaçlamaktayız. Araştırmanın ismi “Şizofreni Hastalarında Heme Oksijenaz-1(HO-1),Kelch Benzeri ECH İle İlişkili Protein 1 (KEAP1), Nükleer Faktör Eritroid-2 İle İlişkili Faktör 2 (NRF2) Ve İnterlökin-38(IL-38) Düzeylerinin Araştırılması ” dır. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni mevcut psikiyatrik hastalığınızdır. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda takip ve tedavi edilen şizofreni hastalarında heme oksijenaz-1, kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1, nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2 ve İnterlökin-38 düzeylerinin hastalık ile ilişkili olarak değişimini inceleyen bir araştırma gerçekleştirilecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 (1-2 tüp) ml. kadar kan almamız gerekmektedir. Alacağımız bu kandan, hastalığınızla ilişkili olan birtakım maddelerin düzeyi ölçülecektir. Bu aşamada başarısız olunduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir. Ayrıca hastalığınız ile ilgili bazı testler (sorular sorularak) tarafımızca uygulanacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. *Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:* 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması

veya enfeksiyon riski vardır. *Yapılacak testlerin getirebileceği olası riskler:* Yapılacak testin getirebileceği herhangi bir risk yoktur. *Yapılacak testlerin getireceği olası yararlar:* Böyle bir analiz ilgili hastalığınız olan şizofreninin beyinde meydana getirebileceği birtakım moleküler değişikliklerin hastalıkla ilişkisi araştırılacak olup ilerde tedavisi için yeni fikirler vermesi muhtemeldir.

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

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Hasan ÜLKER tarafından Dicle Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (gönüllü) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda*

bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim)

Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Hasan ÜLKER 0(553) nolu cep veya 0(412) 2488001-4358 nolu iş telefonlarından ve Dicle Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalındaki adresinden arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İstediğim anda çalışmadan çıkabilirim, istemediğim takdirde bana ait veriler benim iznim olmadan bilimsel amaçlı dahi kullanılmayacaktır. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza.

Görüşme tanığı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim:

Adı, soyadı :

Adres:

Tel:

İmza:



Ek-2: Sosyodemografik Veri Formu

1-ADI SOYADI İLK HARFLERİ:

2- TARİH:

3-CİNSİYET :1-Erkek 2-Kadın

4-YAŞ :

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

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

7-MEDENİ DURUMUZ: () Bekar, () Evli

8-TOPLAM ÖĞRENİM SÜRESİ :

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

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

11-HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI:

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

13-SİGARA KULLANIMI ; () Var , () 2-Yok

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

15-TANI KONULDUKTAN SONRA GEÇEN HASTALIK SÜRESİ:

16-HASTANEYE YATIŞ SAYISI:

17-HASTANEDE KALİŞ SÜRESİ (TOPLAM GÜN):

18-İNTİHAR GİRİŞİMİ: () Var , () Yok

19-TOPLAM İNTİHAR GİRİŞİM SAYISI:

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

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

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

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

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

25-DÜZENLİ İLAÇ KULLANIMI YOKSA SÜRESİ:

26-EN SON ÖNERİLEN PSİKİYATRİK İLAÇLAR:

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

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

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

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

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

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

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

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

Ek-4: Klinik Global İzleme Ölçeği

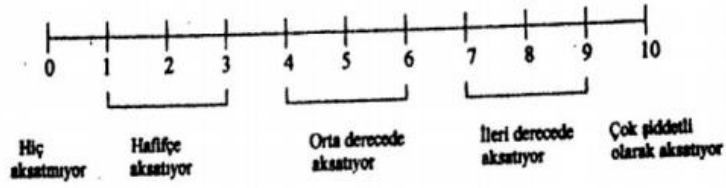
KGI (Klinik Global İzlenim Ölçeği)

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

Ek-5 Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği

SHEEHAN YETİYİTİMİ ÖLÇEĞİ

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



İş:

Şu anda sorunuz nedeniyle işiniz ne kadar aksamaktadır?
(0-10)

Sosyal Yaşam ve Boş Zaman Uğraşları:

Şu anda sorunuz nedeniyle sosyal yaşamınız ve boş zaman uğraşlarınız ne kadar aksamaktadır?
(0-10)

Aile Yaşamı ve Evdeki Sorumluluklar:

Şu anda sorunuz nedeniyle aile yaşamınız ve eve ait sorumluluklarınız ne kadar aksamaktadır?
(0-10)



Ek-6 Calgary Depresyon Ölçeği

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

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

KELİMELERİ) hissediyorsunuz? Gün boyu?

() 0. Yok

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

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

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

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

() 0. Yok

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

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

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

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

() 0. Yok

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

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

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

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

() **0. Yok**

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

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

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

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

() **0. Yok**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

() **0. Yok**

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

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

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

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

() **0. Yok**

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

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

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

Ek-7 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

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

HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

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

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