

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

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLİNİK BELİRTİ VE BİLİŞSEL
YETİLERLE TRİPTOFAN KİNÜRENİN YOLAĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ezgi SELÇUK ÖZMEN

TRABZON - 2020

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

**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLİNİK BELİRTİ VE BİLİŞSEL
YETİLERLE TRİPTOFAN KİNÜRENİN YOLAĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ezgi SELÇUK ÖZMEN

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Filiz CİVİL ARSLAN**

TRABZON - 2020

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın hazırlanması ve yürütülmesinde ilgi, destek ve yardımları ile yanımda olan ve beraber çalıştığımız süre boyunca bilgilerimin olgunlaşmasını sağlayan tez danışmanım Doç. Dr. Filiz Civil Arslan’a,

Birlikte çalıştığımız sürece bilgilerimin gelişmesine katkıda bulunan, destek ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Evrim Özkorumak Karagüzel, Doç. Dr. Demet Sağlam Aykut ve Doktor Öğretim Üyesi Aykut Karahan’a,

Çalışmam boyunca güler yüzleri ve samimiyetleriyle ilgi, destek ve yardımlarını benden esirgemeyen K.T.Ü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet Menteşe ve Doç. Dr. Selim Demir’e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan ve psikolog arkadaşlarıma,

Güzel ve verimli bir çalışma ortamının oluşmasına katkıda bulunan tüm K.T.Ü Psikiyatri çalışanlarına,

Bugünlere gelmemi çok isteyen ancak dünya gözü ile göremeyen sevgisini kalbimde ölümsüzleştiren değerli babacığım Gültekin Selçuk’a, sonsuz sevgisi ve desteğiyle maddi manevi her zaman yanımda olan engin hayat tecrübesi ile yoluma ışık tutan canım annem Nilüfer Selçuk’a, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, desteğini hep yanımda hissettiğim hayattaki en büyük şansım sevgili kardeşim Beste Selçuk’e ve birlikte uzun sürecek bir hayat yolculuğuna çıktığım sevgili eşim Dr. Tuna Özmen’e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ezgi SELÇUK ÖZMEN

Bu tez 7980 numaralı “**ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLİNİK BELİRTİ VE BİLİŞSEL YETİLERLE TRİPTOFAN KİNÜRENİN YOLAĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**” projesi ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLİNİK BELİRTİ VE BİLİŞSEL YETİLERLE TRİPTOFAN KİNÜRENİN YOLAĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Amaç Bu çalışmada artan triptofan yıkım ürünü kinürenik asit (KYNA) düzeyleri ile şizofreni semptom kümeleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir. Böyle bir çalışma bilindiği kadarıyla literatürde yer almamaktadır. Buna dayanarak bu çalışmanın, şizofreni hastalarında negatif ve bilişsel belirtilerine yönelik, kinürenin yolağının spesifik enzimlerini hedef alan farmakolojik ajanların geliştirilmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Yöntem: Triptofan sentez yolağını değerlendirmek amacıyla son ürün olan kan serotonin düzeyi; yıkımı değerlendirmek için de kan KYNA düzeyi bakılacaktır. Ayrıca triptofan yıkım enzimi, İndolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) aktivitesini artırdığı ön görülen bazı inflamasyon biyobelirteçleri de ölçülecektir. İnflamasyon biyobelirteci olarak yüksek sensiviteli C-reaktif protein (hsCRP) ve son zamanlarda hücresel immünitinin güçlü bir belirteci olarak kabul edilen neopterin düzeyi bakılacaktır. Neopterin üretimi interferon gama (IFN- γ) stimülasyonu ile monosit ve makrofajlarca T lenfosit proliferasyonu maksimum seviyeye ulaşmadan üç gün önce başlar, spesifik antikorlar pozitifleşmeden yaklaşık bir hafta önce düzeyi tespit edilir. Bu nedenle neopterinin erken dönemde hücresel immünitinin güçlü bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Şizofreni ve multipl skleroz gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda vücut sıvılarında neopterin düzeyinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Bulgular: Çalışmamızda bilişsel işlevlerin karşılaştırılması sonucu hasta grubu olgularda kontrol grubu olgulara göre bilişsel işlevler açısından yaygın bir bozulma olduğu saptanmıştır. Başta yürütücü işlevler olmak üzere dikkat, özellik belirleme, çalışma belleği, perseveratif eğilimi ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirilmesinde kullanılan Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ; tepkiyi değiştirebilme becerisini, bilgi işleme hızını değerlendirmeye yarayan Stroop Testi; dikkat hızı, mental esneklik, görsel tarama ve motor hızı ve B bölümü ile yürütücü işlevleri de değerlendirmeye yarayan İz Sürme Testi; sözel öğrenme, serbest hatırlama, geriye ve ileriye doğru bozucu etki, anlık ve gecikmeli serbest hatırlama ve tanıma belleğini değerlendiren İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT)'ndeki bulgular kontrol grubuna göre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede bozuk saptanmıştır. Hasta grubunda ortalama neopterin düzeyi ($1,24 \pm 0,89$), kontrol grubuna ($2,57 \pm 4,49$) kıyasla daha düşük saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı gösterilmemiştir ($p=0,073$). Gruplar arasında IDO serum değerleri bakımından hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük düzeyde eksprese edildiği saptansa da aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre KYNA ve serotonin serum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu. Şizofreni hastalarında bilişsel işlevler ile klinik özelliklerin (Pozitif Belirtileri Değerlendirme ölçeği (SAPS) - Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS)) korelasyonunda SANS ölçek puanları ile

iz sürme hata sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Stroop Testi 1. bölüm hata sayısı, 5. bölüm toplam süre ve Stroop interferans süresi ile KYNA arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi ölçümlerinin AVL T B1 doğru cevap toplamı ile serotonin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bilişsel işlevler ile neopterin korelasyonunda WKET tamamlanmış kategori sayısı ile neopterin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda şizofreni hastalarında serum serotonin ve KYNA düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve bilişsel işlevler ile arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. KYNA, şizofreni gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için gelecekte terapötik keşif için değerli bir aday olabilir. Çalışmamızla bulguların kısıtlı olduğu bu alandaki literatüre katkıda bulunmayı hedefledik.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Bilişsel İşlevler, Kinürenin Yolağı.



SUMMARY

THE EXAMINATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL SYMPTOMS, COGNITIVE FUNCTIONS AND THE TRYPTOPHAN KYNURENINE PATHWAY IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS

Objective: In this study, it is aimed to examine the relationship between the increasing tryptophan destruction products kynurenic acid (KYNA) levels, schizophrenia symptom clusters and cognitive functions. As far as is known, such a study has not been recorded in literature. For this reason, it is believed that this study will contribute to the development of pharmacological agents, directing towards the negative and cognitive symptoms of schizophrenia patients and targeting specific zymases of the kynurenine pathway.

Methods: Blood serotonin level, the last product, to evaluate the tryptophan synthesis pathway and blood kynurenic acid level to evaluate the destruction will be looked at. Furthermore, tryptophan destruction zymase and some inflammation biodeterminers supposed to increase Indoleamine 2,3-dioksijenaz (IDO) activity will be evaluated. High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as an inflammation biodeterminer and neopterin level, which has been recently accepted as a strong determiner of cellular immunity, will be evaluated. Neopterin production begins with interferon gamma (IFN- γ) stimulation three days before T lymphocyte proliferation by monocytes and macrophages reaches its maximum level, and its level is determined approximately a week before the specific anticors become positive. Therefore, neopterin is accepted as a strong determiner of cellular immunity in early period. There are studies showing that neopterin level increases in body fluids in neuropsychiatric disorders such as schizophrenia and multiple skleroz.

Results: In our study, it is detected that as a result of the comparison of cognitive functions, compared to the control group, there is a widespread deterioration in relation to cognitive functions in the patient group. The findings reached through the Wisconsin Card Sorting Test (WKET) used to evaluate mainly propulsive functions, working storage, perseverative tendency, the behaviour of changing category or setup and to determine attention and characteristics; through the Stroop Test used to evaluate the ability of changing reactions, the speed of information processing; through the Chase Test used to evaluate attention speed, mental flexibility, visual scanning, motor speed, and also propulsive functions with its Part B, and through Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT) Test used to evaluate verbal learning, free recall, disruptive effect towards back and forth, instantaneous and retorted free recall and recognition memory are, compared to the control group, determined as deteriorated and statistically significant in the patient group. Moreover, compared to the control group, ($2,57 \pm 4,49$), the average of neopterin level is found low in the patient group ($1,24 \pm 0,89$). This difference is not shown statistically significant ($p=0,073$). Although, compared to the control group, it is found out that IDO serum values were low in the patient group, this difference is not found statistically significant. Compared to the control group, KYNA and serotonin serum levels were found low and statistically significant in the patient group. A positive correlation in relation to the cognitive functions and clinical

characteristics (Positive Syndrome Scale (SAPS) - Negative Syndrome Scale (SANS)) in schizophrenia patients was found out between SANS scale points and chase error number. A negative correlation was found between Stroop Test Part 1 error number, Part 5 entire span and between Stroop interference span and KYNA. A positive correlation was found between the total of correct answers of AVLT B1 of Auditory/Verbal Memory Processes Test measurement and serotonin values. Finally, a positive correlation was found out between WKET completed category number in the correlation of cognitive functions and neopterin and neopterin level.

Conclusion: In our study, it is shown that compared to the control group, the serum serotonin and KYNA levels of the schizophrenia patients are low and there is a relationship between them and cognitive functions. In future, KYNA might be a potent candidate for a therapeutic discovery for the treatment of neurodegenerative diseases such as schizophrenia. With our study, we aimed to contribute to the related literature in which the findings are limited.

Key Words: Schizophrenia, Cognitive Functions, Kynurenine Pathway.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Şizofreni.....	4
2.1.1. Şizofreni Kavramı.....	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	6
2.1.4. Şizofreni Fenomonolojisi.....	7
2.1.4.1. Pozitif Belirtiler	8
2.1.4.2. Negatif Belirtiler	8
2.1.4.3. Düşünce ve Davranışta Dağınıklık (Dezorganizasyon) Belirtileri.....	9
2.1.4.4. Bilişsel Belirtiler	10
2.1.4.5. Duygudurum Belirtileri.....	10
2.1.4.6. Davranış Belirtileri	10
2.1.5. Tanı	11
2.1.5.1. Şizofrenide DSM-5 Tanı Ölçütleri	11
2.1.5.2. Şizofrenide ICD-10 Tanı Ölçütleri	12
2.1.6. Şizofreni Etiyolojisi	13
2.1.6.1. Genetik Etkenler	13
2.1.6.1.1. Aile Araştırmaları.....	14
2.1.6.1.2. İkiz Araştırmaları	14
2.1.6.1.3. Evlat Edinme Araştırmaları.....	15
2.1.6.1.4. Moleküler Genetik Araştırmalar	15
2.1.6.2. Viral Hipotez.....	16
2.1.6.3. Çevresel Etkenler	17

2.1.6.4. Doğum Komplikasyonları.....	17
2.1.6.5. Nörokimyasal Etmenler	17
2.1.6.5.1. Dopamin	17
2.1.6.5.2. Serotonin	18
2.1.6.5.3. Glutamat.....	20
2.1.6.5.4. GABA	22
2.1.6.5.5. Asetilkolin.....	22
2.1.6.5.6. Histamin	23
2.1.6.6. Stres Duyarlılık Modeli	23
2.1.6.7. Sinir Gelişim Bozukluğu ve Gen & Çevre Etkileşimi	24
2.1.6.8. Beyin Görüntüleme Çalışmaları	24
2.1.6.8.1. Nöroanatomik Değişiklikler.....	25
2.1.6.8.2. İşlevsel Beyin Görüntüleme Çalışmaları	25
2.2. İnflamasyon	26
2.2.1. Sitokinler.....	27
2.3. Şizofreni ve İnflamasyon	27
2.3.1. Şizofrenide Tip 1 ve Tip 2 İmmün Cevap	28
2.4 Neopterin Metabolizması.....	29
2.5. Triptofan Metabolizması.....	30
2.5.1. Triptofan Hidroksilasyon Yolağı	30
2.5.2. Triptofan Oksidasyon Yolağı (Kinürenin Yolağı).....	31
2.5.2.1. Triptofan Oksidasyon Yolağı (Kinürenin Yolağı) Enzimleri	31
2.5.2.1.1. İndolamin 2,3-dioksijenaz (IDO).....	31
2.5.2.1.2. Triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO)	32
2.5.2.1.3. Kinürenin Aminotransferaz (KAT).....	33
2.5.2.2. Kinürenin Yolağı ve Nöroaktif Kinürenin Metabolitleri	33
2.5.2.2.1. Kinürenik Asit.....	34
2.5.2.2.2. Kinolinik Asit (QUIN)	34
2.5.2.2.3. Pikolinik Asit (PIC)	35
2.6. Kinürenin Yolağı ve İnflamasyon.....	35
2.7. Şizofrenideki İmmün Cevabın Triptofan Metabolizmasına Etkisi	36
2.8. Kinüreninlerin Şizofrenide Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi	37
2.9. Şizofreni ve Anti-inflamatuvar Tedavi	38

3. DEĞERLENDİRME ARAÇLARI	40
3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	40
3.1.1. Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	40
3.1.2. Hasta Grubu İçin Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri.....	41
3.1.3. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	41
3.1.4. Kontrol Grubu İçin Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri	41
3.2. Araştırmanın Aşamaları	42
3.3. Klinik Değerlendirme ve Ölçek Uygulanması.....	42
3.3.1. Yarı Yapılandırılmış Veri Formu	42
3.3.2. Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms - SAPS)	43
3.3.3. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms - SANS).....	43
3.3.4. Nöropsikolojik Testler	44
3.3.4.1. Wisconsin Kart Eşleme Testi.....	44
3.3.4.2. Stroop Testi.....	45
3.3.4.3. İz Sürme Testi.....	45
3.3.4.4. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT).....	46
3.3.5. Biyokimyasal Analizler	46
3.3.5.1. Kan Örneklerinin Elde Edilmesi.....	46
3.3.5.2. Serum Serotonin Seviyelerinin Belirlenmesi.....	46
3.3.5.3. Serum İndolamin 2,3-Dioksijenaz (IDO) Seviyelerinin Belirlenmesi.....	48
3.3.5.4. Serum Yüksek Hassasiyetli C-Reaktif Protein (hs-CRP) Seviyelerinin Belirlenmesi	49
3.3.5.5. Serum Kinürenik Asit Seviyelerinin Belirlenmesi	50
3.3.5.6. Serum Neopterin Seviyelerinin Belirlenmesi	51
3.3.6. İstatistiksel Yöntem	53
4. BULGULAR	54
4.1. Sosyodemografik Veriler	54
4.2. Klinik Veriler	55
4.3. Hastalıkla İlişkili Veriler	56
4.4. İnflamasyon Parametrelerine İlişkin Veriler.....	57
4.5. KYNA - Serotonin ve IDO İlişkili Veriler	57
4.6. Bilişsel Testlere İlişkin Veriler	58

4.6.1. Bilişsel Testler ile KYNA ve Serotonin Arasındaki İlişkiye Ait Veriler	62
4.6.2. Bilişsel Testler ile İnflamasyon Parametreleri Arasındaki İlişkiye Ait Veriler	64
4.6.3. Bilişsel Testler ile SAPS-SANS Arasındaki İlişkiye Ait Veriler	67
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ	78
7. KAYNAKLAR	80
8. EKLER.....	92
EK 1. Etik Kurul Onay Yazısı	92
EK 2. Gönüllü Hasta Olur Formu	93
EK 3. Gönüllü Sağlıklı Kontrol Olur Formu	95
EK 4. Gönüllü Onay Formu.....	97
EK 5. Yarı Yapılandırılmış Veri Formu	98
EK 6. Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS)	101
EK 7. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS)	102
EK 8. Stroop Testi	103
EK 9. İz Sürme Testi.....	104
EK 10. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT).....	105

KISALTMALAR DİZİNİ

3-OHKY	: 3-hidroksikinürenin
5-HT	: 5-hidroksitriptamin
a7nACh	: alfa 7 nikotinik
a7nACh R'ler	: alfa 7 nikotinik reseptörler
ACMS	: α -Amino- β -karboksi mukonat- ϵ -semialdehit
ACMSD	: α -Amino- β -karboksi mukonat- ϵ -semialdehit dekarboksilaz
AhR	: aril hidrokarbon reseptörleri
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asid
AMPA-kin	: AMPA reseptörünün glutamat bölgesine doğrudan etki etmeyen ama reseptörün üzerindeki pozitif allosterik modülasyon bölgelerine etki eden reseptör modülatörleri
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
AP	: Antipsikotikler
AVLT	: İşitsel Sözel Öğrenme Testi
BOS	: beyin omurilik sıvısı
CMV	: sitomegalavirüs
COMT	: katekol-O metil transferaz
COX	: Siklooksijenaz
DA	: dopamin
DALY	: Şizofreni ile ilişkili yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı
DAOA	: D-amino asid oksidaz aktivatör
DAT	: dopamin taşıyıcısı
DDD	: Duygudurum Düzenleyici
DISC 1	: disrupted in schizophrenia 1
DLPFK	: dorsalateral prefrontal korteks
DSM	: Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dsRNA	: sentetik çift sarmallı ribonükleik asid
DTNBP1	: disbindin
EKT	: Elektrokonvulsif terapi
ELISA	: enzyme- linked immunosorbent

EPS	: Ekstrapiramidal semptom
FGFR2	: Fibroblast büyüme faktörü 2
GABA	: gaba amino butirik asid
GAD	: glutamik asid dekarboksilaz
Glu	: Glutamat
GPR35	: G-proteini 45 ile birleşik reseptör 35
HRP	: horseradish peroksidaz
hsCRP	: yüksek hassasiyetli C-reaktif protein
HSV-2	: Herpes Simpleks Virüsü tip 2
ICAM-1	: Hücre içi adhezyon molekülü-1
ICD	: Dünya Sağlık Örgütü Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması
IDO	: indolamin 2,3 dioksijenaz
IFN-gama	: interferon gama
IgE	: Immunoglobulin E
IL-1β	: interlökin 1 beta
IL-2	: interleukin-2
IL-6	: interlökin 6
IL-10	: interlökin 10
KAT	: Kinürenin Aminotransferaz
KMO	: Kinürenin 3-monooksijenaz
KYN	: kinürenin
KYNA	: Kinürenik asit
KYNU	: kinüreninaz
LPS	: Lipopolisakkarit
LSD	: Liserjik asid dietilamid
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: mesajcı RNA
MSS	: merkesi sinir sistemi
NADPH-d	: dihidronikotinamid adenin dinükleotid fosfat diyaforaz
NK hücreleri	: İnsan doğal öldürücü hücreleri
NMDA	: N-metil-d-aspartat
NMDAR	: N-metil-d-aspartat reseptörleri
NRG1	: neuregulin

NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PET	: Pozisyon Emisyon Tomografisi
PIC	: pikolinik asit
poly I:C	: poliribosinik; poliriboksitidilik asid
PRKCA	: protein kinaz C alfa
QUIN	: kinolinik asit
RGS4	: G-protein sinyal düzenleyicisi 4
SANS	: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği
SAPS	: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği
SPECT	: Tek Foton Emisyon Tomografisi
TDO	: Triptofan 2,3 dioksijenaz
TGF-β	: Transforming Growth Faktör Beta
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör alfa
VKİ	: vücut kitle indeksi
WKET	: Wisconsin Kart Eşleme Testi

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Gruplar Arasında Sosyodemografik Verilere İlişkin Değerlendirmeler.....	55
Tablo 2. Gruplar Arasında Klinik Verilere İlişkin Değerlendirmeler	56
Tablo 3. Hasta Grubu Olgularda Hastalığa İlişkin Verilerin Dağılımı.....	57
Tablo 4. Gruplar Arasında İnflamasyon Parametrelerinin Değerlendirmesi.....	57
Tablo 5. Gruplar Arasında KYNA ve Serotonin Parametrelerinin Değerlendirmesi	58
Tablo 6. Gruplar Arasında İz Sürme Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler.....	58
Tablo 7. Gruplar Arasında Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	59
Tablo 8. Gruplar Arasında Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler.....	60
Tablo 9. Gruplar Arasında İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	61
Tablo 10. Hasta Grubunda KYNA ve İz Sürme Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler.....	62
Tablo 11. Hasta Grubunda KYNA ve Serotonin ile Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	63
Tablo 12. Hasta Grubunda KYNA ve Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler.....	63
Tablo 13. Hasta Grubunda KYNA ve İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi (AVLT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	64
Tablo 14. Hasta Grubunda Neopterin Değerleri ve İz Sürme Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	65
Tablo 15. Hasta Grubunda Neopterin Değerleri ve Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	65
Tablo 16. Hasta Grubunda Neopterin ve Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler.....	66
Tablo 17. Hasta Grubunda Neopterin ve İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi (AVLT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	67
Tablo 18. Hasta Grubunda SAPS-SANS ve Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler.....	67
Tablo 19. Hasta Grubunda SAPS-SANS ile Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Arasındaki İlişkinin Değerlendirmesi	68
Tablo 20. Hasta Grubunda SAPS-SANS Değerleri ile Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	69

Tablo 21. Hasta Grubunda SAPS-SANS ve İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri (AVLT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	70
---	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Serotonin Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği.....	47
Şekil 2. IDO Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği	49
Şekil 3. Hs-CRP Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği	50
Şekil 4. Kinürenik Asit Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği.....	51
Şekil 5. Neopterin Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği	52



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni; sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtiler; duygulanımda sığılaşma, sosyal içe çekilme, konuşma miktarında azalma gibi negatif belirtiler; dikkat, bellek, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerle giden duygu, düşünce, algı ve davranışı etkileyen çok boyutlu bir hastalıktır.

Şizofreninin etyopatogenezinde genetik, çevresel ve nörokimyasal etkenler yer almaktadır (Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008).

Şizofreni hastalığının klinik heterojenitesini anlamaya yönelik birçok çalışma olmasına rağmen bu konu hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun yanında değişen immün sistem fonksiyonlarının şizofrenide önemli bir rol oynayabileceği literatürde uzun zamandır tartışılmaktadır (Spindler, 2009) (Muller & J. Schwarz, 2010).

Şizofrenide immün sistem değişiklikleri birçok çalışmada inflamatuvar süreçlerdeki aktivasyonla ilişkilendirilmektedir. İnflamasyon doğal bağışıklık sisteminin enfeksiyona, doku hasarı ve stres gibi fizyolojik travmalara karşı ilk savunma mekanizmalarındandır. İnflamasyonun ana fonksiyonu hasarın iyileşmesini sağlayarak konağın homeostazisini yeniden sağlamaktır. (Meyer, Schwarz, & Müller, 2011) Bu inflamatuvar cevap spesifik, hızlı ve kendini sınırlar özellikte olmalıdır. Normal şartlarda inflamasyon çeşitli homeostatik süreçlerle de sınırlandırılır ve kontrol altına alınır. Bu denetim bozulduğu taktirde sürekli inflamasyon ile enfekte ve yaralı olmayan sağlıklı dokular ve hücreler de zarar görür (Muller & J. Schwarz, 2010).

Sitokinler immün sistem için güçlü düzenleyici ve iletişimi sağlayan moleküllerdir. Sitokinlerin doğal ve adaptif immün sistem içinde lenfositlerin aktivasyonu, hücre apoptozisi indüksiyonu ve protein sentezi inhibisyonu gibi doğrudan etki mekanizmasına sahip geniş kapsamlı görevleri vardır (Curfs, Meis, & Hoogkamp-Korstanje, 1997).

Proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β (interlökin 1 beta), IL-6 (interlökin-6) ve TNF- α (tümör nekroz faktör alfa) inflamatuvar cevabın temel sitokinlerindendir. Santral sinir sisteminde de mikrogliya ve astrositler inflamatuvar süreçlerin indüksiyonunda ve sınırlandırılmasında görev alan ana immün kompetan hücrelerdir.

Bu görevi sitokinlerin sentezi ve patojen tanıma reseptörlerinin, sitokin reseptörlerinin, antijen sunan çeşitli önemli reseptörlerin yukarı-aşağı (up-down) regülasyonu ile yapmaktadırlar (Meyer et al., 2011).

Şizofreninin patogeneğinde genetik duyarlılık ile birlikte immun-inflamatuar yolların aktivasyonunun olduğunu savunan inflamasyon hipotezleri mevcuttur (Manley, 2013). İnsan ve hayvan çalışmaları ile prenatal dönemde enfeksiyon varlığının ya da immun aktivasyonun gelişmesinin postnatal immun fonksiyonlara etkisi olan en önemli çevresel faktörlerden bir tanesi olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, enfeksiyon varlığı ya da immun aktivasyonun gelişmesinin immun sistemin fonksiyonel gelişimini etkilemesinin yanı sıra santral sinir sistemi gelişimini etkilediği ve çeşitli mekanizmalarla (mikroglia ve astrosit aşırı aktivasyonu ve anormal fonksiyonları, nöroendokrin geri bildirim inhibisyonunun bozulması gibi) ileri dönemde şizofreni ve ilişkili psikotik bozuklukların gelişimini arttırdığı gösterilmiştir (Bilbo & Schwarz, 2009; Meyer, 2011)

Şizofreni hastaları ile yapılan çalışmalarda periferik inflammatuar yanıtın artışı birçok proinflammatuar sitokin artışı ile gösterilmiştir. Bunun yanında artmış proinflammatuar aktiviteyle birlikte TGF- β (transforming growth faktör beta), IL-10 (interlökin-10) artışı gibi periferik anti-inflamatuar yanıtta da artış gözlemlenmiştir. (Miller, Buckley, Seabolt, Mellor, & Kirkpatrick, 2011). Genetik etkenler, çevresel faktörler ve immun sistem değişiklikleri ile etkilenmiş olan mikroglia ve astrositler, artan aktiviteleri ile salgıladıkları inflammatuar sitokinlerle santral triptofan metabolizmasında kinolinik asit (QUIN), 3-hidroksikinürenin (3-OHKY), kinürenik asit (KYNA) yapımında artış gibi değişikliklere yol açarlar. Bu değişikliklerin şizofreni etyopatogeneğinde ve semptomatolojisinde yeri olduğu iddia edilmektedir (Anderson & Maes, 2013; Meyer et al., 2011). Bununla birlikte tedavi araştırmalarında anti-inflamatuar ilaçların kullanılması dikkat çekmiştir. Siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibisyonu yapan ilaçların KYNA'yı azalttığı ve artmış inflammatuar süreci azaltmanın şizofrenide yararlı olabileceği hipoteziyle birlikte antipsikotiklere anti-inflamatuar ilaç ekleme çalışmaları başlamıştır (Fan, Goff, & Henderson, 2007).

Bu çalışma sonucunda şizofreni hastalarında negatif ve bilişsel belirtilerden sorumlu tutulan serotonin rolünün daha iyi anlaşılması, bu sorunu ortaya çıkaran ve

sürdüren nedenlerin anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin gelişmesi amaçlanmaktadır.

Bu amaçla çalışmada şizofreni hasta serumlarında inflamasyon biyobelirteci hsCRP, hücrel immüitenin güçlü bir belirteci olarak kabul edilen neopterin, kinürenik asit, serotonin, indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) düzeylerinin ölçülmesi planlanmaktadır. Elde edilecek sonuçlar değerlendirilerek şizofreni hastalarında klinik belirti ve bilişsel yetilerle triptofan kinürenin yolağı arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmaktadır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçların patofizyolojisinde inflamasyon ve immün aktivasyon etkisi olan şizofreni alt gruplarının tespit edilmesine ve bu gruplara özel tedavilerin belirlenmesine katkı sağlayabileceğı düşünölmektedir. Şizofreninin etyopatogenezinde genetik etkenler, çevresel etkenler ve nörokimyasal etmenler yer almaktadır (Tandon et al., 2008). Bunun yanında değışen immün sistem fonksiyonlarının şizofrenide önemli bir rol oynayabileceğı literatürde uzun zamandır tartışılmaktadır (Muller & J. Schwarz, 2010). Şizofrenide immün sistemdeki değışikler birçok çalışmada inflamatuvar süreçlerdeki aktivasyonla ilişkilendirilmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

2.1.1. Şizofreni Kavramı

Şizofreni; kronik, yaygın, yetiyitimine yol açan, dünya nüfusunun önemli bir bölümünü etkileyen bir hastalıktır. Davranışın bilişsel, emosyonel, algısal ve diğer yönlerini kapsayan, görünümü hastadan hastaya ve zamanla değişkenlik gösteren fakat derinden yıkıcı psikopatolojik etkileri olan bir klinik sendromdur (Fu et al., 1980).

Şizofreni; sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtilerle, duygulanımda sığılaşma, sosyal içe çekilme, konuşma miktarında azalma gibi negatif belirtilerle, dikkatte, bellekte, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerle giden duygu, düşünce, algı ve davranışı etkileyen, farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilen çok boyutlu bir hastalıktır (Summakoglu & Ertugrul, 2018).

2.1.2. Tarihçe

Psikiyatrik hastalıklar eski çağlardan bu yana bilim insanları tarafından araştırılmaya değer bulunmuştur. Orta Çağ Avrupası'nda şeytana tutulduğu düşünülen kişilerin günümüzde şizofreninin iyi tanımlanmış belirtilerini gösterdiği ve önemli bir kısmının şizofreni hastası olduğu düşünülmektedir.

Şizofreni teriminin önerilmesinden yaklaşık 10 yıl önce 'dementia praecox' ifadesini kullanan Emil Kraepelin döneminde 'dementia ifadesi yaş, etiyoloji ve oluşumu açısından belli ölçütler taşıyan bir bilişsel yetersizlik durumu olarak kabul ediliyordu. Krapelin kendisinden önce tanımlanan hebefreni, katatoni ve paranoid demansın altta yatan aynı hastalığın görünümleri olduğunu düşünmüş, künt duygulanım, dikkat bozuklukları, varsanılar, sanrılar ve bilişsel işlevlerde geri dönüşü olmayan bozulmanın da bu hastalığın bir parçası olduğunu öne sürmüştür.

Krapelin'in "Démence Praecox" terimini kullanmasından önce Benedict Morel tarafından 1800'lerin ortalarında 'dementia precocce' ifadesi ortaya

konusmuştur. Morel, yayınladığı “Akıl Hastalıkları” kitabında 14 yaşında bir erkek hastasındaki bilişsel yıkımı ayrıntıları ile anlatmıştır. 1871 yılında Hecker hebefreniyi ve 1874’de Kahlbaum katatoniyi tanımlamış, ancak 19. yüzyılın sonuna kadar bu iki belirti kümesini bir çatı altında toplayan bir yaklaşım olmamıştır.

İsviçreli bir psikiyatrist olan Bleuler 1911’de kişinin hayatındaki yarılmaya (schisme) atıfta bulunarak Yunanca “ayrık veya bölünmüş” anlamına gelen "şizo" (schizein, Yunanca: σχίζειν) ve akıl anlamına gelen "frenos" (phrēn, phren- Yunanca: φρήν, φρεν-) sözcüklerinin birleşiminden oluşan “şizofreni” terimini kullanmış ve zamanla bu terim tüm dünyada kabul görmüştür. Bleuler, yayınladığı “Dementia Praecox ya da Şizofreniler Grubu” isimli kitabında “dementia praecox” teriminin “şizofreni grubu hastalıklar” olarak değiştirilmesini önermiştir. Hastalık belirtilerini iki ana kümeye ayırarak açıklamıştır: Temel belirtiler her şizofreni hastasında bulunması gereken ve temel patoloji ile ilgili olan belirtilerdir. Bleuler’in temel belirtileri klasik psikiyatride 4A belirtisi olarak bilinmektedir. Bunlar; otizm (autism), ambivalans (çift değerlilik), çağrışımındaki (asosiasyon) dağınıklık ve anormal duygulanımdır (affekt). Bleuler’e göre çağrışımındaki (asosiasyon) dağınıklık, bozukluğun en temel belirtisi olup şizofreniye özgü bir özellik göstermektedir. Ek ya da ikincil olarak tanımladıkları ise bu temel belirtilerin üzerine eklenen ve başka ruhsal bozukluklarda da görülebilen belirtilerdir. Şizofreni grubunun seyrinde, temel belirtilerin ön planda olduğunu, sanrı-varsanı gibi psikotik belirtilerin ise hastalığın seyri içerisinde dalgalanma gösterdiğini belirtmiştir (Vieweg, Vieweg, Aderibigbe, & Aderibigbe, 1999).

Bleuler sonrası şizofreniyi tanımlama ve neticesinde sınıflandırma çabaları devam etmiştir. Kurt Schneider bir grup psikotik belirtinin şizofreni tanısında ‘karar verdirici’ özellikte olduğunu savunmuştur. ‘Birinci sıra belirtiler’ olarak adlandırılan bu belirtilerin daha sonra şizofreni için patognomonik olmadığı tespit edilmiştir.

Günümüzde yaygın kullanılan sınıflandırma sistemleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanan Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması ve Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından hazırlanan Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflandırması, sırasıyla ICD ve DSM’ nin gelişimi içinde şizofreni tanısı birçok değişikliğe uğramıştır. 1952 yılında yayınlanan DSM-I sınıflama sisteminde şizofreni, şizofrenik reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır.

1968’de DSM-II sınıflama sisteminde “reaksiyon” terimi bırakılmış, şizofrenik bozukluklar olarak tanımlanmıştır. Şizofrenide içleme ve dışlama ölçütlerinin yer aldığı ilk resmi tanı sistemi ise 1980 yılında yayımlanan DSM-III’te bulunmaktadır. 1994 yılında yayımlanan ve 2000 yılında yeniden düzenlenen DSM-IV’te ise şizofreni ile ilgili tanımlar, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar başlığı altında toplanmıştır. Günümüzde DSM 5 olarak kullanılmaktadır (Jablensky, 2010).

2.1.3. Epidemiyoloji

Şizofreni dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. Şizofreni ile ilişkili yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı (DALY), tüm ruhsal rahatsızlıklar içinde %7’lik bir paydan sorumludur ve 25-50 yaş arasında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (Whiteford et al., 2013). *(DALY; nüfus düzeyinde erken ölümlere bağlı kaybedilmiş yıllar ve yeti yitimi ile geçirilen yılların toplamını ifade etmektedir).*

Şizofreni sıklığı (insidans) ile ilgili çalışmalar hastalık tanımı, yaşanan coğrafya, cinsiyete ve yerleşimine göre (göçmen/yerleşik) değişmektedir. 2008’de yayımlanan bir sistematik gözden geçirmeye göre şizofreni sıklığı ortalaması 100000’de 24 olarak tespit edilmiştir (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008).

Dağılım kadın ve erkeklerde değişiklik göstermektedir ve bir meta-analizde erkek:kadın oranı ortalama 1.42 (%95 CI 1.3, 1.56) (Aleman, Kahn, & Selten, 2003) başka bir gözden geçirmede ise ortanca için 1.4 (%10, %90 için 0.9, 2.4) olarak bulunmuştur (McGrath et al., 2008). Şizofreni tanımının geniş alındığı çalışmalarda erkek: kadın oranının 1’e yaklaştığı, tanım daraltıldıkça erkeklerde fazla olacak şekilde fark ortaya çıktığı bildirilmektedir (Abel, Drake, & Goldstein, 2010).

Meta-analiz sonuçlarında şehirlerden alınan örneklerde şizofreni sıklığı, kır veya şehir-kır karma örneklere göre daha yüksek oranda saptanmıştır (McGrath et al., 2004).

Yaygınlık çalışmalarının sistematik olarak gözden geçirildiği bir çalışmada, şizofreni yaygınlığı (binde, %10-90), nokta yaygınlığı 4.6 (1.9-10.0) 12 aylık yaygınlık 3.3 (1.3-8.2), yaşamboyu yaygınlık ise 4.0 (1.6-12.1) olarak tespit edilmiştir. Bu gözden geçirmenin önemli bir bulgusu farklı bölgelerden bildirilen yaygınlık oranları arasında belirgin varyasyon olduğunun ortaya konulmasıdır. Bu

sebeple bölgesel yaygınlığın belirlenmesi önem taşımaktadır. Bilindiği kadarıyla Türkiye’de ülke genelinde toplum temelli bir çalışma mevcut değildir. Yakın dönemde İzmir’den yapılan, toplam 4011 kişinin değerlendirildiği toplum temelli bir çalışmada şizofreni yaşam boyu yaygınlığı %0.7 olarak tespit edilmiştir (Topuzoglu et al., 2015).

Şizofreni başlangıç yaşını kadın ve erkeklerde değerlendiren çalışmaları toplayan bir meta-analizde toplam 4500’ün üstünde erkek ve kadının verileri incelendiğinde şizofreni başlangıç yaşı erkeklerde 1.63 sene (%95 CI -2.76, 0.49) daha düşük bulunmuştur. Erkeklerde erken başlangıç özelliği, tüm duygudurum bozuklukları ile ilişkisi olmayan psikozlar birlikte değerlendirildiğinde de devam etmiştir (Eranti, MacCabe, Bundy, & Murray, 2013). Şizofreni için öne sürülen risk etmenleri ailesel yüklülük, esrar ve metamfetamin kullanımı, perinatal komplikasyonlar birçok çalışmada daha erken başlangıç ile ilişkilidir. Erken başlangıç ile geç başlangıç karşılaştırıldığında, erken başlangıçlı olgularda erkek hastalarda hastalığın daha ağır seyrettiği, geç başlangıçlı olgularda ise ağırlık farkının ortadan kalktığı hatta kadınlarda daha ağır seyrettiği bildirilmiştir. Bu farklılıkların oluşmasında östrojenin rolü olduğu düşünülmektedir (Häfner, 2005).

Şizofreni mortalite oranlarının yüksek olduğunu ortaya koyan ilk meta-analiz 1997’de yayımlanmıştır. Farklı ülkelerden yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilerden derlenen meta-analizler, bir şizofreni hastasının ölüm riskinin şizofreni olmayan bireye kıyasla 2.5 kat daha yüksek olduğunu bulmuştur. Paralel şekilde beklenen yaşam süresi şizofreni olmayan bireylere göre 10-25 sene daha kısa olarak tespit edilmiştir. En çok mortaliteye sebep olarak iskemik kalp hastalığı ve kanser tespit edilmiştir. Birinci kuşak ilaçlar ile ikinci kuşak ilaçların mortaliteyi farklı etkilediklerine dair çelişkili sonuçlar mevcuttur.

2.1.4. Şizofreni Fenomonolojisi

Şizofreni insan beyninin en ileri işlevlerini etkileyen, belirti ve bulguları çok geniş bir yelpazede yer alan, bu belirti ve bulguların hiçbirisinin patognomonik sayılamayacağı ağır bir mental bozukluktur.

Şizofreni kısaca psikoz, apati, irade kaybı, duygulanımda küntlük, sosyal içe çekilme, motor belirtiler ve bilişsel bozukluk gibi belirti ve bulguların eşlik ettiği sosyal ilişkiler, iş ve eğitim, kendine bakım ve bağımsız yaşam gibi alanlarda ciddi işlev kaybına yol açan bir hastalık süreci olarak tanımlanabilir. Olguların klinik durumunda belirgin farklılıklar söz konusudur.

Şizofreni psikopatolojisi pozitif belirtiler, negatif belirtiler, dağınıklık, bilişsel, duygudurum ve motor belirtiler ile tanımlanmaktadır.

2.1.4.1. Pozitif Belirtiler

Pozitif belirtiler gerçeği değerlendirme yetisinde, yani kişinin kendi zihni ve dış dünyada olup bitenleri ayırabilme yetisinde bozulma ile ilgilidir. Pozitif semptomlar olarak sanrı, varsanı, dil ve iletişimde bozulma, abartılı tutum, dezorganize konuşma, dezorganize davranış, katatonik davranış ve ajitasyon sayılabilir. Varsanılar çoğunlukla algı ya da deneyimlerin yanlış yorumlanması ile ilgilidirler. Herhangi bir duyusal türden olabilir (işitsel, görsel, koku, tat, dokunsal). Sanrılar paranoid, referans, somatik, somatik edilgenlik, dinsel ya da grandiyöz, temaları içerebilir. Şizofrenide tipik olan ve daha sık görülen işitme varsanılarıdır. Sıklıkla konuşan sesler algılanır, ancak uğultu, gürültü, haykırma, gülme, müzik biçiminde de sesler duyulabilir. Kendi aralarında konuşan, hastadan üçüncü kişi olarak bahseden, onun hakkında yorum yapan sesler karakteristik kabul edilmekle birlikte (Schneider belirtileri), kişiyi tehdit eden veya onunla konuşan sesler (olumsuz sözler, küfürler, komutlar) daha sıktır.

2.1.4.2. Negatif Belirtiler

Şizofrenide negatif semptomlar normal işlevlerin azalması olarak değerlendirilir. Küntleşmiş duygulanım, duygusal geri çekilme, ilişkilerde azalma, sosyal çekilme, aloji, avolusyon, anhedoni, stereotipik düşünme negatif semptomlar arasında sayılabilir. Bu semptomlar daha uzun hastanede kalma ve sosyal işlevsellikte azalma ile ilişkilendirilmektedir. Negatif semptomlar sadece şizofreni sendromunun bir parçası değil, sendromun tam olarak yerleşmesinden önce ortaya

ıkan ve Şizofreni tanı ölçütlerinin karŐılanmadıęı n (subsendromal) semptomlar ile baŐlayan prodromal dönem de bir parçası olabilir. Prodromal negatif semptomlar yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve takibinde ilk psikoz belirtileri baŐladıęında tedaviye baŐlanabilmesi açısından önemlidir.

Carpenter ve arkadaşları 1988’de negatif belirtilerin birincil – ikincil ve kalıcı- geçici olmasına göre sınıflandırılmasını önermiştir. Birincil negatif semptomlar Şizofrenideki asıl bozukluğun temel özellikleri olarak değerlendirilir. Negatif semptom olarak gözlenen diğer bozukluk psikozun pozitif semptomlarına, antipsikotik tedavinin neden olduğu ekstrapiramidal semptomlara (EPS), depresif semptomlara ya da sosyal etkilere ikincil olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Negatif belirtiler birincil ve kalıcı ise “defisit” (eksiklik), aksine durumlar için “non-defisit” terimini önermiŐlerdir (Kulhara & Grover, 2009).

2.1.4.3. Düşünce ve Davranışta Dağınıklık (Dezorganizasyon) Belirtileri

Şizofrenide dağınıklık boyutu düşünce/konuŐmada dağınıklık, davranışta dağınıklık ve uygunsuz duygulanımı kapsamaktadır. ÇaęrıŐım bozukluğu, dağınık konuşma ve yapısal düşünce bozukluğu Bleuler tarafından Şizofreninin en önemli belirtisi olarak görülmüŐ ve Şizofreninin dört “temel belirtisi” içerisinde tanımlanmıştır. Şizofreniye özgü olmamakla birlikte Şizofrenide hastalık süreci içerisinde görülebilen düşünce sürecindeki (aęrıŐım) bozukluklar, aynı zamanda yapısal (formal) düşünce bozukluğu olarak da bilinir. Yapısal düşünce bozukluğu mantıklı, hedefe yönelik düşünce sürecinde bölünmeyi, parçalanmayı ifade etmektedir. Düşünce süreci (aęrıŐım) bozuklukları pozitif ve negatif yapısal düşünce bozukluğu olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Negatif yapısal düşünce bozukluğu sıklıkla diğer negatif belirtilerle birlikte bulunmaktadır.

Davranışta dağınıklık ve uygunsuz duygulanım sıklıkla çağrışımlarda dağınıklık ile birlikte görülür. Sosyal davranıŐlarda dağınıklık/bozulma sıklıkla ie kapanmaya eşlik eder. Hastalar kendi öz bakımlarını veya çevrelerinin bakımını ihmal edebilir. Sosyal kurallara uymayan davranıŐlarda bulunabilirler. Davranışta dağınıklığın daha çok akut psikotik alevlenmelerde belirgin olduğu, kronikleŐebileceęi ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

2.1.4.4. Bilişsel Belirtiler

Kraepelin ve Bleuler'in teorik kavramsallaştırmalarındaki bilişsel yetersizliğin merkezde olması, hastalıkta bilişsel yetersizliğin doğasını özgün ve ayrıntılı biçimde test etmek için deneysel yöntemleri kullanmaya cesaret vermiştir. Yapılan çalışmalarda şizofrenide birden çok alanda yaygın bilişsel kayıp izlenmektedir. En belirgin kayıplar dikkat, sözel bellek, çalışma belleği ve yürütücü işlevlerde görülmektedir (Ceylan, 2016a). Sözlü ifadede akıcılığın (sözel akıcılık) bozulması, seri öğrenme ile ilgili problemler, yürütücü işlevlere yönelik vijilanstaki azalma, dikkati toplamada ve yönlendirmede problemler, öncelikleri belirleme ve sosyal verilere göre davranışı düzenlemede problemler şizofrenide yaşanan bilişsel kayıpla birlikte sık görülmektedir. Şizofrenide genel işlevselliği ve prognozu doğrudan etkileyen bilişsel semptomları tanımanın, takip etmenin ve tedavi hedeflerinin içine alınmanın önemli olduğu vurgulanmaktadır (Ceylan, 2016a; Gold, 2004).

2.1.4.5. Duygudurum Belirtileri

Şizofreninin duygusal algılama ile ifadede azalma, öznel duygusal uyarılmışlık ve duygusal yanıtta ise artış ile karakterize olduğunu öne süren araştırmacılar, bu durumu duygulanım paradoksu olarak adlandırırlar. Bu farklı duygusal fenomenlerden, duygusal ifadede eksiklik veya duygusal yanıtları tanıyamama “negatif duygusal belirtiler” olarak tanımlanmaktadır. Genelde pozitif belirtilere eşlik eden bunalı veya öznel huzursuzluk gibi duygulanımda artış ise “pozitif duygusal belirtiler” olarak tanımlanmaktadır.

2.1.4.6. Davranış Belirtileri

Şizofrenide psikomotor aktivitede değişiklikler hastalığın farklı dönemlerinde farklı belirtilere eşlik ederek gözlenebilir. Hiç tedavi almamış şizofreni hastalarında istemsiz anormal hareketler, parkinsonizm, silik nörolojik belirtiler, katatoni ve psikomotor yavaşlamanın oldukça yaygın olarak bulunması dikkat çekicidir.

Postmortem ve görüntüleme bulguları premotor ve motor kortekste, bazal ganglia, talamus ve bağlantıları sağlayan beyaz cevherde yapısal ve işlevsel bozukluğa işaret etmektedir. Araştırmalar motor belirtilerin şizofrenideki nörogelişimsel bozuklukla ilişkili olduğunu ve kendine özgü psikopatolojisi ile şizofreni içinde ayrı bir boyut olduğunu düşündürmektedir.

Psikomotor aktivitede azalma negatif ve depresif belirtilerle, psikomotor aktivitede artış ise sıklıkla pozitif psikotik belirtilerle ilişki göstermektedir. Şizofrenide motor belirtiler, postür alma, manyerizm ve stereotipi gibi daha basit hareket bozukluklarından katatoni gibi daha karmaşık hareket bozukluklarına uzanan geniş bir yelpazede yer alır.

2.1.5. Tanı

2.1.5.1. Şizofrenide DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. Karakteristik belirtiler: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerin ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Dezorganize (dağınık-anlamsız) konuşma
4. Belirgin dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif belirtiler: duygusal küntlük, düşünce içeriğinin yoksullaşması ya da istem yokluğu

Not: Sanrılar bizar ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütlerinden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.

B-Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da daha fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı

çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C-Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu altı aylık süre en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle (örneğin acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D-Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ya da psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır. Çünkü ya (1) aktif evre belirtileriyle birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da mikst ataklar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif evre belirtileri sırasında duygudurum atakları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E-Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F-Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa Şizofreni ek tanısı konabilir.

2.1.5.2. Şizofrenide ICD-10 Tanı Ölçütleri

A- Düşünce yankılanması, düşünce sokulması ya da çekilmesi ve düşünce yayımlanması

Kontrol edilme, etkilenme ya da edilgenlik sanrıları (beden hareketlerini, özel düşünceleri, eylemleri ya da duyuları etkileyen); sanrılı algılama

Hastanın davranışlarını yorumlayan ya da kendi aralarında hastayı tartışan işitme 10 varsanıları ya da bedenin belli bölgesinden gelen varsanısal sesler.

Tümü ile olanak dışı, kültüre uygun olmayan, süreklilik gösteren başka sanrılar. Örneğin dini/siyasal kimliğe ya da insanüstü güç ve yeteneklere sahip olma (hava durumunu denetleme, başka dünyalardan yabancılarla iletişim kurabilme gibi)

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

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

Katatonik davranış, örneğin eksitasyon, bedeni belli bir pozisyonda tutma, balmumu esnekliği, negativizm, mutizm ve stupor. Negatif belirtiler, örneğin belirgin apati, konuşma azlığı, duygusal tepkilerde küntleşme ya da uygunsuzluk gibi; bu belirtiler genellikle sosyal çekilme ve sosyal performansın düşmesine yol açar; bu belirtiler depresyona ya da nöroleptik tedaviye bağlı değildir.

Şizofreni tanısı koyabilmek için: A grubu belirtilerden en az bir tanesi açıkça; eğer belirtiler açık değilse en az iki tanesi ya da B grubu belirtilerden en az iki tanesi; en az bir aydır zamanın büyük kısmında sürmelidir.

2.1.6. Şizofreni Etiyolojisi

Şizofreni hastalığının belirti kümelerinin hastadan hastaya değişmesi, bu belirtilerdeki çeşitliliğin yanı sıra, hastalığın başlangıç yaşı, klinik gidişi, nöroanatomik bulguları, farmakolojik tedaviye yanıtların arasında da farklılıkların oluşu nedeniyle bu heterojeniteye tüm olgularda ortak bir etiyoloji aranması uygun görünmemektedir. Şizofreni çok etkenli bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Genetik yatkınlık en önemli risk etkeni olmakla birlikte, bu yatkınlığın hastalık oluşturmaları için diğer etkenlerin de varlığı gerekmektedir (Herken, 2007).

2.1.6.1. Genetik Etkenler

Şizofreni hastalığının ortaya çıkışında genetik yatkınlığın önemli bir rolü vardır; ancak şizofreni hastalarının %85'inde genetik etkenlerin katkısı

gösterilememiştir. Bunda karmaşık kalıtım geçişi, bireysel değişkenlikler, yatkınlık geni, çevresel etkenlerin rolü büyüktür.

Şizofreninin tek bir gen hastalığı olmadığı kabul edilmektedir. Yüksek olasılıkla çok etkenli, çok genli ve karma bir etkilenme söz konusudur.

Şizofrenide genetik alanında çalışmalar dört ana başlık altında toplanabilir; aile araştırmaları, ikiz araştırmaları, evlat edinme araştırmaları, moleküler genetik araştırmaları.

2.1.6.1.1.Aile Araştırmaları

Şizofreni oluşumu için en büyük risk etmeni ailede şizofreni öyküsünün varlığıdır. Şizofreni için yaşam boyu risk genel toplumda %1 olarak belirlenirken şizofrenisi olanların birinci derece akrabalarında %10'a, her iki ebeveynde de şizofreni olanlarda %48'e çıktığı gösterilmiştir (Demjaha, MacCabe, & Murray, 2012).

Şizofrenideki ailesel yatkınlığın genetik etkenlerin yanında çevresel etkenler tarafından da belirlendiği düşünülmektedir.

2.1.6.1.2. İkiz Araştırmaları

Son yıllarda yapılan araştırmalarda eş hastalanma oranları çift yumurta ikizlerinde %8-28, tek yumurta ikizlerinde ise %33-78 olarak bulunmuştur. İkiz çalışmaları hastalığın kalıtsallığının yüksek olduğunu ve hastalığa yatkınlığa genetik etkenlerin %80 katkıda bulunduğunu göstermektedir. (Şenol, 2007). Kalıtım etkisini fazlasıyla gösteren bir başka çalışma ise ayrı olarak yetiştirilen 12 çift tek yumurta ikizinin eş hastalanma oranının %58 olarak bulunmuş olmasıdır (Cardno AG1, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, 1999).

2.1.6.1.3. Evlat Edinme Araştırmaları

Evlat edinme arařtırmalarının çoęu kayıtların dūzenli tutulmasından dolayı İřkandinav űlkelerinde yapılmıřtır. Arařtırmalar iki desende yűrűtűlműřtűr. Birinci desene gűre yapılan arařtırmalarda, řizofreni tanısı almıř kiřilerin evlat edinilmiř çocuklarıyla, saęlıklı kiřilerin evlat edinilmiř çocukları karřılařtırılmıřtır. Rosenthal ve ark. Danimarka kűkenli Amerikalılar űzerinde yaptıęı çalıřmasında, ailelerinde řizofreni hastası bulunan ve evlatlık verilen çocuklarda kontrol evlatlıklarına kıyasla řizofreni veya ‘sınır řizofreni’ anlamlı derecede daha yűksek bulunmuřtur (Rosenthal D, Wender PH, Kety SS, Welner J, n.d.). Elde edilen sonuçlara gűre, řizofreni tanısı alan evlatlıkların biyolojik akrabalarında kronik řizofreni ve řizofreni spektrum bozukluęu kontrol gurubuna gűre anlamlı derecede yűksek olarak saptanmıřtır.

Evlat edinme çalışmalarının sonuçları şizofreni etiyolojisinde genetik etkenlerin ve kalıtsal yatkınlığın olduğunu gűstermektedir.

2.1.6.1.4. Molekűler Genetik Arařtırmalar

Genetik baęlantı çalıřmaları ile bu etkenler ayırt edilmeye çalıřılmıřtır. Yapılan alıřmalar ile 1q 21-22, 1q 42, 5q 21-23, 6p 22-24, 6q 21-25, 8p 21-22, 10p 11-15, 13q 32-34, 22q 11-12 baęlanma bűlgeleri için gűlű kanıtlar elde edildięi bildirilmiřtir (Owen, Williams, & O’Donovan, 2004). Bu kromozomal bűlgelerin ileri analizleri ile NRG1 (neuregulin 1), DTNBP1 (disbindin), DISC 1 (disrupted in schizophrenia 1), COMT (katekol-O-metil transferaz), alfa-7-nikotinik reseptűr, DAOA (D-amino asid oksidaz aktivator), RGS4 (G-protein sinyal dűzenleyici 4), FGFR2 (fibroblast bűyűme faktűr resptűrű 2), PRKCA (protein kinaz C alfa), G72 gibi űzgűl aday genler tanımlanmıřtır (Sanders, 2014). řizofreni yűksek derecede kalıtlılabirlik gűsterse de, hastalıktan sorumlu tek bir gen bulunamamıřtır. Bu nedenle řizofreninin bűyűk etkiye sahip ve mendelyen kalıtıma uygun geçiř gűsteren tek bir genin etkileri sonucunda ortaya çıkması yerine, her birinin kısmi etkileri olan çok sayıda yatkınlık genlerinin (poligenetik), epigenetik ve çevresel etkenlerle etkileřimine dayalı bir mekanizma sonucu ortaya çıktıęı kabul edilmektedir (Sanders, 2014).

2.1.6.2. Viral Hipotez

Epidemiyolojik araştırmaların birçoğunda influenza epidemileri sırasında var olan gebeliklerden doğan kişilerde şizofreni riskinin arttığı bildirilmiştir. Çalışmaların çoğunun retrospektif olması, influenza maruziyetinin kanıtlarının eksik olması bu çalışmaların eleştiri almasına neden olmuştur (Brown, Alan S.; Derkits, 2013).

Bununla birlikte 2004 yılında yayımlanan, 1959-1967 yılları arasında 12.000 gebeden alınan serum örnekleri kullanılarak yapılan bir çalışmada gebeliğın ilk yarısında gelişen maternal influenza maruziyetinin şizofreni gelişme riskini 3 kat arttırdığı, ilk trimestrdaki influenza maruziyetinin ise riski 7 kat arttırdığı bildirilmiştir (Brown, Alan S.; Derkits, 2013).

Özellikle virüsle gebeliğın ikinci trimesterında karşılaşıldığında olasılığın daha yüksek olduğu görölmektedir; çünkü bu aylar limbik sistem ve prefrontal kortex gibi beyinin önemli yapılarının geliştiğı nöronal göçün yaşandığı bir dönemdir. Ancak bu alandaki veriler şizofreni ile viral enfeksiyonlar arasında direkt bir ilişkiyi göstermek için şimdilik yetersiz görünmektedir.

Çalışmalarda gebelikte annede influenzanın yanında rubella, kızamık, herpes simpleks virüsü tip 2 (HSV-2) , varisella zoster virüs, polio virüs, sitomegalovirüs (CMV), difteri, toxoplasma gondii gibi etkenlerle gelişen enfeksiyonlar sonrası şizofreni riskinin arttığı bildirilmiştir (Watkins & Andrews, 2016).

Geniş epidemiyolojik çalışmalarda, şizofreninin kış sonu, ilkbahar başında doğan kişilerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu veri, gebelik sırasında enfeksiyon maruziyetinin şizofreni riskini arttırdığı yönündeki görüşü desteklemektedir.

Aktif enfeksiyon dışında maternal anti-viral inflamatuvar cevabı arttıran sentetik çift sarmallı ribonükleik asit (dsRNA) olan poliribosinik:poliriboksitidilik asit (poly I:C) ve bakteriyel enfeksiyona benzeyen inflamatuvar cevabı arttıran lipopolisakkarit (LPS) kullanılarak yapılan araştırmalarda şizofreni benzeri davranışlarla birlikte, şizofreni ile ilişkili hücre ve reseptör düzeyinde değışikliklerin meydana geldiğı gösterilmiştir (Patterson, 2009).

Bu bulgularla birlikte immün sistem tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinlerin ve maternal enfeksiyonun şizofreni ve diğer nörogelişimsel bozukluklar ile önemli ilişkisi olduğu öne sürülmüştür (Gilmore & Fredrikjarskog, 2002).

2.1.6.3. Çevresel Etkenler

Şizofreni kırsal bölgelere kıyasla şehirlerde ve toplumun sosyoekonomik düzeyinin düşük olduğu bölgelerde daha fazla görülmektedir. Özellikle etnik azınlık gruplarında ve göç edenlerde şizofreni gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (Saha, Chant, Welham, & McGrath, 2005).

2.1.6.4. Doğum Komplikasyonları

Etiyolojiye yönelik araştırmalarda gebelik ve doğum komplikasyonları ile şizofreni arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Kanama, diyabet, Rh uyuşmazlığı, preeklampsi gibi “gebelik komplikasyonları”, düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlar, küçük kafa çevresi gibi “anormal fetal büyüme ve gelişme”, uterus atonisi, asfiksi, acil sezeryan gibi “doğum komplikasyonları” olmak üzere şizofreni ile arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiş üç grup obstetrik komplikasyon olduğu bildirilmiştir (Cannon, Jones, & Murray, 2002). Aynı zamanda fetal hipoksinin hastalarda kortekste iki taraflı olarak gri maddede azalmayı ve beyin omurilik sıvısında (BOS) artmayı yordadığı, daha fazla yapısal beyin anormallikleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Standertskjo C, 2006).

2.1.6.5. Nörokimyasal Etmenler

2.1.6.5.1. Dopamin

Dopamin (DA) monoamin nörotransmitterdir. Tirozinden tirozin hidroksilaz enzimi ile DOPA, DOPA’dan DOPA dekarboksilaz enzimi ile dopamin sentezlenir. İletimde rol oynayana dek presinaptik veziküllerde depolanır. Sinaptik aralıktan dopamin taşıyıcısı (DAT) ile presinaptik sinir terminaline geri alınır ve yeniden

kullanılmak üzere depolanabilir. Nöron içinde monoamin oksidaz A veya B ile, nöron dışında katekol-o-metil-transfraz (COMT) ile yıkılır.

Dopaminin aktif olduğu dört yolak bulunur. Bunlar; nigrostriatal yolak, mezolimbik yolak, mezokortikal yolak ve tuberoinfundubular yolaktır.

Şizofrenide dopamin hipotezi, bugüne kadar şizofreniyle ilgili olarak biyolojik alanda ortaya atılan en tutarlı hipotezdir. 1963'te Carlsson ve Lindqvist'in, hayvanlarda antipsikotiklerin dopaminin metabolizmasını arttırdığını gösteren çalışmaları ile ortaya atılmıştır.

Hipotez temel olarak, şizofrenide dopaminerjik hiperaktivasyon bulunduğunu ve bunun ortadan kaldırılması için de postsinaptik dopamin reseptörlerinin bloke edilmesi gerektiğini öngörmektedir. Bu hipotez, dopamin sistemi üzerinden etki eden ilaçlarla ilgili gözlemlerle ortaya çıkmıştır. Dopaminerjik etkinliği arttıran kokain, amfetamin, levodopa, metilfenidat gibi maddelerin paranoid psikotik durumlara neden olduğu ve şizofreni hastalarına uygulandığında sanrı, varsanı, düşünce bozuklukları gibi psikotik semptomları arttırdığı saptanmıştır.

Antipsikotiklerin sanrı, varsanı gibi pozitif belirtileri yatıştırırken negatif ve bilişsel işlevleri aynı düzeyde etkilemediği göz önünde bulundurularak klasik dopamin varsayımı yeniden değerlendirilmiştir. Görüntüleme çalışmaları sonucunda prefrontal kortekste düşük dopamin aktivitesi gözlenmiş, bunun negatif ve bilişsel işlevlerden sorumlu olduğu, mezolimbik dopamin sisteminin etkinliğinde ise artış olduğu bunun da pozitif belirtilerden sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Brisch et al., 2014).

2.1.6.5.2. Serotonin

5-hidroksitriptamin (5-HT) monoamin nörotransmitterdir. Triptofan aminoasidinden triptofan hidroksilaz enzimi ile sentezlenir. On beşten fazla reseptörü bulunmaktadır. Merkezi sinir sisteminde (MSS) beyin sapındaki rafe çekirdeğinde sentezlenir. Dorsal rafe'den çıkan projeksiyonlar korteks ve striatuma, median rafe'den çıkan projeksiyonlar ise limbik bölgeye gider. Serotonin çeşitli reseptörler aracılığı ile (5-HT₁, 5-HT₂ vb.) etkisini göstermektedir.

Şizofrenide serotonerjik hipotez, dopaminerjik hipoteze alternatif olmaktan ziyade, bir tamamlayıcı olarak gösterilmektedir. Serotoninin dopamin etkinliği üzerine düzenleyici etkileri bulunmaktadır. Kuramsal olarak 5-HT_{2A} reseptörleri, nigrostriatal dopamin nöronlarından dopamin salınmasını düzenlenmektedir. Kortikal piramidal nöronlarda 5-HT_{2A} reseptörlerinin serotonin tarafından uyarılması varsayımsal olarak, striatumda aşağı akış yönündeki dopamin salınmasını bloke etmektedir. Bunu inhibitör GABA'nın salınmasını tetikleyen, beyin sapındaki glutamat salınımının uyarılması üzerinden yapar. Striatumdaki nöronlardan dopamin salınması bu şekilde inhibe edilmektedir (Mózo, 2017).

Korteksteki 5-HT_{1A} reseptörlerinin uyarılması, varsayımsal olarak beyin sapındaki glutamat salınımını azalttığından, striatumdaki dopamin nöronlarına inhibitör etkili olan GABA'nın salınmasını tetiklemez ve böylece de striatumda dopamin aşağı akış yönünde salınması uyarılır. Böylelikle tıpkı 5-HT_{2A} antagonizmasında olduğu gibi dopamin nöronları inhibe edilir (Mózo, 2017).

Striatumda böylesi dopamin salınması ekstrapiramidal belirtileri azalttığı için, varsayımsal olarak 5-HT_{2A} antagonist ve 5-HT_{1A} agonist özelliği olan antipsikotikler, atipik olarak adlandırılır. Şizofreni tedavisinde yaygın olarak kullanılan atipik antipsikotiklerin hem dopaminerjik hem de serotonerjik antagonist etkileri mevcuttur. Serotonerjik iletimi azaltan bu ilaçların prefrontal dopamin miktarını artırarak negatif belirtilere etkili olduğu düşünülmektedir (Mózo, 2017).

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında kortekste 5-HT_{2A} sayısında azalma, 5-HT_{1A} sayısında artma olduğu bildirilmiştir. Serotonin geri alım bölgelerinin yoğunluğunun da hastalarda özellikle frontal ve anterior singulat bölgelerde arttığı saptanmıştır. Şizofreni alanında son yıllarda yapılan en önemli keşiflerden biri; mezolimbik bölgede dopamin artışının pozitif belirtilerle, prefrontal dopamin yetersizliğinin negatif belirtiler ve bilişsel işlev bozulmasıyla ilişkili olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Serotonin sistemine güçlü etkileri olan yeni ilaçlar, serotonin sisteminin dopamin sistemi üzerinde oluşturduğu baskı aracılığıyla prefrontal dopamin düzeyini artırarak şizofrenide negatif belirtiler ve bilişsel işlevler üzerine etki etmektedir (Mózo, 2017).

Araştırmalarda en sık tekrarlanan sonuç, özellikle negatif belirtili şizofreni hastalarında postsinaptik serotonin reseptörlerinde duyarlılık artışı ve buna bağlı

serotonin etkinliğindeki artıştır (Eggers, 2013). Klozapin ve yeni atipik antipsikotiklerin serotonin reseptörlerine olan ilgisi ve halüsinojen bir madde olan Liserjik asit dietilamid (LSD)'nin serotonin ile benzerliği bu nörotransmitterinde şizofreni patofizyolojisinde rolü olduğu tezini desteklemiştir. Fakat LSD ile oluşan varsanılar görsel niteliktedir ve şizofreninin diğer belirtileri tabloya eşlik etmemektedir. Serotonin depolarını boşaltıcı bir ajan olan fenfluraminle şizofrenideki negatif belirtiler düzelir. Bu noktadan hareketle güçlü ve seçici 5-HT₂ antagonistlerinin şizofrenide negatif belirtilere yararlı olabileceği söylenebilir. Bu düşünceyi serotonin antagonistlerinin (ritanserin) özellikle negatif belirtili şizofrenide yararlı olduğunun bulunması desteklemektedir. Bunlar şizofrenide serotonin hipotezini destekleyen bulgulardır. Fakat dopamin işlevini arttıran L-Dopa ve amfetamin de şizofreninin negatif belirtilerini azaltır. O halde bu belirtiler dopamin işlevlerinin azalmasına da bağlanabilir. Bu bağlamda serotoninin şizofreni ve tedavisindeki rolünün dopamin sistemini düzenlemesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Bi-Dargham, Laruelle, Aghajanian, Charney, & Krystal, 1997). Öte yandan beyin işlevini düzenleyen dopamin ve serotoninin, şizofreniyi ortaya çıkaran birincil patolojiyi gidermeye yönelik değişikliklere uğramış olması da muhtemeldir.

2.1.6.5.3. Glutamat

Glutamat (Glu) esansiyel olmayan bir aminoasittir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) uyarıcı rol oynayan, öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevler ile motor, somatosensoryal ve otonomik işlevlerin modülasyonu gibi birçok işlevi bulunan bir nörotransmitterdir. Glial hücrelerde glutaminden glutaminaz enzimi aracılığıyla sentezlenir.

Glutamat N-metil-d-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropiyonik asit (AMPA), kainat gibi iyonotropik reseptörler ile metabotropik reseptörler üzerinden etkisini göstermektedir.

Şizofrenide glutamat hipotezi hastaların beyin omurilik sıvılarında glutamat miktarında azalma olduğu yönünde gözlemler ile ortaya çıkmış, daha sonra ise NMDA reseptör işlevlerinin bozukluğundan dolayı glutamaterjik etkinlikte azalma olduğu öne sürülmüştür (Mózo, 2017).

Genetik araştırmalarda şizofreni ile ilişkili olduğu bulunan NRG1, disbindin, DISC1 gibi genlerin glutamaterjik iletim ve NMDA reseptör işlevlerinde rol alması şizofrenide glutamaterjik işlevlerde bozukluk olduğunu desteklemektedir (Summakoglu & Ertugrul, 2018).

Postmortem çalışmalarda hipokampus ve talamusta NMDA reseptör alt ünitelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (Eastwood & Harrison, 2005). şizofreni hastalarında Pozisyon Emisyon Tomografisi (PET/SPECT) kullanılarak yapılan çalışmalarda NMDA hipofonksiyonu olduğu saptanmıştır (Poels et al., 2014); ayrıca nöroglilin gibi şizofreni oluşumunda rolü olduğu bildirilen bazı genlerin, glutamat metabolizmasında ve düzenlenmesinde rolü olduğu görölmüştür (S. Menniti et al., 2013).

NMDA antagonisti olan fensiklidin ve ketamin ile sağlıklı kişilerde şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerine benzer belirtilere yol açtığı, şizofreni hastalarında ise psikotik belirtileri alevlendirdiği bildirilmiş ve bu bilgiler ile glutamat hipotezi desteklenmiştir. şizofrenide NMDA reseptör hipofonksiyonu varsayımı ile birlikte alışmalar NMDA reseptörünün glisin modölatör bölgesi üzerine yoğunlaşmıştır (Mózo, 2017).

AMPA reseptörleri, glutamat reseptör alt tiplerinden biridir. NMDA reseptör aktivasyonuna yol açan iyon akışını ve nöronal depolarizasyonu düzenler. AMPA-kin'ler (AMPA reseptörünün glutamat bölgesine doğrudan etki etmeyen ama reseptörün üzerindeki pozitif allosterik modölasyon bölgelerine etki eden reseptör modölatörleri) nörotoksisiteye veya pozitif belirtilerde bir aktivasyona yol açmadan şizofrenideki bilişsel belirtilere daha fazla etki göstermesi beklenmektedir (Mózo, 2017).

NMDA reseptörlerindeki glisin bağlanma bölgesinin agonistleri, doğal olarak oluşan amino asitlerden olan glisin ve D-serin ile D-serinin bir analogu olan ve NMDA reseptörlerinin glisin agonist kısmında etkin olan d-sikloserini kapsamaktadır. Tüm bu ajanların şizofreninin negatif ve/veya bilişsel belirtilerini azaltabildiklerine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Glisin, D-serin ve D-sikloserin ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Ceylan, 2016a).

2.1.6.5.4. GABA

Gaba amino butirik asit (GABA), beyindeki ana inhibitör nörotransmitterdir. Glutamattan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) aracılığıyla sentezlenir. GABAerjik nöronların parvalbumin gibi özgül proteinler sentezleyen alt sınırları vardır. Postmortem beyin çalışmalarında şizofreni hastalarının neokortikal bağlantılarında GABA iletimi ile ilgili bozukluk olduğu gösterilmiştir. Şizofrenide GABAerjik nörotransmisyonunda azalmaya işaret eden bulgular ile birlikte GABAerjik nörotransmisyonunda azalmanın eksitator ve inhibitör nörotransmisyon arasındaki dengeyi eksitasyon lehine bozabileceği öne sürülmektedir.

Ölüm ardı çalışmalarda şizofreni hastalarında GAD67, reelin ve parvalbumin mesajcı RNA (mRNA) veya proteininde azalma olduğu bildirilmiştir (Lewis, Hashimoto, & Volk, 2005). Bu değişikliklerin direkt ya da dolaylı olarak şizofrenide bilişsel işlevlerde bozulmaya katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (Lewis, 2014). GAD1 geninde görülen alelik varyantların şizofreni riskini arttırdığı bildirilmiştir (Zhao et al., 2007). Ayrıca GABA-A reseptörlerinde artış ve GABA taşıyıcısında azalma gösterilmiş ve bu durum GABA seviyesindeki azalmaya kompensasyon yanıtı olarak değerlendirilmiştir.

2.1.6.5.5. Asetilkolin

Asetilkolin, merkezi sinir sistemi ve otonom sinir sisteminde önemli işlevleri olan bir nörotransmitterdir. Kolin ve asetilKoA'dan kolin transferaz enzimi ile sentezlenir ve asetilkolinesteraz enzimi ile yıkılır.

Şizofreni hastalarıyla yapılan postmortem çalışmalarda dentat girus ve CA3 bölgesinde, singulat korteks ve frontal lob bölgelerinde alfa7 nikotinik asetilkolin reseptörü bağlanmasında azalma gösterilmiştir. Şizofreni hastalarında görülen bilişsel işlev bozukluklarının nikotinik kolinerjik sistemle özellikle de alfa 7 nikotinik asetilkolin reseptörleriyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca şizofreni hastaları arasında sigara içme oranı çok yüksektir. Bunun sebeplerinden birinin şizofreni hastalarının sigara içerek kendilerindeki bilişsel yetersizlikleri düzeltmeye çalışmaları olduğu düşünülmektedir. Günümüzde alfa7 nikotinik

asetilkolin reseptörlerine agonistik etkisi olan ilaçlar geliştirilmekte ve bu ilaçların şizofrenideki bilişsel işlev bozulmasını iyileştirmesi hedeflenmektedir (Abi-Dargham & Guillin, 2007).

Dış uyaranların süzülerek kortikal yapılara iletilmesini sağlayan “kapı-kontrol” sistemi şizofreni hastalarında bozulmuştur. Kapı-kontrol sisteminin bir parçası olan duyuşsal kapılanma (sensory gating) P50 işitsel-uyarılmış potansiyellerle ölçülmektedir. Alfa7 nikotinik asetilkolin reseptör, P50 işitsel-uyarılmışlık potansiyel yanıtını düzenlenmektedir. Şizofreni hastalarında P50 işitsel-uyarılmış potansiyel yanıtı bozulmuştur. Hayvan modellerinde p50 işitsel-uyarılmış potansiyel yanıtı ile paralel özellikte olan P20-N40 alan postansiyeli, bir alfa7 nikotinik reseptör antagonisti alfa-bungarotoksin tarafından bozulmaktadır. İnsanlardaki çalışmalarda da nikotin sakızlarının ve fizostigminin, P50 işitsel işitsel-uyarılmış potansiyel yanıtları bozuk olan şizofreni hastalarının akrabalarında bozuk yanıtı düzelttiği gösterilmiştir (Abi-Dargham & Guillin, 2007).

2.1.6.5.6. Histamin

Histaminerjik sistem; uyarılma, bilişsel işlev ve enerji dengesi kontrolü ile ilgilidir. Sıçan beyinde metamfetamnin veya NMDA reseptör antagonistleri uygulanması sonrası histaminerjik nöronların hiperaktivitesi saptanmıştır. Ayrıca tipik ve atipik antipsikotikler histaminerjik nöronları etkileyerek başta sedasyon olmak üzere birçok etkiye yol açmaktadır. H3 reseptör antagonistlerinin hayvan modellerinde antipsikotik benzeri etkileri olduğu bildirilmiştir. Ancak histaminin şizofrenide rolü olabileceğine ilişkin kanıtlar henüz yeterli değildir (Abi-Dargham & Guillin, 2007).

2.1.6.6. Stres Duyarlılık Modeli

Yapısal olarak şizofreniye yatkın olan bireylerde stres veren yaşam olayları sonrasında şizofreninin tetiklendiği ve hastalık bulgularının ortaya çıktığı düşünülmektedir. Stres veren yaşam olaylarının yanı sıra genetik veya biyolojik süreçler de şizofreninin ortaya çıkmasında etkili olabilir. Özellikle son yıllarda esrar,

kokain gibi bağımlılık yağan maddelerin yapısal olarak yatkınlığı olan bireylerde şizofreni hastalığını başlattığı saptanmıştır.

2.1.6.7. Sinir Gelişim Bozukluğu ve Gen & Çevre Etkileşimi

Beyin anormalliklerinin yaygın ve süreç içinde kısmen değişmez oluşu şizofrenide gelişimsel bozukluğun rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Şizofrenide görülen beynin yapısal ve işlevsel anormallikleri hastalığın başlangıcında vardır. Ventriküler genişleme ve kortikal atrofi şizofreni hastalarıyla yapılan beyin araştırmalarında en sık tekrarlanan bulgudur. Şizofreni hastalarında özellikle prefrontal kortikal bölge yapısal ve işlevsel anormallikler göstermektedir. Şizofrenide sinir hücrelerinin kortikal bölgenin yüzeyine dek gidememiş olması ve korteksin derin katmanlarında yoğunlaşmış olması, gelişimsel bozukluğun kortikal yapıların şekillendiği prenatal dönemde II. Trimestirde meydana gelen sinir hücreleri göçü sırasında oluştuğunu göstermektedir. Kortikal nöronlarda bulunan dihidronikotinamid adenin dinükleotid fosfat diyaforaz (NADPH-d) enzim düzeyinin prefrontal korteks yüzeyinde azalmış, derin kortikal yapılarda artmış olması ve talamokortikal projeksiyon nöronlarında görülen paralbuminin azalması şizofrenide sinir hücresi ve beyin gelişiminde bir yetersizlik olduğu görüşünü desteklemektedir.

Şizofreni tanısı altında birden fazla bozukluğun bulunduğu kabul edilmektedir. Ayrıca şizofreninin oluşmasında birçok etkenin rolü olabilir. Şizofreninin sebebini araştırarak olan gelecekteki çalışmalar özellikle genetik ve moleküler biyoloji alanlarında yapılacaktır. Son yıllarda şizofreniye aday genlerin özellikle çocukluk travması, göç, esrar gibi çevresel etkenlerin genler üzerinde değişiklikler yaparak şizofreniye yol açabileceği kuramı daha çok öne çıkmıştır.

2.1.6.8. Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Günümüzde geline nokta çalışmalar şizofreniyi değişik açılardan inceleyerek daha geniş ve çok boyutlu bir model içinde açıklamayı hedeflemektedir. Beyin görüntüleme çalışmaları ile beynin yapısal ve işlevsel özellikleri araştırılmaktadır.

2.1.6.8.1. Nöroanatomik Değişiklikler

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları şizofreni hastalarında tüm beyin ve gri cevher hacimlerinde azalma, ventrikül hacimlerinde ise artma olduğunu göstermektedir (Woodruff et al., 2000). Hipokampus, amigdala ve üst temporal girus gibi temporal lob yapıları başta olmak üzere, prefrontal korteks, talamus, ön singulat girus ve korpus kallozum hacim azalması olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (Lawrie, Olabi, Hall, & McIntosh, 2011).

İlk epizod şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda hastalarda tüm beyin ve hipokampus hacminde azalma olduğu gösterilmiştir. Beyindeki yapısal değişikliklerin sadece hastalığın erken dönemlerinde değil, kronik dönemlerde de genişleyerek devam ettiği iddia edilmiştir (Ellison-Wright, Glahn, Laird, Thelen, & Bullmore, 2010). Erken başlangıçlı şizofreni de benzer fakat daha ağır nöroanatomik değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. Şizofreni hastalarının akrabalarında da sağlıklı kontrollere göre hem genel hem de bölgesel hacim değişiklikleri olduğu, şizofreni açısından yüksek risk taşıyan kişilerde yapılan takip çalışmalarında da psikoza geçiş dönemlerinde benzer hacim azalmaları olduğu bildirilmiştir (Pantelis et al., 2003).

2.1.6.8.2. İşlevsel Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Şizofreni hastalarında “hipofrontalite”, yani frontal bölge etkinleşmesinde azalma olması en sık gösterilen işlevsel değişikliklerdendir. Pozitron emisyon tomografi çalışmalarında hem kronik hem de hiç ilaç kullanmamış ilk epizod hastalarda hipofrontalitenin görüldüğü ve negatif belirtilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Summakoğlu & Ertuğrul, 2018).

İşlem belleği ve yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevleri değerlendiren testler sırasında şizofreni hastalarında kontrollere göre dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFK) daha az etkinlik olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (Glahn et al., 2005). Bunun yanında bazı çalışmalarda şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin bilişsel testler sırasındaki prefrontal etkinliği karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarında aslında prefrontal etkinliğin kontrollere göre artmış olduğunun görüldüğü, bunun da

frontal yanıtın verimsizliği nedeniyle telafi edici bir mekanizma olduğu iddia edilmiştir. Diğer beyin bölgelerindeki işlevsel değişiklikler ile ilgili bulgular ise çelişkilidir (Lawrie et al., 2011).

2.2. İnflamasyon

İnflamasyon organizmanın her türlü canlı, cansız yabancı etkene veya içsel/dışsal doku hasarına verdiği ilk savunma mekanizmalarındandır. İnflamasyonun ana fonksiyonu konağın homeostazisini yeniden sağlamaktır (Meyer et al., 2011). Bu inflamatuvar cevap spesifik, hızlı ve kendini sınırlar nitelikte olmalıdır. Normal şartlarda inflamasyon çeşitli homeostatik süreçlerle sınırlandırılır ve kontrol altına alınır. Bu denetim bozulur inflamasyon sürekli hale gelirse; enfekte ve sağlıklı dokular zarar görür (Na, Jung, & Kim, 2014). Doğal ve edinsel olmak üzere iki tip immün yanıt vardır. Doğal immün yanıt doğuştan vardır ve bellek oluşturmaz. Bu grup hücreler mast hücreleri, fagositler, NK hücreleri, mikroglia, monosit, makrofaj ve granülositlerdir. Doğal bağışıklığın ana görevi özgül olmayan bir şekilde patojenleri yok etmek ve antijen spesifik T ve B lenfositleri stimüle ederek edinsel bağışıklık sistemi yanıtının başlamasını sağlamaktır. Edinsel bağışıklık ise spesifik patojenleri tanır ve hatırlar. Aynı patojenle ikinci karşılaşmasında bellek hücreler tarafından birinci yanıtı göre daha erken ve çok daha güçlü bir immün yanıt gelişir. Edinsel immun yanıtta yardımcı T hücreleri (Th) önemli rol oynar. Th0 hücreleri spesifik sitokinlere cevapla Th1 veya Th2 hücrelerine dönüşerek inflamatuvar yanıtı başlatırlar (Mosmann & Sad, 1996). Th1 hücreleri başlıca IFN-gama, IL-2 salgılayarak hücresel immün yanıtta görev alırken; Th2 hücreleri başlıca IL-4, IL-10 ve IL-13 salgılayarak humöral immün yanıtta görev alırlar (I.J. & G.P., 2002). Hücresel bağışıklık daha çok intrasellüler bakteri ve virüslere karşı bağışıklıkta ve otoimmun hastalıklarda (multipl skleroz ve romatoid artrit gibi) rol alırken, humoral bağışıklık ekstrasellüler parazitler ve alerjik reaksiyonlarda görev almaktadır (Na et al., 2014).

2.2.1. Sitokinler

Sitokinler doğal ve adaptif bağışıklık sistemi içinde yer alan hücrelerin immün fonksiyonlarını sağlayan çözünebilir polipeptid yapıda sinyal proteinleridir. Bu proteinlerin; lenfositlerin büyüme ve farklılaşması, antijenlerin eliminasyonu, hemotopoetik hücrelerin gelişimi gibi geniş kapsamlı rolleri vardır. Bunun yanında bazı sitokinlerin protein sentez inhibisyonu, hücre apoptozunun indüklenmesi gibi bazı dengeleyici mekanizmalara da etkileri vardır (Curfs et al., 1997). Sitokinlerin etkileri sıklıkla birbirleri ile kesişen lokal veya sistemik özelliktedir, genellikle birbirlerinin sentez ve etkilerini düzenleyebilirler. Sitokinler proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak ikiye ayrılırlar. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) inflamasyonu artırırken; antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) inflamasyonu baskırlar. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α inflamatuvar cevapta temel olan sitokinlerdendir. Periferde proinflamatuvar sitokinler mononükleer fagositer sistem (monosit, makrofaj, dentritik hücreler) ve aktive edilmiş endotelial hücreler; santral sinir sisteminde ise mikrogliya ve astrositler tarafından üretilir ve salgılanırlar.

2.3. Şizofreni ve İnflamasyon

Şizofreni; genetik, çevresel, moleküler ve fizyolojik açıdan hastalığı anlamaya ve etiyolojiye yönelik en sık araştırılan nöropsikiyatrik hastalıklardan biridir (Watkins & Andrews, 2016). Buna rağmen hastalığın etiyolojisi ve seyri hala tam olarak aydınlatılamamıştır.

1980'den bu yana anormal immün bulguların şizofrenide ilerleyici beyin değişikliklerine yol açtığından bahsedilmektedir (H.H. Fudenberg H.D. Whitten E. Merler O. Farmati, 1983). Bu bulgular daha çok inflamasyon süreçlerindeki değişimle açıklanmaktadır (Bergink, Gibney, & Drexhage, 2014; Ceylan, 2016b; Fan et al., 2007; Meyer et al., 2011; Na et al., 2014; Patterson, 2009; Watkins & Andrews, 2016).

2.3.1. Şizofrenide Tip 1 ve Tip 2 İmmün Cevap

Doğal immün yanıt sürecinde üretilen sitokinler naif Th hücrelerinin efektör T hücrelerine farklılaşma sürecini etkiler: interferon gamma (IFN- γ), IL-12, naif T hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasını başlatır. Th1 hücrelerin yüksek miktarlarda ürettiği IFN γ , interleukin-2 (IL-2) ve Tümör nekrozis faktör (TNF); makrofaj aktivasyonu, fagositoz ve bakteriyel öldürme fonksiyonlarına etki ederek hücre içi patojenlerin temizlenmesini sağlar. Şizofrenide Th1 hücrelerinin (başlıca IL-2 ve IFN- gama) in vitro üretiminde azalma gösterilmiştir (M. J. Schwarz, Müller, Riedel, & Ackenheil, 2001).

Aktive edilmiş monosit / makrofajların bir ürünü olan neopterinin azalmış seviyeleri, aynı zamanda tip 1 immün cevabın körelmiş aktivasyonunu desteklemektedir (B. Sperner-Unterweger, Cavel Miller, Bernhard Holzner, B. Widner, W.W. Fleischhacker, 1999).

Hücre içi adhezyon molekülü-1, ICAM-1/diğer adı CD 54, tip 1 immün cevap ile ilgili makrofajlar ve lenfositler üzerinde eksprese edilen bir hücrelerarası adhezyon molekülüdür. Şizofrenide ICAM-1'in azalan seviyeleri, tip 1 bağışıklık sisteminin yetersiz aktivasyonunu temsil eder (Markus J. Schwarz, Riedel, Ackenheil, & Müller, 2000). Bununla birlikte, şizofrenide artmış tip 1 immün cevap sitokin seviyelerini belirten bazı çelişkili sonuçlar da vardır (Bressee & Rapaport, 2009).

Şizofrenide, tip 2 immün cevapta artış gösterilmiştir; Th2 tipi lenfositler (Sperner-Unterweger et al., 1999), Immunoglobulin E (IgE) ve IL-10 (M. J. Schwarz et al., 2001). Ayrıca BOS'da IL-10 seviyelerinin psikozun ciddiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kelley, 1997).

Tip-2 immün sistemin anahtar sitokini IL-4'tür. Erken başlangıçlı şizofreni hastalarının BOS'unda artan IL-4 seviyeleri bildirilmiştir (B B Mittleman, F X Castellanos, L K Jacobsen, J L Rapoport, 1997). Şizofrenide artmış tip 2 immün cevap aktivasyonunun diğer bazı belirtileri, kanda artan Th2 tipi lenfositler (Sperner-Unterweger et al., 1999), Immunoglobulin E (IgE) ve IL-10 serum seviyeleridir (Markus J. Schwarz, Chiang, Müller, & Ackenheil, 2001). Buna ek olarak BOS'da

IL-10 seviyelerinin psikozun ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kelley, 1997).

2.4 Neopterin Metabolizması

Neopterin (6-D-eritrotrihidroksipropil-pterin) düşük molekül ağırlıklı pteridin yapısında bir moleküldür. Neopterin vücutta biyopterin gibi dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin şeklinde bulunabilir. Neopterin ayrıca dopamin biyosentezinde, tirozin hidroksilaz için gerekli bir kofaktör olan tetrahidrobioplerin sentezindeki ilk ara maddedir (Korte et al., 1998).

Neopterin, IFN- γ tarafından aktif hale getirilen monosit ve makrofajlardan salgılanan aktive edilmiş hücresel bağışıklık ve oksidatif stresin klinik bir belirteci olarak kullanılabilen konjuge olmayan bir pteridindir (Huber et al., 1984). IDO ve paralel olarak kinurenin üretimiyle aktive edilen GTP siklohidrolaz tarafından üretilmektedir (Solvang et al., 2019).

Neopterin konsantrasyonu IFN- γ aktivitesini gösterdiği için aynı zamanda T lenfositlerin ve İnsan doğal öldürücü (NK hücreleri) de aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. IL-2 ve özellikle IFN- γ Tip 1 yardımcı T hücreleri (Th1) tarafından üretilen sitokinlerdir ve Th 1 hücreler sitotoksik T lenfositlerce yürütülen immün yanıtın düzenleyicisidir; bu nedenle vücut sıvılarında artmış neopterin miktarı hücresel immünite aktivasyonunun takibi için kullanılmaktadır.

Schwarz ve arkadaşları çalışmalarda Th1 sitokinlerinin (IL-2, IL-12 gibi) şizofreni hastalarında azaldığı, Th2 sitokinlerinin (IL-10 gibi) arttığı bulgularına dayanarak 2001 yılında şizofreni hastalarında Th1/Th2 dengesinin bozulduğunun ve Th1 yanıtının azalıp Th2 yanıtına doğru bir kayma yaşandığını savunarak “yardımcı T lenfosit 2” teorisini ortaya atmıştır (Markus J. Schwarz et al., 2001)

Şizofrenide çeşitli immün aktivite belirteçleri incelenmesine rağmen sınırlı çalışma şizofrenide neopterin ilişkisi incelemiştir.

Şizofrenide neopterin anormallikleri üzerine yapılmış çalışmalarda çelişkili bulgular bildirmiştir. Korte ve arkadaşları akut psikotik hastalarda neopterin konsantrasyonunun arttığını bildirmiştir. Artan neopterin düzeyinin, immün

aktivasyondan kaynaklanmadığını; dopamin döngüsünün bir göstergesi olduğunu yorumlamıştır (Korte et al., 1998).

Nikkila ve ark. 11 şizofreni hastasının beyin omurilik sıvısında neopterin seviyelerini ölçmüş, hasta ve kontroller arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur (Chittiprol et al., 2010a). Sperner-Unterweger ve ark. şizofreni hastalarında neopterinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmiştir (Chittiprol et al., 2010a).

2.5. Triptofan Metabolizması

Triptofan ilk olarak kazein proteininden Hopkins ve Cole tarafından 1900'lü yılların başlarında izole edilerek keşfedilmiş, bundan kısa bir süre sonra Ellinger ve Flammed tarafından moleküler yapısı aydınlatılmıştır. IUPAC sistemine göre 2-amino-3-(1H-indol-3-il) propiyonik asit olarak adlandırılan triptofan, apolar yan zincire sahip esansiyel bir amino asittir (Richard et al., 2009).

İnsan vücudunda triptofan, protein sentezine katılmanın yanı sıra kinürenin bileşiklerinin veya serotoninin sentezlendiği iki önemli yolağın öncül bileşiği olarak görev yapmaktadır.

Triptofan absorbe edildikten sonra % 90 oranında albümine bağlı olarak veya serbest formda periferik dolaşımda yer almaktadır. Kompetitif non-spesifik L-amino asit taşıyıcılarıyla serbest formda kan-beyin bariyerini geçmektedir. Hem periferik hem de santral sinir sisteminde triptofan metabolizmasının majör yolağı kinürenin yolağıdır (Chen & Guillemin, 2009).

2.5.1. Triptofan Hidroksilasyon Yolağı

Diyetsel triptofanın yaklaşık %3'ü vücutta serotonin sentezi için kullanılmakta, beyinde ise diyetel triptofanın %1'i serotoninin sentezlendiği hidroksilasyon yolağına katılmaktadır (Richard et al., 2009). Triptofan, triptofan 5-hidroksilaz (EC.1.14.16.4) enzimi aracılığı ile 5-OH triptofan'a hidroksillenmekte, L-amino asit dekarboksilaz (EC.4.1.1.28) enzimiyle dekarboksilasyona uğrayarak serotonin'e dönüşmektedir (Richard et al., 2009).

Serotonin sentez hızı, bu iki enzimin aktivitesine ve triptofanın kullanılabilirliğine bağlıdır. Diyetle triptofan alımı doku serotonin içeriğini artırmakta, serotonin oluşumu gastrointestinal sistem, trombositler ve beyinde meydana gelmektedir. Serotonin, kısmen düşük konsantrasyonlarda olmakla birlikte, fizyolojik ve psikiyatrik süreçlerde önemli bir nörotransmitter ve nöromodülatör olarak rol oynamaktadır (Richard et al., 2009).

2.5.2. Triptofan Oksidasyon Yolağı (Kinürenin Yolağı)

Kinürenin yolağı olarak da adlandırılan triptofanın oksidasyon yolağı, triptofan metabolizmasının %90'ından sorumludur. Kinürenin yolağına giren triptofan, doku ve hücre lokalizasyonları, substrat spesifiteleri bakımından farklılık gösteren triptofan 2,3-dioksijenaz (EC.1.13.11.11) ve indolamin 2,3-dioksijenaz (EC.1.13.11.17) olarak adlandırılan enzimler tarafından N-formil kinürenine dönüştürülmektedir. Kinürenin yolağının bu basamağı, yolağın ilk ve hız sınırlayıcı basamağıdır.

Bu basamağı takiben, devam eden katabolik yolda yer alan farklı enzimler aracılığı ile biyolojik olarak aktif, hücresel fonksiyonlar üzerinde fizyolojik ve patofizyolojik etkileri olan 3-hidroksiantranilik asit, eksitotoksik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör agonisti kinolinik asit, NMDA ve $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin reseptör antagonisti kinürenik asit (KYNA) gibi çeşitli nöroaktif ara maddeler oluşmaktadır (Chen & Guillemin, 2009). Kinürenin yolağının NMDA reseptörüne bağlanan iki son ürün bu yolda sentezlenir (McNally, Bhagwagar, & Hannestad, 2008).

2.5.2.1. Triptofan Oksidasyon Yolağı (Kinürenin Yolağı) Enzimleri

2.5.2.1.1. İndolamin 2,3-dioksijenaz (IDO)

IDO enzimi, 8. Kromozomun kısa kolunda (8p12-p11) lokalize INDO geni tarafından kodlanmaktadır. Normal şartlarda hepatik kinürenin yolağı aktiftir ve sağlıklı dokularda IDO ekspresyonu oldukça düşüktür; ancak immün aktivasyon, enfeksiyon ve inflamasyona bağlı olarak IDO ekspresyonu up-regüle olur,

ekstrahepatik kinürenin yolağı baskın hale gelir ve triptofan yıkım ürünleri birikmeye başlar.

IDO immün cevabın regülasyonunda aktif rol oynarken, TDO'nun bu süreçteki rolü ile ilgili deliller sınırlıdır (Badawy & Dougherty, 2016). Her ne kadar TDO ve IDO, "hem" yapısı taşıyan protein olsalar ve aynı reaksiyonu kataliz etseler de bu enzimler bazı farklılıklar göstermektedir. TDO, memelilerin yanı sıra insektlerde, bakteri, maya ve deniztarağı gibi canlılarda bulunurken, IDO sadece memelilerde ve mayada bulunmaktadır (Yuasa et al., 2007).

IDO monomerik enzim olarak etki eder ve L- triptofana ilaveten serotonin, triptamin gibi diğer indol içeren bileşikler de bağlamaktadır (Capece et al., 2010; Efimov et al., 2011). IDO, intrasellüler olarak konstitütif indüklenabilir formda plasenta, akciğer, ince ve kalın barsak, dalak, mide ve beyin gibi pek çok dokuda eksprese edilmekte ve bu dokularda dentritik hücreler, monosit ve makrofajlar, eozinofiller, fibroblastlar, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler ve bazı tümör hücreleri gibi spesifik hücrelerden tip II interferonlar (IFN- γ) inflamatuvar sitokinler, lipopolisakkaritler ve tümör nekroz faktör tarafından stimülasyonuna bağlı olarak ve az substrat özgüllüğü ile aktivite göstermektedir (Johnson & Munn, 2012).

Günümüze kadar yapılan çalışmalar bütün memelilerdeki IDO genlerinin promotor bölgelerinde bir veya daha fazla IFN yanıt elemanı taşıdığını ve lokal bölgede üretilen IFN'lerin birçok hücre tipinde güçlü bir IDO indükleyicisi olduğunu göstermektedir (Ball et al., 2007; King & Thomas, 2007).

2.5.2.1.2. Triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO)

TDO homotetramer olarak aktiftir ve substrat spesifitesi L-Triptofan ile sınırlıdır. TDO öncelikli olarak karaciğerde yer alır, triptofan, tirozin, histidin, glukokortikoid ve kinürenin tarafından indüklenir. Uzun süredir IDO'nun farklı CNS hücrelerinde yer aldığı bilinmesine rağmen, TDO'nun yıllarca karaciğer dokusuyla sınırlı olduğu düşünülüyordu. Bununla birlikte, günümüzde TDO'nun muhtemelen astrositlerle sınırlı olan CNS hücrelerinde de eksprese edildiği bilinmektedir (Manfred Gerlach, Jürgen Deckert, Kay Double, 2007).

2.5.2.1.3. Kinürenin Aminotransferaz (KAT)

Astrositlerde eksprese edilirken, mikroglialarda bulunmamaktadır. Böylece KAT enziminin katalizlediği kinürenik asit SSS'de astrositlerde meydana gelmektedir. Astrositlerden kinürenik asit sentezi ve salıverilmesi potasyum, glutamat reseptör agonist düzeyleri ve glukoz gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir.

2.5.2.2. Kinürenin Yolağı ve Nöroaktif Kinürenin Metabolitleri

KYN yolağının tüm enzimleri hepatositlerde yer alırken, beyinde ise KYN yolağı enzimleri astrositler ve migroglialarda bulunmaktadır. Ancak periferik ve merkezi sinir sistemi Trp metabolitleri arasında etkileşim mevcuttur (van der Goot & Nollen, 2013).

KYN, KYN yolağında üç farklı enzim tarafından metabolize edilebilir. KYN kinürenin 3- monooksijenaz (KMO) enzimi ile 3-HK'ye, kinürenin aminotransferaz (KAT) I, II, III, IV ile KYNA'ya, kinüreninaz (KYNÜ) ile AA'ya metabolize olur (Lugo-Huitrón et al., 2013).

Periferde gerçekleşen kinürenin yolağı ile beyin kinürenin yolağı arasında etkileşimler mevcuttur. Triptofan ve kinüreninin yanısıra, kinürenin yolağında oluşan metabolitlerden 3-HK ve antranilik asit de kan beyin bariyerini iyi bir şekilde geçebilmektedir. (Diane E. Handy, Rita Castro, 2011) Kinürenik asit, kinolinik asit ve 3- hidroksiantranilik asit ise kan beyin bariyerini çok az geçmektedirler. Periferdeki pikolinik asidin ise fizyolojik şartlarda kan beyin bariyerini geçip geçmediği henüz netlik kazanmamıştır (Woalder, 2017).

Beyindeki kinürenin temel olarak astrositlerde ya da mikroglialarda farklı nöroaktif bileşiklere dönüşmektedir. 3-HK ve 3-HK'dan sonraki metabolitler olan 3-HAA ve kinolinik asit mikroglialarda oluşmaktadır. Kinürenik asit sentezi ise esas olarak astrositlerde olmaktadır.

2.5.2.2.1. Kinürenik Asit

Kinürenik asit (KYNA) kinüreninden kinürenin aminotransferaz (KAT) enzimleriyle oluşmaktadır. Merkezi sinir sisteminde özellikle astrositlerde sentezlenmesinin yanı sıra nöronlarda ve oligodendrositlerde de sentezlenmektedir. Beyinde nanomolar düzeylerde bulunan, endojen, nöroprotektif bir maddedir. Kinürenin yolağındaki metabolitlerden ilk keşfedileni olan kinürenik asit 1853 yılında (triptofanın keşfinden yaklaşık 50 yıl kadar önce) Liebig tarafından ilk kez köpeklerin idrarında belirlenmiştir.

Kinürenik asit NMDA, AMPA (alfa-amino-3- hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit) ve kainat reseptörleri gibi eksitatuvar özellikteki iyonotropik glutamat reseptörlerini ve alfa-7 nikotinik asetilkolin reseptörlerini ($\alpha 7nAChR$) inhibe etmektedir.

Öte yandan KYNA aril hidrokarbon reseptörleri (AhR) ve G-protein 45 ile birleşik reseptör 35 (GPR35) agonizması yapmaktadır. Kinürenik asidin GPR35'i aktive ederek beyindeki ekstraselüler glutamat düzeylerini ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azalttığı düşünülmektedir.

Kinürenik asit aynı zamanda bir antioksidandır ve serbest radikalleri ortadan kaldırmaktadır. Nöroprotektif ve antikonvülzan özelliktedir.

2.5.2.2.2. Kinolinik Asit (QUIN)

Kinüreninin mikrogliyalarda gerçekleşen degradasyonu sonucunda kinolinik asit oluşmaktadır. Oluşan kinolinik asit NMDA reseptör agonisti özelliğindedir. QUIN, beyin ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda normalde nanomolar konsantrasyonlarda bulunan nörotoksik bir metabolittir. Nöronal NMDA glutamat reseptörlerini aktive ederek agonist olarak davranmaktadır. QUIN nikotinamid ve NAD⁺ 'ın endojen kaynağıdır.

2.5.2.2.3. Pikolinik Asit (PIC)

Nöroprotektif özelliğe sahip pikolinik asit instabil bir metabolit olan α -Amino- β -karboksik asit- ϵ -semialdehit (ACMS)'nin α -Amino- β -karboksik asit- ϵ -semialdehit dekarboksilaz (ACMSD) enzimi ile reaksiyonu sonucunda oluşmaktadır. Pikolinik asidin oluşmasını sağlayan ACMSD enzimi karaciğer, böbrek ve beyinde ekspresyon olmaktadır. Bununla birlikte, beyindeki ACMSD ekspresyonu karaciğer ve böbrektekinden düşüktür. ACMSD enzimi kinürenin yolağında adeta bir bekçi görevi yapmakta ve nöropsikiyatrik hastalıklarda anahtar bir rolde olduğu düşünülmektedir. Kinürenin yolağının son ürünlerinden biri olan pikolinik asidi degrade eden herhangi bir enzim yoktur, idrar veya safraya ekspresyon ile atılır. Pikolinik asidin en bilinen fizyolojik özelliklerinden biri demir, bakır ve birtakım diğer metallerin şelatörü olmasıdır (Grant, Coggan, & Smythe, 2009). Ayrıca, hücre kültürü deneyleri ve hayvan modellerinde pikolinik asidin henüz bilinmeyen bir mekanizmayla QUIN nörotoksitesini antagonize ettiği gösterilmiştir, bu durumun endojen çinkonun şelasyonu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalarda krom pikolinatın atipik depresyonda antidepresan etkileri olduğuna dair ve distimik bozuklukta farmakoterapinin etkilerini artırdığına dair gözlemler mevcuttur. İntihar girişiminde bulunan hastalarda BOS ve plazma PIC düzeyleri ve PIC/QUIN oranları düşük olarak saptanmıştır. Son zamanlarda literatürde özellikle ACMSD enzimi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. ACMSD'nin aktivitesinin perifer PIC ve QUIN düzeylerinin oranlanmasıyla dolaylı yoldan hesaplanabileceği düşünülmektedir. Özellikle suicidal hastaların tespitinde PIC ve QUIN'in oranlanarak ACMSD aktivitesinin belirlenmesi ve antisuicidal tedavi olarak ACMSD enzimini modüle edici ajanların geliştirilmesinin kinürenin yolağı ile ilgili yeni yaklaşımlar olabileceği düşünülmektedir.

2.6. Kinürenin Yolağı ve İnflamasyon

İnflamasyon özellikle IDO enziminin aktivitesini artırarak kinürenin yolağının indüksiyonuna neden olmaktadır. Yolağın aktivasyonu triptofan düzeylerini azaltarak, kinürenin düzeylerinde dolayısıyla kinürenin/triptofan

oranında (KYN/TRP) artışa neden olacaktır. Bu durum da serotonin sentezinde prekürsör olan triptofanın erişilebilirliğinin azalması nedeniyle serotonin sentezinde azalma olabileceği hipotezini ortaya çıkarmıştır. İmmün aktivasyonun olmadığı ve makrofaj ile mikrogliaların devreye girmediği durumlarda, astrositler kinolinik asit antagonisti KYNA sentezleyerek nöron koruyucu özellik gösterirler. Kinolinik asit, beyin ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda normalde nanomolar konsantrasyonlarda bulunan nörotoksik bir metabolittir. Nöronal NMDA glutamat reseptörlerini aktive ederek agonist olarak davranmaktadır. Otoimmün hastalıklar, enfeksiyon, inflamatuvar, nörolojik hastalıklar, travma, omurilik ve iskemik hasar gibi immün sistemin aktivasyonu durumlarında interferon- γ ile İDO aktivitesi uyarılır ve bu da beyine infiltre olan makrofaj ve mikrogliyal hücrelerde kinolinik asit üretimi için bol miktarda L-KYN sağlar ve nöron hasarına dolaylı katkıda bulunur.(Guillemin, Kerr, Smythe, Armati, & Brew, 2011). KYNA'nın bu özellikleri, beyindeki KYNA ve QUIN arasında, insan nörodejeneratif bozuklukların anlaşılmasıyla ilgili olabilecek fonksiyonel bir bağlantı olasılığını artırır.

2.7. Şizofrenideki İmmün Cevabın Triptofan Metabolizmasına Etkisi

Sitokinler direkt etkilerinin yanı sıra santral triptofan metabolizmasına olan etkileri aracılığı ile de nörotransmitter sistemleri ile ilişkilidir. Santral triptofan metabolizmasında TNF- α , IL-12, IL-1 β gibi sitokinler IDO enziminin aktivitesini stimüle ederken TDO enzimini baskılar ve böylece QUIN ve 3-OH KY artış meydana gelir. QUIN ve 3-OH KY'nin nörotoksik özellikleri vardır. IL-6, TGF- β , IL-10 TDO enziminin aktivitesini stimüle ederken IDO enzimini baskılar ve triptofandan kinürenik asit (KYNA) yapımı artar. Böylelikle triptofanın serotonin sentezi için biyoyararlanımı azalmış olur.

Sitokinlerin pozitif semptomlarla ilişkisi açısından bakıldığında literatürde tutarlı bulgular yoktur. Sınırlı sayıda çalışma dışında çalışmaların büyük çoğunluğunda şizofreni hastalarında pozitif semptom şiddeti ile IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinler artmış serum düzeyleri arasında güçlü bir ilişki bulunamadığı bildirilmiştir (Meyer et al., 2011).

Negatif semptomlar açısından bakıldığında; yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında IL-6 ve IL-8 serum düzeylerinin negatif semptom şiddeti ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Na et al., 2014). 2012 yılında yayınlanmış bir çalışmada yeni tanı alan, ilaç kullanmayan psikoz hastaları “defisit” ve “non-defisit” grup olarak ayrı gruplara alınmış ve yapılan karşılaştırma çalışmasında, IL-6 düzeylerinin “defisit” grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Goldsmith et al., 2019).

Bilişsel işlevler açısından bakıldığında; şizofreni hastalığı olmayan orta yaş sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada IL-6 düzeyleri ile dikkat/çalışma belleği ve yürütücü işlevleri ölçen kognitif testlerdeki performans arasında ters bir ilişki bulunmuştur (Adam Moser and Darrin M. York, 2008).

2.8. Kinüreninlerin Şizofrenide Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Dopamin hipotezi, onlarca yıldır şizofreninin patofizyolojisi ile ilgili teorilere hâkim olmuştur. Hastalıkla ilişkili birçok semptoma mezolimbik ve mezokortikal dopamin sistemlerinin aracılık ettiği düşünülmektedir. Ancak son yıllarda, dopaminin hikayenin bir parçası olduğu ve ana anormalliklerin başka bir yerde olduğu fikri açıkça ortaya atılmıştır (Erhardt, Schwieler, Imbeault, & Engberg, 2017).

Bu bağlamda, glutamaterjik disfonksiyon modeli artan ilgi görmektedir. Bu teorinin kaynağını, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinin insanda bilişsel eksikliklerin yanı sıra hem pozitif hem de negatif semptomlarda iyileşme göstermesi oluşturmaktadır (Atkinson et al., 2011; Erhardt et al., 2017)

Bilişsel nörobilimde kinolinik asit ve kinürenik asitin NMDA reseptörleri (NMDAR) üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Stone & Darlington, 2013).

Şizofreninin kinürenik asit hipotezi, insan beyni NMDA ve alfa7 nikotinik (α7nACh) reseptörlerinde kinürenik asidin doğal yolla oluşan astrosit türevli bir antagonist olduğu gerçeği üzerine kuruludur (Erhardt et al., 2017). Kinürenik asit, glutamaterjik ve dopaminerjik nörotransmisyonu sıkı bir şekilde kontrol eder. Yüksek beyin seviyeleri, psikotik semptomlar ile ilişkili görülmektedir.

Kinürenik asit; beyinde nanomolar konsantrasyonda bulunan N-metil-D-aspartat (NMDA) ve alfa7 nikotinik reseptör antagonisti olarak bilinen tek endojen

nöroprotektif bileşiktir (Oxenkrug, 2010). Düşük konsantrasyonlarda N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptörünün glisin modülatör bölgesine, yüksek konsantrasyonlarda ise NMDA reseptörünün glutamat bölgesine bağlanır.

Kinürenik asitin alfa 7 nikotinik asetilkolin reseptörleri ($\alpha 7$ nAChR'ler) üzerinde antagonist etkisi şizofrenideki bilişsel disfonksiyonla ilişkili olabilir (Hilmas et al., 2018). Presinaptik nikotinik asetilkolin reseptörlerinin KYNA tarafından inhibe edilmesiyle, hipoglutamaterjik ve hipokolinerjik etki meydana gelir; şizofrenideki bilişsel işlev bozukluğunun buna bağlı olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (Hilmas et al., 2018). KYNA' nın Ach reseptörüne afinitesi, NMDA reseptörlerine kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksektir; bu bulgu, bilişsel işlevlerin bozulmasının daha düşük KYNA konsantrasyonları ile indüklendiğini gösterirken, psikotik belirtilerin sadece daha yüksek KYNA konsantrasyonlarında ortaya çıktığını göstermektedir (Allan Siegel, 2009).

Bu hipotez, $\alpha 7$ nAChR agonisti olan DMXB-A alan şizofreni hastalarında bilişsel işlevde bir miktar iyileşme bildiren iki küçük tedavi denemesi ile desteklenmiştir.

2.9. Şizofreni ve Anti-inflamatuar Tedavi

Şizofrenide inflamasyon hipotezlerine göre tedavide anti-inflamatuar tedavinin yeri olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır. Siklooksijenaz (COX) inhibisyonunun KYNA düzeylerine farklı etkileri vardır. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda COX-1 inhibisyonu ile KYNA düzeyi artarken, COX-2 inhibisyonu ile KYNA düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (Schwieler, Erhardt, Erhardt, & Engberg, 2005).

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçların prostoglandin E2 sentezi inhibisyonu ve anti-inflamatuar sitokinlerin yapımını düzenleyerek şizofrenide tanımlanan Th1/Th2 dengesini yeniden düzenleyebileceği iddia edilmektedir (Laan et al., 2010).

Şizofreni tanılı hastalar ile yapılan çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada amisülpiride ek olarak selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksib ve plasebo eklenen gruplar karşılaştırılmış, amisülpirid ve selekoksib alan grupta plaseboya göre Pozitif

ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) negatif belirtiler alt ölçeğinde (PANSS-N) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmiştir (Müller et al., 2010).

Aspirin ile yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, antipsikotik tedavisine ek olarak aspirin ile antipsikotik tedavisi ve plasebo alan grup 3 ay boyunca izlenmiş ve yapılan takiplerde PANSS ölçeğinde tüm alt grup skorlarındaki azalma plaseboya göre üstün bulunmuş, PANSS total skoru ve negatif alt skorlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Laan et al., 2010).

Çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada, erken dönem şizofreni hastalarında antipsikotik ilaç grubu tedavileri alan gruplara ekleme olarak anti-inflamatuar ve anti-mikrobiyal etkileri içeren tetrasiklin grubundan bir antibiyotik olan minosiklin ve plasebo verilmiştir (Levkovitz et al., 2010). Bu çalışmada erken dönem şizofreni hastalarında antipsikotik ve minosiklin alan grupta antipsikotik ve plasebo alan gruba göre negatif semptomlarda ve kognitif semptomlarda anlamlı bir gelişme olduğu bildirilmiştir.

Siklooksijenaz (COX) -1 inhibisyonu kinürenik asit seviyelerini yükseltirken, COX-2 inhibisyonu onları azaltır.(Zakrocka et al., 2018). Böylece, COX enzimlerinin manüplasyonu, psikoz rolünün aydınlatılması için beyindeki kinürenik asit düzeylerini değiştirmek için bir araç olarak kullanılabilir. Celecoxib'in (seçici bir COX-2 inhibitörü) şizofrenide erken evrelerde bilişsel işlevi arttırdığı bildirilmiştir (Akhondzadeh et al., 2007); buna rağmen şizofrenide antipsikotik tedaviye ek olarak genel etkinliği son zamanlarda yapılan bir meta-analizde sorgulanmıştır.(Sommer et al., 2014)

3. DEĞERLENDİRME ARAÇLARI

3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmada hasta grubu olarak, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Psikiyatri Kliniğine Eylül 2019 - Ocak 2020 tarihleri arasında ayaktan başvuran DSM-5'e göre Şizofreni tanısı almış ve en az altı ay aktif hastalık döneminde olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan hastalar alınmıştır.

Çalışmaya KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniğine Eylül 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında ayaktan başvuran ve şizofreni tanısı ile takip edilen ve remisyon döneminde olan 46 hasta dahil edilmiştir. 46 hastadan ikisi hs-CRP değeri yüksek olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.

Kontrol grubuna; hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi olarak eşleştirilmiş, tanı konan herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler dahil edilmiştir.

3.1.1. Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- DSM-5'e göre Şizofreni tanısı almış olması ve hastalığının klinik olarak stabil olması
- Klinik olarak stabil olma kriterleri;
 - akut psikotik bir alevlenmenin olmaması
 - son 6 ayda psikiyatrik açıdan hastane yatışının olmaması
 - son 6 ayda kullanılan antipsikotik grubu ilaçlarda değişiklik olmaması olarak belirlenmiştir
- 18-65 yaş arasında olması
- Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olması ve gönüllü onam formunu imzalaması
- Uygulanan bilişsel testler ve ölçeklerde sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olmak

3.1.2. Hasta Grubu İçin Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

- Ek psikiyatrik Eksen I tanısının varlığı
- Madde kullanımı olması
- Bilinen epilepsi, parkinson hastalığı gibi majör nörolojik bir hastalığı bulunması,
- Bilinen kronik inflamatuvar hastalık, kanser veya otoimmün hastalığın bulunması (ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus gibi)
- Bilinen allerjik hastalık varlığı
- Aktif bir enfeksiyon hastalığı varlığı, çalışmaya dahil edilmeden önce aktif bir enfeksiyon durumunu dışlamak için kanda hsCRP bakıldı. Normal değerler (0-0,5 mg/L) dışında kalanlar çalışmaya alınmadı.
- Aktif olarak antiinflamatuvar grubu ve immun supresan grubu ilaç kullanımı (Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) ve steroid kullanımı gibi)
- Ağır kafa travması öyküsü olması

3.1.3. Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Bedensel ve ruhsal kronik hastalığı olmamak
- 18-65 yaş aralığında olmak
- Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olması
- Uygulanan bilişsel testler ve ölçeklerde sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olmak

3.1.4. Kontrol Grubu İçin Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

- Psikiyatrik Eksen I tanısının varlığı
- Madde kullanımı olması
- Bilinen epilepsi, Parkinson hastalığı gibi majör nörolojik bir hastalığı bulunması

- Bilinen kronik inflamatuvar hastalık, kanser veya otoimmün hastalığın bulunması (ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus gibi)
- Bilinen allerjik hastalık varlığı
- Aktif bir enfeksiyon hastalığı varlığı, çalışmaya dahil edilmeden önce aktif bir enfeksiyon durumunu dışlamak için kanda hsCRP bakıldı. Normal değerler (0-0,5 mg/L) dışında kalanlar çalışmaya alınmadı.
- Aktif olarak antiinflamatuvar grubu ve immun supresan grubu ilaç kullanımı (Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) ve steroid kullanımı gibi)
- Ağır kafa travması öyküsü olması
- Birinci derece yakınlarında şizofreni tanısı olan birey ya da bireylerin bulunması

3.2. Araştırmanın Aşamaları

Araştırmanın etik kurul onayı 2018-197 numarası ile KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Destek ve finansman KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP), tarafından sağlanmıştır. Çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildikten sonra sözel ve yazılı onamları alınmıştır.

3.3. Klinik Değerlendirme ve Ölçek Uygulanması

3.3.1. Yarı Yapılandırılmış Veri Formu

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri (örneğin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hal, meslek vb), boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), alkol ve sigara kullanımı bilgileri araştırmacı tarafından hazırlanan yarı yapılandırılmış veri formuna kaydedilmiştir.

Bu form ile hasta grubunun hastalıkla ilişkili bilgileri de (ilk tanı yaşı, tedavi başlangıcına kadar geçen süre vb.) kaydedilmiştir.

3.3.2. Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Positive Symptoms - SAPS)

Hastada şizofreninin pozitif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılmaktadır. Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Toplam 4 alt ölçek ve 34 madde içermektedir. Bu alt ölçekler varsanılar, sanrılar, garip davranış ve yapısal düşünce bozukluğudur. Ayrıca 35. madde olarak uygunsuz duygulanım da değerlendirilmektedir (AYDEMİR, Prof.Dr.Ömer, 2014). Her madde klinisyen tarafından “0 = Belirti yok” ile “5 = Şiddetli” arasında derecelendirilerek puanlanır. Alt ölçekler için ayrı toplam puanlar ve tüm ölçek için toplam puan hesaplanır. Ölçeğin toplam puanı 0-170 arasında değişmektedir (AYDEMİR, Prof.Dr.Ömer, 2014). Andreasen tarafından geliştirilmiş olan ölçeğin Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (AYDEMİR, Prof.Dr.Ömer, 2014)(Ek 6).

3.3.3. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms - SANS)

Hastada şizofreninin negatif belirtilerinin düzeyini, dağılımını ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılmaktadır. Görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Toplam 5 alt ölçek ve 25 madde içermektedir. Bu alt ölçekler duygulanımda küntleşme, aloji, enerji ve isteğin azalması, zevk alamama ve toplumsal çekilme, dikkati değerlendirmektedir (AYDEMİR, Prof.Dr.Ömer, 2014). Her madde klinisyen tarafından “0 = Belirti yok” ile “5 = Şiddetli” arasında derecelendirilerek puanlanır. Alt ölçekler için ayrı toplam puanlar ve tüm ölçek için toplam puan hesaplanır. Ölçeğin toplam puanı 0-125 arasında değişmektedir (AYDEMİR, Prof.Dr.Ömer, 2014). Andreasen tarafından geliştirilmiş olan ölçeğin Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Erkoç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Gerek SAPS, gerek SANS Türkçe formları için yapılan geçerlik ve güvenilirlik çalışmalarında kesme puanı hesaplanmamıştır (AYDEMİR, Prof. Dr. Ömer, 2014). (Ek 7)

3.3.4. Nöropsikolojik Testler

Şizofreni ile ilgili bilişsel bozuklukları standart bir şekilde taramak ve bilişsel bozuklukları hedef alan yeni tedavi araştırmalarında kullanılmak üzere nöropsikolojik batarya geliştirmek için Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü MATRICS (Şizofrenide Kognisyonu İyileştirmek için Ölçme ve Tedavi Araştırması) projesini başlatmış ve bu bataryada şizofrenide en çok bozulan yedi bilişsel alanın yer almasına karar verilmiştir; çalışma belleği, dikkat/vijilans, sözel öğrenme ve bellek, görsel öğrenme ve bellek, muhakeme ve problem çözme, işlem hızı ve sosyal kognisyon (Green et al., 2004).

3.3.4.1. Wisconsin Kart Eşleme Testi

Wisconsin Kart Eşleme Testi ile başta yürütücü işlevler olmak üzere dikkat, özellik belirleme, çalışma belleği gibi frontal bölge ile ilgili işlevler değerlendirilir. Perseveratif eğilimi ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirmek için uygun bir testtir. Bu çalışmada testin bilgisayar formu kullanılmıştır. Ekranda dört adet anahtar kart bulunur. Yanıt kartlarında anahtar kartlara benzeyen ama renk, geometrik form ve sayı olarak farklı şekiller bulunur. Katılan kişiden yanıt kartlarını birer birer anahtar kartlardan biriyle eşleştirmesi istenir. Katılımcıya eşleştirmeyi neye göre yapacağı hakkında bilgilendirme verilmeyeceği, sadece “doğru” ya da “yanlış” geribildirimi verileceği söylenir. Kişiden önce renge göre eşleştirme yapması beklenir. Arka arkaya 10 doğru yanıt sonrasında uyarı olmadan istenen eşleştirme ilkesi renkten geometrik şekile daha sonra da sayıya değiştirilir. Ardından tekrar renk, geometrik şekil ve sayıya göre eşleme yapılması beklenir. Testte zaman sınırlaması yoktur. Heaton tarafından geliştirilen testin ülkemizdeki standardizasyon çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Eşsizoglu, Köşger, Akarsu, Özaydin, & Güleç, 2017).

3.3.4.2. Stroop Testi

Stroop testi 1935’de Stroop tarafından geliştirilmiştir. Testin başlıca bozucu etki altında algısal kurulum ve tepki inhibisyonu ve tepkiyi değiştirebilme becerisini bunun yanında bilgi işleme hızı ve dikkati ölçtüğü bildirilmiştir (Karaka, n.d.). Test bir dizi şeklin renklerinin okunması, renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunması ve renklere ait sözcüklerin hangi renkle basıldıklarının okunması aşamalarını içerir. Karıştırıcı uyaranları ihmal edebilme yetisini (enterferans) değerlendirebilmek için sözcük okumaya karşı renk adlandırmayı kullanır. Test uygulanan kişiden görsel uyaranlardan sadece birini seçebilmesi ve diğerini engelleyebilmesi beklenir. Kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin anlamsal olarak ifade ettiği renk farklıdır. Bu durum, “Stroop’un bozucu etkisi” olarak adlandırılır. Enterferans ve bozucu etki, renk isimlerini söylemenin renkleri ifade eden kelimeleri okumaktan daha uzun zaman almasından kaynaklanır. Bu nedenle, alışılmış bir davranışı bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini, odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını ölçer. Süre, hata ve hatayı spontan düzeltme puanları değerlendirilir. Stroop Testinin Türkiye’de standardizasyon, geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır (Karakaş et al., 1999).

3.3.4.3. İz Sürme Testi

İz Sürme testi dikkat hızını, mental esnekliği, yanıt inhibisyonunu, görsel tarama ve motor hızı değerlendirir (Otfried Spreen & Esther Strauss, 1998). Test A ve B bölümlerini içerir. A bölümünde katılımcıdan 1-25 arası numaralandırılmış daireleri sırası ile kalem kaldırılmadan birleştirmesi istenir. B bölümünde ise daireler içinde olan sayılar gibi ayrı daireler içinde harfler de yer almaktadır. Katılımcıdan B bölümünde sayılar ile harfleri sırası ile (1-A, 2-B gibi) birleştirmesi istenir. B bölümü yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde de kullanılır. Süreler, süre farkı ve hata puanları değerlendirilmeye alınır. Türkiye’de yetişkin ve yaşlı örneklemeleri üzerine standardizasyon çalışmaları yapılmıştır (Türkeş, Can, Kurt, & Elmastaş Dikeç, 2015).

3.3.4.4. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT)

Araştırma-geliştirme (AR-GE çalışmaları yapılmakta olan AVLT'nin içerdği 20 temel puan bulunmaktadır. AVLT Türk formunun öğrenme ve serbest hatırlama formunda tekrarlanan kelimeler, tekrarlanan düzeltilen kelimeler; tanıyarak hatırlama formunda ise doğru ve hata puanlarının türlerine ilişkin puanlar bulunmaktadır. Sözel öğrenme ve serbest hatırlama türü belleği, geriye ve ileriye doğru bozucu etkiyi, anlık ve gecikmeli serbest hatırlamayı ve ayrıca tanıma belleğini ölçmektedir. Hipokampus ve temporal lobdaki hasarlara duyarlı olup bozuk performans özellikle sol hemisfer lezyonlarında ortaya çıkmaktadır.

3.3.5. Biyokimyasal Analizler

3.3.5.1. Kan Örneklerinin Elde Edilmesi

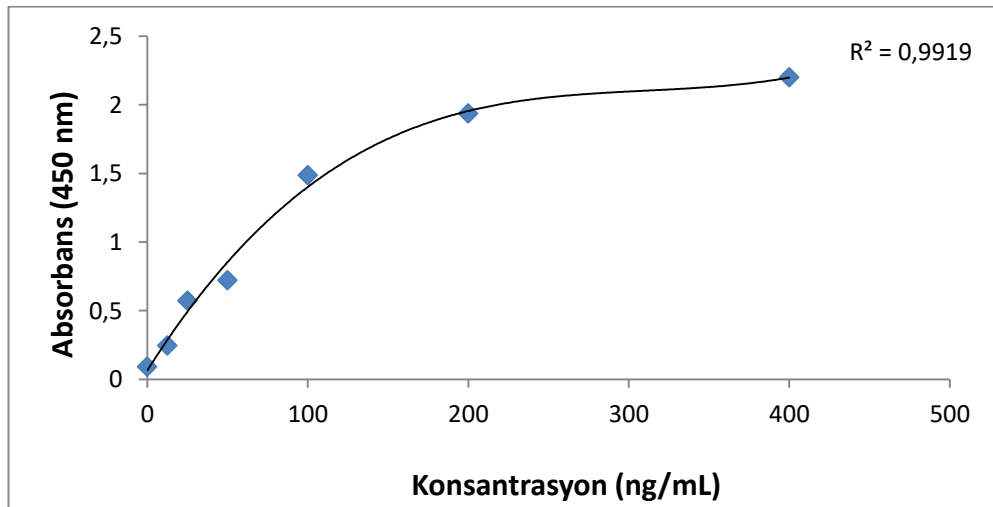
Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden onam formu eşliğinde seperatör jelli biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri, oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. Sonrasında tüpler 1800×g'de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrası serum kısımları dikkatlice kapaklı mikro hacimli tüplere aktarıldı ve çalışılincaya kadar -80°C'de saklandı. Çalışma günü -80°C'de muhafaza edilen serumlar oda sıcaklığına getirilerek erimeleri sağlandı. Çözülen örnekler vortekslenerek homojen hale getirildi ve biyokimyasal parametrelerin ölçümü başlatıldı.

3.3.5.2. Serum Serotonin Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki serotonin seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (YL Biont, Cat No: YLA0836HU, Shangai, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- Serotonin standartları kit prosedürüne uygun olarak seri dilüsyon ile hazırlandı ve ilgili kuyucuklara 50'şer µL olacak şekilde ilave edildi.

- Örnekler için ayrılan kuyucuklara ise 40'ar μL örnek ve 10'ar μL biyotinlenmiş antikor çözeltisi ilave edildi.
- Standart ve örnek kuyucuklarının hepsine 50'şer μL streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) konjugat çözeltisinden ilave edildi, pleyt folyo ile kapatıldı ve 37°C 'de çalkalayıcıda (ShelLab/Sheldon S14-2, Cornelius, USA) 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile mikropleyt yıkayıcısı (BioTek, Winooski, USA) kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için substrat çözeltisinden 100'er μL eklendi ve 37°C 'de çalkalayıcıda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi.
- Örnek ve standart absorpsansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorpsans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (**Şekil 1**). Örneklerdeki serotonin seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL birimi ile verildi.

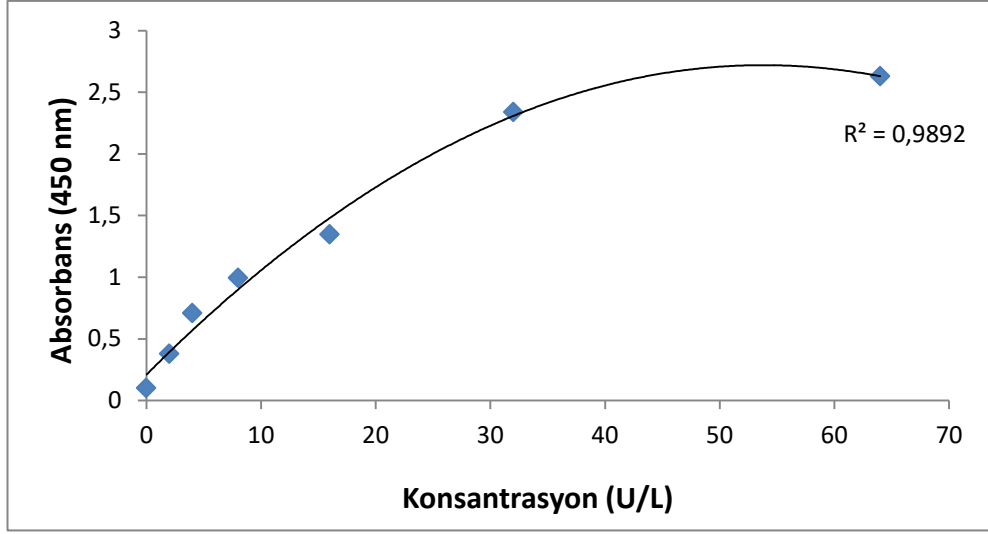


Şekil 1. Serotonin Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği

3.3.5.3. Serum İndolamin 2,3-Dioksijenaz (IDO) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki IDO seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ELISA kit (YL Biont, Cat No: YLA1644HU, Shangai, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- IDO standartları kit prosedürüne uygun olarak seri dilüsyon ile hazırlandı ve ilgili kuyucuklara 50'şer μL olacak şekilde ilave edildi.
- Örnekler için ayrılan kuyucuklara ise 40'ar μL örnek ve 10'ar μL biyotinlenmiş antikor çözeltisi ilave edildi.
- Standart ve örnek kuyucuklarının hepsine 50'şer μL streptavidin-HRP konjugat çözeltisinden ilave edildi, pleyt folyo ile kapatıldı ve 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile mikropleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için substrat çözeltisinden 100'er μL eklendi ve 37°C'de çalkalayıcıda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi.
- Örnek ve standart absorbanları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorban değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (**Şekil 2**). Örneklerdeki IDO seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar U/L birimi ile verildi.



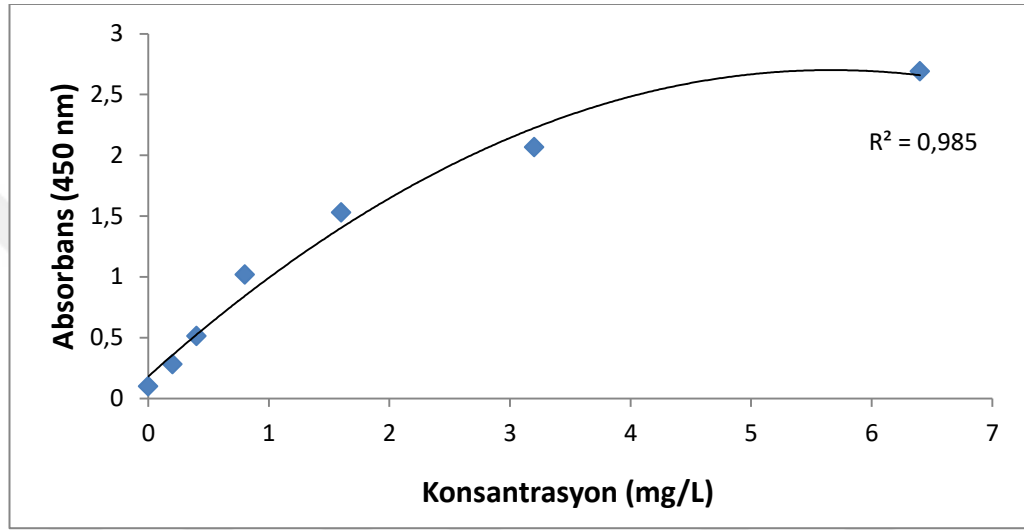
Şekil 2. IDO Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği

3.3.5.4. Serum Yüksek Hassasiyetli C-Reaktif Protein (hs-CRP) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki hs-CRP seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ELISA kit (YL Biont, Cat No: YLA1856HU, Shanghai, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- hs-CRP standartları kit prosedürüne uygun olarak seri dilüsyon ile hazırlandı ve ilgili kuyucuklara 50'şer μ L olacak şekilde ilave edildi.
- Örnekler için ayrılan kuyucuklara ise 40'ar μ L örnek ve 10'ar μ L biyotinlenmiş antikor çözeltisi ilave edildi.
- Standart ve örnek kuyucuklarının hepsine 50'şer μ L streptavidin-HRP konjugat çözeltisinden ilave edildi, pleyt folyo ile kapatıldı ve 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile mikroplyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için substrat çözeltisinden 100'er μ L eklendi ve 37°C'de çalkalayıcıda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda her bir kuyucuğa 50'şer μ L renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi.

- Örnek ve standart absorbansları mikroyet okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değeri kullanarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 3). Örneklerdeki hs-CRP seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar mg/L birimi ile verildi.



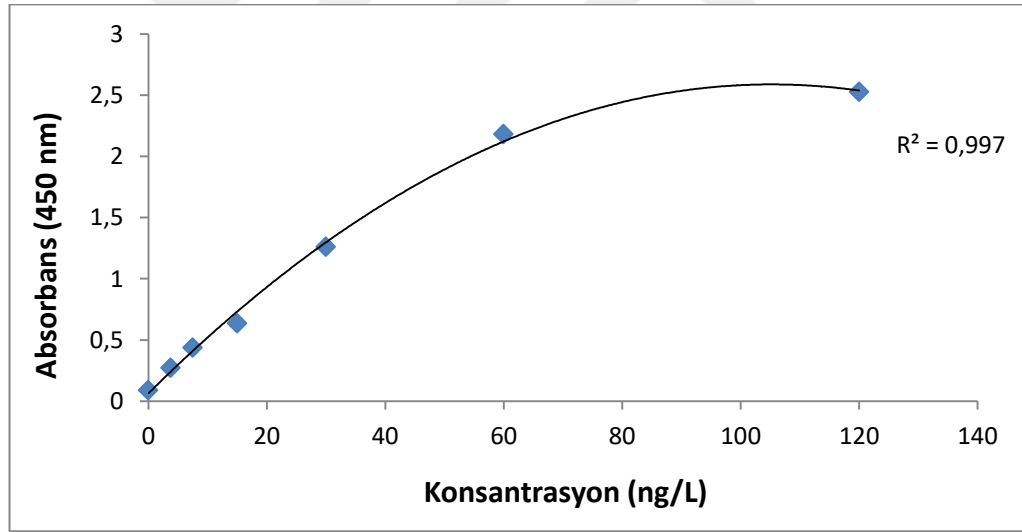
Şekil 3. Hs-CRP Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği

3.3.5.5. Serum Kinürenik Asit Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki kinürenik asit seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ELISA kit (YL Biont, Cat No: YLA4166HU, Shanghai, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- Kinürenik asit standartları kit prosedürüne uygun olarak seri dilüsyon ile hazırlandı ve ilgili kuyucuklara 50'şer μ L olacak şekilde ilave edildi.
- Örnekler için ayrılan kuyucuklara ise 40'ar μ L örnek ve 10'ar μ L biyotinlenmiş antikor çözeltisi ilave edildi.
- Standart ve örnek kuyucuklarının hepsine 50'şer μ L streptavidin-HRP konjugat çözeltisinden ilave edildi, pleyt folyo ile kapatıldı ve 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.

- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile mikropleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için substrat çözeltisinden 100'er µL eklendi ve 37°C'de çalkalayıcıda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda her bir kuyucuğa 50'şer µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi.
- Örnek ve standart absorbanları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorban değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 4). Örneklerdeki kinürenik asit seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/L birimi ile verildi.

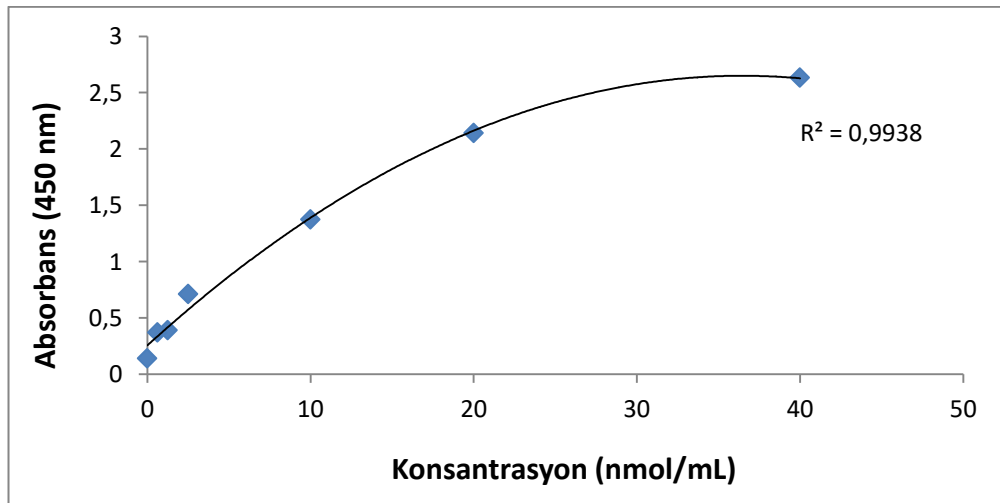


Şekil 4. Kinürenik Asit Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği

3.3.5.6. Serum Neopterin Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki neopterin seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ELISA kit (YL Biont, Cat No: YLA0711HU, Shanghai, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi:

- Neopterin standartları kit prosedürüne uygun olarak seri dilüsyon ile hazırlandı ve ilgili kuyucuklara 50'şer μL olacak şekilde ilave edildi.
- Örnekler için ayrılan kuyucuklara ise 40'ar μL örnek ve 10'ar μL biyotinlenmiş antikor çözeltisi ilave edildi.
- Standart ve örnek kuyucuklarının hepsine 50'şer μL streptavidin-HRP konjugat çözeltisinden ilave edildi, pleyt folyo ile kapatıldı ve 37°C 'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile mikroplyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırıldı.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için substrat çözeltisinden 100'er μL eklendi ve 37°C 'de çalkalayıcıda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Süre sonunda her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklendi.
- Örnek ve standart absorbansları mikroplyt okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okundu.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (**Şekil 5**). Örneklerdeki neopterin seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar nmol/L birimi ile verildi.



Şekil 5. Neopterin Ölçümünde Kullanılan Standart Grafiği

3.3.6. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; niteliksel değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), ölçümsel değişkenler için ortalama, ortanca, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup arasında ölçümsel değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlanan verilerde Student t-testi, sağlanmayan verilerde Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Ölçümsel değişkenlerin korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda niteliksel değişkenlerin karşılaştırılması için ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Örneklem büyüklüğünün hesaplanması için ilgili parametrelerin ayrı ayrı çalışıldığı çalışmalar referans alınmıştır. Standart sapma bu değerin **%20'si**, ortalama düzeyin yaklaşık **%10 fazlası** olma olasılığı üzerinden hesaplanarak **%80 güç** ile her bir gruptan en az 40 hasta alınması önerilmiştir.

4.1. Sosyodemografik Veriler

Hastaların yaş ortalaması $41,66 \pm 11,23$ olup yaş aralığı 19 ile 64'dir. Sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması $43,31 \pm 11,47$ olup yaş aralığı 19 ile 63'tür. Gruplar arasında olguların yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Hastaların eğitim durumu (yıl) ortalaması $11,23 \pm 3,56$ olup eğitim yılı aralığı 5 ile 16'dir. Sağlıklı kontrollerin eğitim durumu (yıl) ortalaması $12,12 \pm 4,38$ olup eğitim yılı aralığı 5 ile 20'dir. Gruplar arasında olguların eğitim durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Hastaların 14'ü (%31,8) kadın, 30'u (%68,2) erkektir. Sağlıklı kontrollerin 14'ü (%33,3) kadın, 28'i (%66,7) erkektir. Gruplar arasında olguların cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Olguların medeni durum dağılımları incelendiğinde; hasta grubunda bekar olgu oranı (%34,1) kontrol grubundaki olgu oranından (%26,2), kontrol grubunda evli olgu oranı (%73,8) hasta grubundaki olgu oranından (%65,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Gruplar arasında boşanmış olgu hasta grubunda olup; kontrol grubunda yoktu. Olguların kiminle yaşadığına ilişkin dağılımlar incelendiğinde; hasta grubu olgularda anne babasıyla birlikte yaşama oranının (%54,5) kontrol grubu olgulardaki orandan (%11,9), kontrol grubu olgularda eş ve çocuklarla birlikte yaşama oranının (%73,8) hasta grubu olgulardaki orandan (34,1) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Gruplar arasında yalnız yaşama ve diğer yakın veya başkaları ile yaşama oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0,001$).

Olguların çalışma durumu dağılımları incelendiğinde; hasta grubu olgularda işsiz ve malulen emekli olma oranının (%75) kontrol grubu olgulardaki orandan

(%19), kontrol grubu olgularda çalışıyor olma oranının (78,6) hasta grubu olgulardaki orandan (%18,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Gruplar arasında kontrol grubunda bir öğrenci, üç emekli varken; bu sayı hasta grubunda üç öğrenci ve on iki malulen emekli şeklindeydi. Öğrenci ve emekli olma oranları bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Olguların askerliğe ilişkin dağılımları incelendiğinde; hasta grubu olgularda askerlikten muaf olma oranının kontrol grubu olgulardaki orandan, kontrol grubu olgularda askerliği yapmış olma oranının hasta grubu olgulardaki orandan yüksek olduğu saptanmıştır. Grupların sosyodemografik verilere ilişkin değerlendirmeler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gruplar Arasında Sosyodemografik Verilere İlişkin Değerlendirmeler

		HASTA (44)	KONTROL (n=42)	p
YAŞ (YIL)	ORT±SS (min-max)	41,66±11,43 (19-64)	43,31±11,47 (19-63)	0,502*
CİNSİYET (n (%))	Erkek	30 (%68,2)	39 (%52,7)	1,000**
	Kadın	14 (%31,8)	35 (%47,3)	
MEDENİ HAL (n (%))	Evli	15 (%34,1)	55 (%74,3)	<0,001**
	Evli olmayan	29 (%65,9)	19 (%25,7)	
KİMİNLE YAŞIYOR	Yalnız	5 (11,4)	6 (14,3)	<0,001**
	Ebeveyn	24 (54,5)	5 (11,9)	
	Eş&Çocuklar	15 (34,1)	31 (73,8)	
EGİTİM DURUMU (YIL)	ORT±SS (min-max)	11,23 ± 3,56 (5-16)	12,12 ± 4,38 (5-20)	1,000**
ÇALIŞMA DURUMU (n (%))	Çalışıyor	8 (%18,18)	33 (%78,57)	<0,001**
	İşsiz	10 (%22,72)	0 (%0)	
	Ev kadını	11 (%25)	5 (%11,9)	
	Emekli	12 (%27,3)	3 (%7,1)	
	Öğrenci	3 (%6,8)	1 (2,4)	

* Student’s t test

** Mann-Whitney U testi

4.2. Klinik Veriler

Hasta grubu VKİ değerleri, sigara kullanımı oranları (pkt/yıl), intihar girişimi oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 2. Gruplar Arasında Klinik Verilere İlişkin Değerlendirmeler

		HASTA (44)	KONTROL (n=42)	p
VKI (kg/m ²)	ORT±SS	31,50±3,56	27,16±4,82	<0,001*
	Min-max	(22,15-44,88)	(20,31-39,15)	
Mevcut Alışkanlıklar	Sigara (pkt/yıl)	22 (%50)	11 (%26,2)	0,041**

VKI: vücut kitle indeksi

* Student's t test

**Pearson ki-kare testi

4.3. Hastalıkla İlişkili Veriler

Hasta grubu olgularda hastalıkla ilişki veriler incelenmiştir. Olguların ilk tanı yaşlarının 10 ile 52 yıl arasında değişmekte olup ortalama 31,50±5,20 yıl olduğu saptanmıştır. Olguların hastalık sürelerinin 2 ile 43 yıl arasında değişmekte olup ortalama 15,89±9,42 yıl olduğu saptanmıştır.

Olguların yatış sayılarının 0 ile 20 arasında değişmekte olup ortalama 2,57±3,20 olduğu saptanmıştır. Olguların son yatıştan sonra geçen sürelerinin 0 ile 312 ay arasında değişmekte olup ortalama 48,84±68,08 ay olduğu saptanmıştır. Hasta ve kontrol olguların geçmiş dönemlerde Elektrokonvülsif Terapi (EKT) hikayesi olmadığı saptanmıştır.

Olguların %34,9'unun (n=30) oral antipsikotik ilaç kullandığı, %6,8'inin (n=3) depo antipsikotik ilaç kullandığı, %25'inin (n=11) depo ve oral antipsikotik ilaç kullanımı olduğu saptanmıştır. Olguların %25'inde (n=11) antidepresan ilaç kullanımı, %6,7'sinde (n=2), 11,4'ünde (n=5) duygu durum dengeleyici (DDD) ilaç kullanımı, %6,8'sinde (n=2) antikolinerjik etkili ilaç kullanımı gözlenirken, hiçbir olguda anksiyolitik etkili ilaç kullanımı saptanmamıştır. Olguların %90,9'unun (n=40) son tedavi şemasını 12 aydır kullanmakta olduğu saptanmıştır.

Olguların SAPS skorları 0 ile 34 arasında değişmekte olup ortalama 1,77±6,29 iken, SANS skorları 0 ile 60 arasında değişmekte olup ortalama 13,91±14,45'tir. Hasta grubu olgularda hastalığa ilişkin verilerin dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hasta Grubu Olgularda Hastalığa İlişkin Verilerin Dağılımı

	Min- Max	Ort±SS
İlk tanı yaşı (yıl)	10-52	31,50±5,20
Hastalık süresi	2-43	15,89±9,42
Yatış sayısı	0-20	2,57±3,20
Son yatıştan sonra geçen süre (ay)	0-312	48,84±68,08
SAPS	0-34	1,77±6,29
SANS	0-60	13,91±14,45
	N	%
EKT hikayesi	0	0
Oral AP	30	68,2
Depo AP	3	6,8
Oral+Depo AP	11	25
Antidepresan	11	25
DDD	5	11,4
Anksiyolitik	0	0
Antikolinerjik	2	4,5

SAPS: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği; SANS: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği; EKT: Elektrokonvülfiz Terapi; AP: Antipsikotik; DDD: Duygudurum Düzenleyici

4.4. İnflamasyon Parametrelerine İlişkin Veriler

Hasta grubu olguların inflamasyon parametre değerlerinin kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında inflamasyon parametre değerlerine ilişkin veriler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Gruplar Arasında İnflamasyon Parametrelerin Değerlendirmesi

		HASTA (44)	KONTROL (n=42)	p
Neopterin	ORT±SS	1,24±0,89	2,57±4,49	0,073
	Min-max	0,64-4,23	0,12-24,09	

*Mann-Whitney U testi

4.5. KYNA - Serotonin ve IDO İlişkili Veriler

Hasta grubu olguların KYNA, serotonin ve IDO değerlerinin kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu

saptanmıştır (p=0,048). Gruplar arasındaki parametrelere ilişkin veriler Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Gruplar Arasında KYNA ve Serotonin Parametrelerin Değerlendirmesi

KAN SONUÇLARI		HASTA (44)	KONTROL (n=42)	p
KYNA	ORT±SS	16,25±8,79	24,40±12,22	0,001*
	Min-max	3,15-32,12	4,79-65,99	
Serotonin	ORT±SS	39,46±9,15	90,53±104,38	0,012*
	Min-max	23,8-73,2	18,1-469,1	
IDO	ORT±SS	7,89±1,69	8,16±4,43	0,893*
	Min-max	1,24-9,46	0,34-28,00	

KYNA: Kinürenik asit; IDO: indolamin 2,3 dioksijenaz

*Mann-Whitney-U testi

4.6. Bilişsel Testlere İlişkin Veriler

Hasta grubu olguların İz Sürme Testi A formu, B formu ve B formu – A formu sürelerinin kontrol grubu olguların sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p<**0,001**). Hasta grubu olguların İz Sürme Testi hata sayılarının kontrol grubu olguların hata sayılarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu saptanmıştır (p<**0,001**). Gruplar arasında İz Sürme Testi sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gruplar Arasında İz Sürme Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İz sürme testi		Hasta	Kontrol	p
Süre (A formu)	Min-max	20-263	17-88	< 0,001
	Ort±SS	78,07±58,16	35,81±15,67	
	Medyan	61,00	35,81	
Süre (B formu)	Min-max	13-467	30-240	< 0,001
	Ort±SS	198,95±106,87	87,69	
	Medyan (Ç1-Ç3)	194,5	81	
Süre (B-A formu)	Min-max	-39-386	5-190	< 0,001
	Ort±SS	134,25±94,34	50,45±40,41	
	Medyan (Ç1-Ç3)	109,5	40,5	
Hata sayısı	Min-max	0-26	0-5	< 0,001
	Ort±SS	5,16±5,50	0,31±0,97	
	Medyan (Ç1-Ç3)	4	0,00	

Mann-Whitney U testi

Hasta grubu olguların Wisconsin Kart Eşleme Testi toplam doğru, toplam yanlış cevap, tamamlanmış kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hata sayısı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi, kurulumu sürdürmede başarısızlık puanları; kontrol grubu olguların sayılarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (<0,001). Gruplar arasında Wisconsin Kart Eşleme Testi sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gruplar Arasında Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)		Hasta	Kontrol	P
Toplam cevap	Min-max	128-128	128-128	0,999
	Ort±SS	128±0	128±0	
	Medyan	128 (128-128)	128 (128-128)	
Toplam doğru	Min-max	7-51	19-57	<0,001
	Ort±SS	27,56±11,92	46,41±10,73	
	Medyan (Ç1-Ç3)	26	51	
Toplam yanlış	Min-max	13-57	7-45	<0,001
	Ort±SS	36,44±11,92	17,59±10,73	
	Medyan (Ç1-Ç3)	38	13	
Tamamlanmış kategori sayısı	Min-max	0-26	0-5	<0,001
	Ort±SS	5,16±5,50	0,31±0,97	
	Medyan (Ç1-Ç3)	4	0,00	
Perseveratif tepki sayısı	Min-max	5-30	3-51	<0,001
	Ort±SS	14,76±7,03	11,62±11,59	
	Medyan (Ç1-Ç3)	13,0	8,0	
Perseveratif hata sayısı	Min-max	5-26	3-39	<0,001
	Ort±SS	13,37±5,7	10,05±8,72	
	Medyan (Ç1-Ç3)	12,0	7,0	
Perseveratif olmayan hata sayısı	Min-max	5-49	2-21	<0,001
	Ort±SS	23,07±13,47	7,54±3,76	
	Medyan (Ç1-Ç3)	18,0	7,0	
İlk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı	Min-max	11-65	10-65	<0,001
	Ort±SS	42,39±23,18	22,51±18,822	
	Medyan (Ç1-Ç3)	39,0	14,0	
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	Min-max	0-48	0-57	<0,001
	Ort±SS	18,15±14,44	41,28±15,09	
	Medyan (Ç1-Ç3)	12,0	48,0	
Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı	Min-max	0-4	0-2	0,335
	Ort±SS	0,51±0,87	0,51±0,64	
	Medyan (Ç1-Ç3)	0,00	0,00	

Mann-Whitney U testi

Hasta grubu olguların Stroop Testi süre farkının kontrol grubu olguların süre farkından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek/fazla olduğu saptanmıştır (p=0,050). Gruplar arasında Stroop Testi yanlış sayıları ve spontan düzeltme sayıları

bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında Stroop Testi sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Gruplar Arasında Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

Stroop Testi		Hasta (n=44)	Kontrol (n=42)	*p
1.bölüm: Okuma	Süre (sn)	8-28	6-15	<0,001
	Min-max	13,52±4,24	9,40±2,13	
	Ort±SS			
	Hata sayısı			0,16
	Min-max	0-2	0	
	Ort±SS	0,07±0,33	0	
	Düzeltilme sayısı			0,329
	Min-max	0-1	0	
	Ort±SS	0,02±0,15	0	
2. bölüm: Okuma	Süre (sn)	8-24	7-16	0,01
	Min-max	12,61±4,0	10,05±2,40	
	Ort±SS			
	Hata sayısı			1
	Min-max	0	0	
	Ort±SS	0	0	
	Düzeltilme sayısı			0,332
	Min-max	0-1	0-1	
	Ort±SS	0,07±0,25	0,02±0,15	
3. bölüm: Renk Söyleme	Süre (sn)	10-61	8-25	<0,001
	Min-max	19,91±8,99	12,62	
	Ort±SS			
	Hata sayısı			0,24
	Min-max	0-4	0	
	Ort±SS	0,28±0,9	0	
	Düzeltilme sayısı			<0,001
	Min-max	0-5	0	
	Ort±SS	0,56±1,09	0	
4. bölüm: Renk Söyleme	Süre (sn)	14-71	9-36	<0,001
	Min-max	27,86±12,18	17,43±6,34	
	Ort±SS			
	Hata sayısı			0,024
	Min-max	0-7	0	
	Ort±SS	0,26±1,09	0	
	Düzeltilme sayısı			<0,001
	Min-max	0-5	0-2	
	Ort±SS	1,09±1,21	0,12±0,39	
5. bölüm: Renk Söyleme	Süre (sn)	19-190	11-47	<0,001
	Min-max	43,55±27,35	25,45±8,47	
	Ort±SS			
	Hata sayısı			<0,001
	Min-max	0-10	0-2	
	Ort±SS	1,72±2,65	0,12±0,39	
	Düzeltilme sayısı			<0,001
	Min-max	0-9	0-3	
	Ort±SS	2,59±1,90	0,43±0,8	
Stroop İnterferans	Süre (sn)	3-35	10-178	<0,001
	Min-Max	15,31±7,78	30,86±26,57	

*Mann-Whitney-U testi

Hasta grubu olguların İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi anlık bellek, öğrenme, gecikmeli kendiliğinden hatırlama ve gecikmeli tanıma puanlarının kontrol grubu olguların puanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Gruplar arasında çeldiricilere tepki toplam hata ve yanlış tanıma puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında Sözel Bellek Süreçleri Testi sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Gruplar Arasında İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT)		Hasta	Kontrol	P
AVLT A1 Doğru toplamı (anlık bellek)	Min-max	0-9	5-13	<0,001*
	Ort±SS	4,80±1,79	8,33±1,91	
	Medyan	5,0	8	
AVLT A1-5 Doğru cevap toplamı (öğrenme)	Min-max	10-62	41-73	<0,001*
	Ort±SS	35,71±10,29	57,64±7,23	
	Medyan (Ç1-Ç3)	34,0	58,0	
AVLT B1 Doğru cevap toplamı	Min-max	1-7	3-13	<0,001**
	Ort±SS	3,49±1,74	6,95±2,56	
	Medyan (Ç1-Ç3)	4,0	7,0	
AVLT A6 Doğru cevap toplamı (ileriye doğru bozucu etki)	Min-max	1-15	6-15	<0,001**
	Ort±SS	6,41±2,94	11,44±2,63	
	Medyan (Ç1-Ç3)	6,0	12,0	
AVLT A7 Doğru cevap toplamı (gecikmeli bellek)	Min-max	1-13	6-15	<0,001**
	Ort±SS	6,02±3,02	11,85±2,20	
	Medyan (Ç1-Ç3)	5,0	12,0	
AVLT Tanıma listesi toplam (A+B)	Min-max	1-28	17-30	<0,001*
	Ort±SS	14,07±6,20	25,31±3,39	
	Medyan (Ç1-Ç3)	14,0	26,0	
AVLT Tanıma listesi (A)	Min-max	1-15	9-15	<0,001**
	Ort±SS	9,39±3,20	14,13±1,32	
	Medyan (Ç1-Ç3)	9,0	15,0	
AVLT Tanıma listesi (B)	Min-max	0-15	6-15	<0,001**
	Ort±SS	4,80±3,79	11,15±2,73	
	Medyan (Ç1-Ç3)	5,0	12,0	
Çeldiricilere tepki toplam hata	Min-max	0-13	0-6	0,336**
	Ort±SS	2,15±3,12	1,13±1,50	
	Medyan (Ç1-Ç3)	1,0	1,0	
Yanlış tanıma	Min-max	0-13	0-12	0,139**
	Ort±SS	2,88±3,61	1,44±2,24	
	Medyan (Ç1-Ç3)	1,00	1,00	

* Student-T Testi

** Mann-Whitney U Testi

4.6.1. Bilişsel Testler ile KYNA ve Serotonin Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

Hasta grubunda; İz Sürme Testi A formu, B formu, B formu - A formu süreleri ve

İz Sürme Testi hata sayıları ile KYNA ve Serotonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunda İnflamasyon Parametreleri ile İz Sürme Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hasta Grubunda KYNA ve İz Sürme Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İz Sürme Testi	KYNA		Serotonin	
	r	P	r	P
Süre (A formu)	0,015	0,925	0,201	0,192
Süre (B formu)	0,036	0,815	0,144	0,350
Süre (B-A formu)	-0,103	0,504	-0,027	0,862
Hata sayısı	-0,190	0,217	-0,214	0,164

KYNA: Kinürenik asit
Spearman's rho testi

Hasta grubunda; Wisconsin Kart Eşleme Testi ölçümlerinin hiçbirisi ile KYNA ve Serotonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunda KYNA ve Serotonin parametreleri ile Wisconsin Kart Eşleme Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hasta Grubunda KYNA ve Serotonin ile Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

Wisconsin kart eşleme testi (WKET)	KYNA		Serotonin	
	r	P	r	P
Toplam cevap				
Toplam yanlış	-0,137	0,375	-0,021	0,890
Toplam doğru	0,137	0,375	0,021	0,890
Tamamlanmış kategori sayısı	0,175	0,255	0,049	0,754
Perseveratif tepki sayısı	0,072	0,642	0,093	0,055
Perseveratif hata sayısı	0,072	0,644	0,072	0,641
Perseveratif olmayan hata sayısı	-0,171	0,266	-,129	0,404
İlk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı	-0,151	0,329	-0,048	0,755
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	0,131	0,395	0,020	0,895
Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı	-0,256	0,093	-0,097	0,532

KYNA: Kinürenik asit
Spearman's rho testi

Hasta grubunda; Stroop Testi 1. bölüm hata sayısı, 5. bölüm toplam süre ve Stroop interferans süresi ile KYNA arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda KYNA ve serotonin değerleri ile Stroop Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hasta Grubunda KYNA ve Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

Stroop Testi		KYNA		Serotonin	
		r	p	r	p
1. bölüm: Okuma	Toplam Süre	-0,09	0,55	0,01	0,94
	Hata sayısı	-0,35	0,01	-0,28	0,06
	Düzeltilme sayısı	0,15	0,33	0,15	0,33
	Süre	0,06	0,66	,008	0,96
2. bölüm: Okuma	Hata sayısı	-	-	-	-
	Düzeltilme sayısı	0,08	0,56	0,10	0,50
	Süre	-0,16	0,30	0,06	0,67
3. bölüm: Renk Söyleme	Hata sayısı	-0,05	0,74	0,06	0,70
	Düzeltilme sayısı	-0,11	0,44	0,04	0,78
	Süre	-0,21	0,16	0,02	0,89
4. bölüm: Renk Söyleme	Hata sayısı	-0,27	0,07	0,05	0,72
	Düzeltilme sayısı	-0,01	0,93	0,15	0,31
	Süre	-0,34	0,02	-0,16	0,29
5. bölüm: Renk Söyleme	Hata sayısı	-0,31	0,41	-0,19	0,22
	Düzeltilme sayısı	0,06	0,67	0,14	0,35
Stroop İnterferans Süresi (5-2)		-,386	0,01	-,164	0,288

KYNA: Kinürenik asit
Spearman's rho testi

Hasta grubunda; İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi ölçümlerinin AVLT B1 Doğru cevap toplamı ile serotonin değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda inflamasyon parametreleri ile İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hasta Grubunda KYNA ve İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi (AVLT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri testi (AVLT)	KYNA		Serotonin	
	r	p	r	P
AVLT A1 Doğru toplamı	0,034	0,828	0,226	0,140
AVLT A1-5 Doğru cevap toplamı	0,150	0,333	0,207	0,177
AVLT B1 Doğru cevap toplamı	0,120	0,438	0,341	0,023
AVLT A6 Doğru cevap toplamı (ileriye doğru bozucu etki)	0,143	0,354	0,094	0,545
AVLT A7 Doğru cevap toplamı (gecikmeli kendiliğinden hatırlama)	0,126	0,416	0,141	0,362
AVLT Tanıma listesi toplam (A+B)	0,080	0,612	0,145	0,353
AVLT Tanıma listesi (A)	0,106	0,499	0,123	0,432
AVLT Tanıma listesi (B)	0,061	0,699	0,055	0,725
Çeldiricilere tepki toplam hata	-0,156	0,319	-0,058	0,713
Yanlış tanıma	0,048	0,760	0,016	0,919

KYNA: Kinürenik asit
Spearman's rho testi

4.6.2. Bilişsel Testler ile İnflamasyon Parametreleri Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

Hasta grubunda; İz Sürme Testi A formu, B formu, B formu - A formu süreleri ve İz Sürme Testi hata sayıları ile neopterin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunda neopterin ile iz Sürme Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hasta Grubunda Neopterin Değerleri ve İz Sürme Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İz Sürme Testi	Neopterin	
	r	P
Süre (A formu)	0,052	0,743
Süre (B formu)	0,140	0,378
Süre (B-A formu)	0,250	0,110
Hata sayısı	0,146	0,357

Spearman's rho testi

Hasta grubunda; Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) tamamlanmış kategori sayısı ile neopterin değerleri arasında pozitif korelasyon; ilk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı ile negatif korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda neopterin değerleri ile Wisconsin kart eşleme testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Hasta Grubunda Neopterin Değerleri ve Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

Wisconsin kart eşleme testi (WKET)	Neopterin	
	r	P
Toplam yanlış	-0,261	0,087
Toplam doğru	0,261	0,087
Tamamlanmış kategori sayısı	0,341	0,024
Perseveratif tepki sayısı	0,220	0,152
Perseveratif hata sayısı	0,199	0,196
Perseveratif olmayan hata sayısı	-0,276	0,070
İlk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı	-0,380	0,011
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	0,279	0,067
Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı	-0,013	0,932

Spearman's rho testi

Hasta grubunda; Stroop Testi 4. bölüm süresi ve 5. bölüm hata sayısı ile neopterin değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda neopterin değerleri ile Stroop Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hasta Grubunda Neopterin ve Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

Stroop Testi		Hasta (n=44)	
		r	p
1.bölüm: Okuma	Süre	0,13	0,39
	Hata sayısı	-0,18	0,23
	Düzeltilme sayısı	0,07	0,61
2. bölüm: Okuma	Süre	0,01	0,93
	Hata sayısı	-	-
	Düzeltilme sayısı	0,11	0,47
3. bölüm: Renk Söyleme	Süre	-0,11	0,45
	Hata sayısı	0,04	0,75
	Düzeltilme sayısı	-0,06	0,69
4. bölüm: Renk Söyleme	Süre	-0,29	0,04
	Hata sayısı	-0,25	0,10
	Düzeltilme sayısı	-0,22	0,14
5. bölüm: Renk Söyleme	Süre	-0,16	0,29
	Hata sayısı	-0,34	0,02
	Düzeltilme sayısı	-0,23	0,13
Stroop İnterferans Süresi (5-2)		-0,22	0,14

Spearman's rho testi

Hasta grubunda; İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi ölçümlerinin hiçbirisi ile neopterin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunda neopterin değerleri ile İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hasta Grubunda Neopterin ve İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi (AVLT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri testi (AVLT)	Neopterin	
	r	p
AVLT A1 Doğru toplamı	0,209	0,174
AVLT A1-5 Doğru cevap toplamı	0,253	0,098
AVLT B1 Doğru cevap toplamı	0,241	0,116
AVLT A6 Doğru cevap toplamı (ileriye doğru bozucu etki)	0,270	0,076
AVLT A7 Doğru cevap toplamı (gecikmeli kendiliğinden hatırlama)	0,199	0,196
AVLT Tanıma listesi toplam (A+B)	0,137	0,381
AVLT Tanıma listesi (A)	0,149	0,342
AVLT Tanıma listesi (B)	0,163	0,296
Çeldiricilere tepki toplam hata	0,121	0,440
Yanlış Tanıma	0,127	0,417

Spearman's rho testi

4.6.3. Bilişsel Testler ile SAPS-SANS Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

Hasta grubunda; İz Sürme Testi A formu, B formu, B formu - A formu süreleri ve SAPS-SANS arasında anlamlı ilişki saptanmazken; İz Sürme Testi hata sayısı ile SANS değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. ($p<0,011$). Hasta grubunda SAPS ve SANS ile İz Sürme Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Hasta Grubunda SAPS-SANS ve Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İz Sürme Testi	SAPS		SANS	
	r	P	R	P
Süre (A formu)	0,210	0,176	0,229	0,139
Süre (B formu)	0,284	0,065	0,169	0,280
Süre (B-A formu)	0,215	0,167	0,151	0,333
Hata sayısı	0,235	0,129	0,382	0,011

SAPS: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği; SANS: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

Hasta grubunda; Wisconsin kart eşleme testi kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı ile SANS değeri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hasta

Wisconsin kart eşleme testi ile SAPS- SANS skorları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Hasta Grubunda SAPS-SANS ile Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) Arasındaki İlişkinin Değerlendirmesi

Wisconsin kart eşleme testi (WKET)	SAPS		SANS	
	r	P	R	P
Toplam yanlış	0,247	0,110	0,267	0,083
Toplam doğru	-0,247	0,110	-0,267	0,083
Tamamlanmış kategori sayısı	-0,204	0,189	-0,186	0,232
Perseveratif tepki sayısı	0,130	0,405	0,156	0,317
Perseveratif hata sayısı	0,137	0,381	0,159	0,309
Perseveratif olmayan hata sayısı	0,166	0,287	0,176	0,259
İlk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı	0,131	0,403	0,189	0,224
Kavramsal düzey tepki yüzdesi	-0,288	0,061	-0,234	0,131
Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı	-0,218	0,160	-0,309	0,044

SAPS: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği; SANS: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

Hasta grubu olguların Stroop Testi 1. bölüm hata sayısı ile SAPS değeri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda SAPS-SANS parametreleri ile Stroop Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 20’de gösterilmiştir

Tablo 20. Hasta Grubunda SAPS-SANS Değerleri ile Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

Stroop Testi		SAPS		SANS	
		r	p	r	p
1. bölüm: Okuma	Süre	0,03	0,84	-0,02	0,86
	Hata sayısı	0,3	0,04	0,27	0,07
	Düzeltilme sayısı	-0,04	0,75	-0,16	0,27
2. bölüm: Okuma	Süre	0,03	0,80	0,06	0,69
	Hata sayısı	-	-	-	-
	Düzeltilme sayısı	-0,08	0,57	0,17	0,26
3. bölüm: Renk Söyleme	Süre	0,07	0,65	0,04	0,75
	Hata sayısı	-0,11	0,45	-0,08	0,60
	Düzeltilme sayısı	-0,19	0,22	-0,03	0,84
4. bölüm: Renk Söyleme	Süre	0,12	0,41	0,13	0,38
	Hata sayısı	0,10	0,49	0,08	0,60
	Düzeltilme sayısı	0,01	0,93	-0,003	0,98
5. bölüm: Renk Söyleme	Süre	0,01	0,94	0,20	0,18
	Hata sayısı	0,13	0,40	0,06	0,68
	Düzeltilme sayısı	-0,20	0,19	0,06	0,68
Stroop İnterferans Süresi (5-2)		0,01	0,90	0,17	0,25

SAPS: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği; SANS: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

Hasta grubunda; İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi ölçümlerinin hiçbirisi ile SAPS-SANS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunda SAPS-SANS değerleri ile İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Hasta Grubunda SAPS-SANS ve İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri (AVLT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri testi (AVLT)	SAPS		SANS	
	r	p	r	p
AVLT A1 Doğru toplamı	-0,93	0,552	-0,224	0,148
AVLT A1-5 Doğru cevap toplamı	-0,028	0,861	-0,133	0,396
AVLT B1 Doğru cevap toplamı	0,045	0,774	0,016	0,917
AVLT A6 Doğru cevap toplamı (ileriye doğru bozucu etki)	0,008	0,959	-0,207	0,184
AVLT A7 Doğru cevap toplamı (gecikmeli kendiliğinden hatırlama)	0,036	0,821	-0,112	0,476
AVLT Tanıma listesi toplam (A+B)	-0,040	0,804	-0,072	0,652
AVLT Tanıma listesi (A)	-0,067	0,676	-0,148	0,348
AVLT Tanıma listesi (B)	0,002	0,992	-0,036	0,823
Çeldiricilere tepki toplam hata	-0,099	0,533	-0,177	0,261
Yanlış Tanıma	-0,062	0,698	-0,116	0,466

SAPS: Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği; SANS: Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada şizofreni hastalarında negatif ve bilişsel belirtilerden sorumlu tutulan serotonin rolünün daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır. Bu açıdan serotonerjik sisteme ilişkin triptofan oksidasyon yoluna yönelik kinürenik asit ve yolağın ilk ve hız sınırlayıcı enzimi olan indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO), triptofan hidroksilasyon son ürünü serotonin; triptofan oksidasyon yolunu aktive edebilecek IDO enzim indükleyicileri olan ve gruplar arasındaki aktif enfeksiyonu dışlamak amacıyla periferik inflamatuvar biyobelirteci hsCRP, hücrel immüitenin güçlü bir belirteci olarak kabul edilen neopterin ve bilişsel işlevler karşılaştırılmıştır. Elde edilecek sonuçlar değerlendirilerek şizofreni hastalarında klinik belirti ve bilişsel yetilerle triptofan kinürenin yolağı arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda bilişsel işlevlerin karşılaştırılması sonucu hasta grubu olgularda kontrol grubu olgulara göre bilişsel işlevler açısından yaygın bir bozulma olduğu saptanmıştır. Başta yürütücü işlevler olmak üzere dikkat, özellik belirleme, çalışma belleği, perseveratif eğilimi ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirmede kullanılan Wisconsin Kart Eşleme Testi'nde toplam yanlış cevap, perseveratif tepki, perseveratif hata, perseveratif olmayan hata sayılarının ve perseveratif hata yüzdelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu; toplam doğru cevap, tamamlanmış kategori sayılarının ve kavramsal düzey tepki yüzdelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu, karmaşık dikkati, bozucu etki altında algısal kurulum ve tepki inhibisyonunu, tepkiyi değiştirebilme becerisini, bilgi işleme hızını değerlendirmeye yarayan Stroop Testi'nde iki okuma arası süre farkının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu, dikkat hızını, mental esnekliği, yanıt inhibisyonunu, görsel tarama ve motor hızı ve B bölümü ile yürütücü işlevleri de değerlendirmeye yarayan İz Sürme Testi'nde A formu, B formu ve B formu – A formu sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.

Bazı derleme çalışmalarında yürütücü işlevler, epizodik bellek, işlem hızı gibi bilişsel alanların altı çizilse de tüm çalışmalara bakıldığında tutarlı bir bulgu olarak yaygın bilişsel bozulmanın şizofreni hastalarının hayatı boyunca ve hastalığın tüm klinik fazlarında sürdüğü bildirilmiştir (Adam Moser and Darrin M. York, 2008).

Başta yürütücü işlevler olmak üzere dikkat, özellik belirleme, çalışma belleği, perseveratif eğilimi ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirilmesinde kullanılan Wisconsin Kart Eşleme Testi; tepkiyi değiştirebilme becerisini, bilgi işleme hızını değerlendirmeye yarayan Stroop Testi; dikkat hızı, mental esneklik, görsel tarama ve motor hızı ve B bölümü ile yürütücü işlevleri de değerlendirmeye yarayan İz Sürme Testi; sözel öğrenme, serbest hatırlama, geriye ve ileriye doğru bozucu etki, anlık ve gecikmeli serbest hatırlama ve tanıma bellliğini değerlendiren AVLT testindeki bulgular kontrol grubuna göre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede bozuk saptanmıştır. 2013 yılında yayımlanan toplamda 100 çalışmanın sonuçları ile 9048 hasta ve 8814 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği bir meta-analizde şizofreni hastalarında yapılan tüm bilişsel testler (Sayı Menzili Testi ileri ve geri alt testleri, Sözel Akıcılık Testi, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, İz Sürme Testi, Sayı Sembolleri Testi vb.) ve bilişsel alanlarda (işlem hızı, sözel akıcılık, çalışma belleği, dikkat, bellek, yürütücü işlevler) bozulma olduğu bildirilmiştir (Adam Moser and Darrin M. York, 2008)

Çalışmamızın sonuçları; literatür ile uyumlu olarak şizofreni hastalarında sıkça görülen bellek, işlem hızı, yürütücü işlevler alanlarındaki nörobilişsel bozuklukları desteklemektedir.

Çalışmamızda enfektif parametrelerden; gruplar arasındaki aktif enfeksiyonu dışlamak amacıyla periferik inflamatuvar biyobelirteci hsCRP, hücrel immünitenin güçlü bir belirteci olarak kabul edilen serum neopterin düzeylerine bakılmıştır.

Kanda hsCRP çalışmaya dahil edilmeden önce hasta ve kontrol grubunda aktif bir enfeksiyon durumunu dışlamak için bakıldı.

Hasta grubunda ortalama neopterin düzeyi ($1,24 \pm 0,89$), kontrol grubuna ($2,57 \pm 4,49$) kıyasla daha düşük saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı gösterilmemiştir ($p=0,073$). Şizofrenide neopterin anormallikleri üzerine yapılmış çalışmalarda çelişkili bulgular bildirmiştir. Korte ve arkadaşları akut psikotik hastalarda neopterin konsantrasyonunun arttığını ortaya koymuştur. Artan neopterin düzeyinin, immün aktivasyondan kaynaklanmadığını; dopamin döngüsünün bir göstergesi olduğunu yorumlamıştır (Korte et al., 1998). Nikkila ve ark. 11 şizofreni hastasının beyin omurilik sıvısında neopterin seviyelerini ölçmüş, hasta ve kontroller arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur (Chittiprol et al., 2010a).

Sperner-Unterweger ve ark. şizofreni hastalarında neopterin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmiştir (Chittiprol et al., 2010a).

Çalışmalardaki bu tutarsızlık kronik şizofreni hastalarının uzun dönem antipsikotik tedavi görmesine bağlanmıştır. Bilindiği kadarıyla antipsikotik kullanmayan şizofreni hastalarında neopterin düzeyine ilişkin bir çalışma yoktur. Çalışmamızda da gösterilen düşük neopterin düzeyi; Schwarz ve arkadaşlarının ortaya koyduğu şizofrenide bozulan hücresel immüniteyi ve Th1 yanıtının azaldığını desteklemektedir (Markus J. Schwarz et al., 2001).

Hasta ve kontrol grupları serum KYNA, serotonin ve IDO seviyeleri açısından karşılaştırıldı.

Kontrol grubuna göre hasta grubunda, KYNA ve serotonin serum seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu. Ancak triptofan oksidasyon yolu enzimi olan IDO serum değerleri bakımından hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük düzeyde eksprese edildiği saptansa da aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu verilerden yola çıkarak literatüre baktığımızda; IDO genlerinin promotor bölgelerinde bir veya daha fazla IFN yanıt elemanı taşıdığını ve lokal bölgede üretilen IFN'lerin birçok hücre tipinde güçlü bir IDO indükleyicisi olduğu bilinmektedir (Ball et al., 2007; King & Thomas, 2007). Ancak antipsikotik kullanımının sitokin ve serum neopterin düzeylerini düşürdüğü çalışmalarda gösterilmiştir (Chittiprol et al., 2010b; Donev, 2012). Bu açıdan ele alındığında hasta grubunun antipsikotik altında olması, en az 6 ay süreyle stabil olması kriterleri IDO indükleyici düzeylerini düşürücü etkisi nedeniyle hasta grubuna kıyasla kontrol grubundaki enzim düşüklüğünü açıklayabilir.

Literatüre bakıldığında şizofrenide KYNA hipotezi, bozulmuş KYNA düzeylerinin hastalığın patofizyolojisinde yer aldığını göstermektedir. KYNA'nın Ach reseptörüne afinitesi, NMDA reseptörlerine kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksektir; Bu bulgu, bilişsel işlevlerin bozulmasının daha düşük KYNA konsantrasyonları ile indüklendiğini gösterirken, psikotik belirtiler sadece daha yüksek KYNA konsantrasyonlarında ortaya çıktığını göstermektedir (Allan Siegel, 2009). KYNA'nın şizofrenideki bilişsel disfonksiyonla ilişkisi alfa 7 nikotinik asetilkolin reseptörleri ($\alpha 7$ nAChR'ler) üzerindeki antagonist etkisiyle ilişkili olabilir.

(Hilmas et al., 2018). Presinaptik nikotinik asetilkolin reseptörlerinin KYNA tarafından inhibe edilmesiyle, hipoglutamaterjik ve hipokolinerjik etki meydana gelir; şizofrenideki bilişsel işlev bozukluğunun buna bağlı olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (Hilmas et al., 2018). Bu hipotez, $\alpha 7$ nAChR agonisti olan DMXB-A alan şizofreni hastalarında bilişsel işlevde bir miktar iyileşme bildiren iki küçük tedavi denemesi ile desteklenmiştir.(Uzbay, 2009)

Çalışmamızda seçilen hasta grubu en az 6 ay ilaç değişimi yapılmamış ve son 6 ay içinde psikotik atak geçirmemiş; bu sebeple hastane yatışı olmayan klinik olarak stabil popülasyondandır. Şizofreni hastalarında ilaç değişiminin en sık pozitif belirtilere yönelik yapıldığı gözönüne alınırsa; literatürle uyumlu olarak hasta grubunda KYNA yüksekliği beklenmemiştir.

Şizofreni hastalarında bilişsel işlevler ile klinik özelliklerin (SAPS-SANS) korelasyonunda SANS ölçek puanları ile iz sürme hata sayısı ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Bilişsel işlevlerdeki bozulmalar pozitif belirtilerle bağıntısız, negatif belirtilerle orta derecede bağıntılı olup toplumsal, mesleki ve akademik alanlardaki işlevsel yetersizliklerin altında yatan en önemli etmenlerdendir (Keefe, Eesley, & Poe, 2005).

Bilişsel işlevler ile serum KYNA ve serotonin korelasyonuna baktığımızda KYNA ile Stroop Testi 1. bölüm hata sayısı, 5. bölüm toplam süre ve Stroop interferans süresi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İz Sürme Testi A formu, B formu, B formu - A formu süreleri, İz Sürme Testi hata sayıları ve WKET ölçümleri ile KYNA ve Serotonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Literatürde serum KYNA ve serotonin seviyeleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişki açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Stroop interferans süresi temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini, araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilmeyi, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilmeyi değerlendirir.

Şizofrenideki bilişsel disfonksiyonun daha düşük KYNA konsantrasyonlarıyla indüklendiğini; psikotik belirtilerin ise sadece daha yüksek KYNA konsantrasyonlarda ortaya çıktığı gösterilmiştir. (Allan Siegel, 2009).

Kinürenik asitin alfa 7 nikotinik asetilkolin reseptörleri ($\alpha 7$ nAChR'ler) üzerinde antagonist etkisi şizofrenideki bilişsel disfonksiyondan sorumlu tutulmuş; presinaptik nikotinik asetilkolin reseptörlerinin kinürenik asit tarafından inhibe edilmesiyle, hipoglutamaterjik ve hipokolinerjik etki meydana gelir; şizofrenideki bilişsel işlev bozukluğunun buna bağlı olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (Hilmas et al., 2018).

Bu açıdan ele alındığında bulgularımız KYNA düzeyi ile Stroop interferans süresinin negatif korelasyonu şizofrenide dikkati yoğunlaştırma ve sürdürmede, uygunsuz uyarı ve uygunsuz tepki eğilimlerini bastırabilme disfonksiyonu yönündeki bilişsel işlev bozukluğunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük serotonin düzeyleri ve düşük bilişsel performans saptanmıştır. Serotonin ve bilişsel bataryadan AVLT B1 (karıştırıcıyı öğrenme) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Serotonin reseptörleri, korteks, amigdala ve hipokampus dahil öğrenme ve hafıza ile ilgili beyin bölgelerinde bulunur. Bilişsel iyileşme veya güçlendirme için ilaç hedefleri serotonin alt reseptörlerine odaklanmıştır. Kanıtlar, 5-HT_{2A} / 2C veya 5-HT₄ reseptör agonistlerinin veya 5-HT_{1A} veya 5-HT₃ ve 5-HT_{1B} reseptör antagonistlerinin uygulanmasının, bellek bozukluğunu önlediğini ve yüksek bilişsel öğrenmeyi kolaylaştırdığını göstermektedir. Aksine, 5-HT_{2A} / 2C ve 5-HT₄ reseptör antagonistleri veya 5-HT_{1A} veya 5-HT₃ ve 5-HT_{1B} için agonistlerin bellek ve öğrenme üzerinde zıt etkileri gösterilmiştir (Cowen & Sherwood, 2013).

Sonuç olarak serotoninin öğrenme, bellek ve yürütücü işlev üzerindeki belirli etkiler yoluyla bilişsel işlevi değiştirmede rol oynayıp oynamadığı hala anlaşılamamıştır. Çalışmamızda serotonin düzeyi ile AVLT B1 karıştırıcıyı öğrenme, arasındaki pozitif korelasyon bulgusuyla literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Bilişsel işlevler ile neopterin korelasyonunda WKET tamamlanmış kategori sayısı ile pozitif; Stroop Testi 5. bölüm hata sayısı, 4. bölüm süre ve WKET ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı ile negatif korelasyon saptanmıştır.

Düşük neopterin düzeyinin, düşük dopamin düzeyi ile ilişkili olup (Korte et al., 1998), şizofreninin negatif belirtileri mezokortikal yolakta dopamin eksikliği ile büyük ölçüde açıklandığı düşünülmektedir. Dopaminin mezokortikal yolaktaki eksikliği bilişsel düzeyde düşünce yoksulluğu, mantık kullanımındaki zorluklar ve

muhakeme ve konuşmadaki yoksulluk gibi derin değişimler yaratmaktadır. Çalışmamızda gösterilen düşük neopterin düzeyi, düşük dopamin düzeyi ile ilişkilendirilerek daha çok frontal lob ilişkili kavramsallaştırma, dikkat, özellik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, yönetici işlevler, soyut düşünme ve irdeleme gibi bilişsel süreçleri ölçen WKET testteki bozukluklara yol açtığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamız neopterin ile şizofrenideki bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. 2019 yılında yaşları 70 -72 arasında değişen 2174 kişi serum triptofan, KYNA ve neopterin düzeyleri ile bilişsel işlevler açısından karşılaştırılmış. Daha yüksek seviyelerde kinürenin-triptofan oranı (KTR) ve neopterin, daha zayıf, genel bilişsel performans ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. (Solvang et al., 2019).

2018 yılında HIV hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek neopterin düzeyi, daha düşük toplam hipokampal, preubikulum ve cornu ammonis (CA) alt alan hacimleriyle ilişkili gösterilmiştir. Daha yüksek neopterin düzeyi ve daha düşük toplam hipokampal hacim bağımsız olarak daha düşük epizodik bellek ile ilişkili ve neopterin seviyesi hipokampal atrofinin epizodik bellek üzerindeki etkisine aracılık ettiği saptanmıştır. (Fleischman et al., 2018).

İmmün sistem ve sitokin değişikliklerinin şizofrenide dopaminerjik, serotonerjik, noradrenerjik ve glutamaterjik iletimi etkilemesi, aktive olmuş immün sistem ve mikrogliya sonucu triptofan metabolizmasındaki değişiklikler ve bu değişiklikler sonucu serotonerjik ve glutamaterjik iletimi etkileyen KYNA düzeyindeki değişiklikler ve anti-inflamatuar etkili ilaçların meta-analizlerde yararlı etkilerinin olduğunun bildirilmesi şizofrenide inflamasyonun rolü olduğunu ve patofizyolojisinde yeri olabileceğini düşündürmektedir (Muller & J. Schwarz, 2010). Bu bilgiler ışığında şizofreni hastalarında klinik belirti ve bilişsel yetilerle triptofan kinürenin yolağı arasındaki ilişkinin araştırılması anlam kazanmaktadır.

Çalışmamızda şizofreni hastalarında serum serotonin ve KYNA düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve bilişsel işlevler ile arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. KYNA, şizofreni gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için gelecekte terapötik keşif için değerli bir aday olabilir. Çalışmamızla bulguların kısıtlı olduğu bu alandaki literatüre katkıda bulunmayı hedefledik.

Şizofrenide görülen inflamatuvar değişikliklerin daha iyi anlaşılabilmesi için hasta gruplarında serum sitokin düzeyleri ile birlikte KYNA düzeylerini araştırarak yeni çalışmalara ve sitokin düzeyleri ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin homojen hasta gruplarında prospektif olarak daha geniş örneklemelerde araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, seçici D3 reseptör antagonistleri, glutamatin metabotropik ve NMDA reseptörlerinin özgül agonistleri ile nikotinik alfa 7 reseptör agonistlerinin yakın tarihlerde yeni nesil antipsikotik ilaçlar olarak tedaviye girmesi beklenebilir.

Çalışmamızda bazı önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmada neopterin dışında diğer sitokin serum düzeylerinin ve NMDA agonisti ve hücreler üzerine toksik etki gösteren kinolinik asit düzeylerinin ölçülememiş olması, hastaların hastalık öncesi bilişsel işlev düzeylerinin bilinmemesi ve dolayısı ile bu açıdan hasta grubunun homojen bir grup olmayışı çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Çalışmanın kesitsel nitelikte olması başka bir kısıtlılıktır. Çalışmadaki hasta sayısının az olması, grup içerisinde cinsiyet farkının olması, sigara içimi farkının olması, hastaların tedavilerinde kullandıkları ilaç içeriği ve miktarının farklı olmasının elde edilecek parametreleri etkileyebileceği hususları da bu çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Şizofreninin heterojen bir hastalık olduğu düşünüldüğünde, bütün alt tiplerinin çalışmaya alınamamış olması da kısıtlılık olarak düşünülebilir.

Çalışmamızın yeterli örneklem büyüklüğünde yapılması, dışlama ve dahil edilme kriterlerinin katı olarak uygulanması güçlü yönleridir.

6. SONUÇ

- Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından birebir eşleme yapıldığından bu parametrelerde fark saptanmamıştır.
- Medeni durum, medeni durumla bağlantılı olarak kiminle yaşadığı, çalışma durumu ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
- Hasta grubunda VKI ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p = <0,001$).
- Çalışmamızda bilişsel işlevlerin karşılaştırılması sonucu hasta grubu olgularda kontrol grubu olgulara göre bilişsel işlevler açısından yaygın bir bozulma olduğu saptanmıştır.
 - Başta yürütücü işlevler olmak üzere dikkat, özellik belirleme, çalışma belleği, perseveratif eğilimi ve kategori ya da kurulumu değiştirme davranışını değerlendirilmesinde kullanılan WKET;
 - Tepkiyi değiştirebilme becerisini, bilgi işleme hızını değerlendirmeye yarayan Stroop Testi;
 - Dikkat hızı, mental esneklik, görsel tarama ve motor hızı ve B bölümü ile yürütücü işlevleri de değerlendirmeye yarayan İz Sürme Testi;
 - Sözel öğrenme, serbest hatırlama, geriye ve ileriye doğru bozucu etki, anlık ve gecikmeli serbest hatırlama ve tanıma belligini değerlendiren AVLT'deki bulgular kontrol grubuna göre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede bozuk saptanmıştır.
- Hasta grubunda ortalama neopterin düzeyi ($1,24 \pm 0,89$), kontrol grubuna ($2,57 \pm 4,49$) kıyasla daha düşük saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı gösterilmemiştir ($p=0,073$).
- Gruplar arasında IDO serum değerleri bakımından hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük düzeyde eksprese edildiği saptansa da aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Hasta grubunda kontrol grubuna göre KYNA ve serotonin serum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu.

- Şizofreni hastalarında bilişsel işlevler ile klinik özelliklerin (SAPS-SANS) korelasyonunda SANS ölçek puanları ile iz sürme hata sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
- Stroop Testi 1. bölüm hata sayısı, 5. bölüm toplam süre ve Stroop interferans süresi ile KYNA arasında negatif korelasyon saptanmıştır
- İşitsel-Sözel Bellek Süreçleri Testi ölçümlerinin AVL T B1 Doğru cevap toplamı ile serotonin değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
- Bilişsel işlevler ile neopterin korelasyonunda WKET tamamlanmış kategori sayısı ile neopterin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.



7. KAYNAKLAR

- Abel, K. M., Drake, R., & Goldstein, J. M. (2010). Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 22(5), 417–428. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.515205>
- Abi-Dargham, A., & Guillin, O. (2007). Preface. *International Review of Neurobiology*, 78, XIII–XVI. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)78016-3](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)78016-3)
- Adam Moser and Darrin M. York, K. R. (2008). 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Akhondzadeh, S., Tabatabaee, M., Amini, H., Ahmadi Abhari, S. A., Abbasi, S. H., & Behnam, B. (2007). Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research*, 90(1–3), 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.11.016>
- Aleman, A., Kahn, R. S., & Selten, J.-P. (2003). Sex Differences in the Risk of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(6), 565. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.565>
- Allan Siegel, S. S. Z. (2009). *The Neuroimmunological Basis of Behavior and Mental Disorders*. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-84851-8>
- Anderson, G., & Maes, M. (2013). Schizophrenia: Linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.014>
- Atkinson, R. P., Data, J. L., Albers, G. W., Madden, K., Whitehouse, M. J., & Clark, W. M. (2011). Dose Escalation Study of the NMDA Glycine-Site Antagonist Licostinel in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 30(3), 508–513. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.3.508>
- AYDEMİR, Prof.Dr.Ömer, P. D. E. K. (2014). *Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler*.
- B. Sperner-Unterweger, Cavel Miller, Bernhard Holzner, B. Widner, W. W. Fleischhacker, D. F. (1999). *Measurement of neopterin, kynurenine and tryptophan in sera of schizophrenic patients*. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6404-4_12
- B B Mittleman, F X Castellanos, L K Jacobsen, J L Rapoport, S. E. S. and G. M. S. (1997). Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease.

The Journal of Immunology, 159(6). Retrieved from <https://www.jimmunol.org/content/159/6/2994.long>

- Badawy, A. A. B., & Dougherty, D. M. (2016). Assessment of the human kynurenine pathway: Comparisons and clinical implications of ethnic and gender differences in plasma tryptophan, kynurenine metabolites, and enzyme expressions at baseline and after acute tryptophan loading and depletion. *International Journal of Tryptophan Research*, 9(1), 31–49. <https://doi.org/10.4137/IJTR.S38189>
- Ball, H. J., Sanchez-Perez, A., Weiser, S., Austin, C. J. D., Astelbauer, F., Miu, J., ... Hunt, N. H. (2007). Characterization of an indoleamine 2,3-dioxygenase-like protein found in humans and mice. *Gene*, 396(1), 203–213. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2007.04.010>
- Bergink, V., Gibney, S. M., & Drexhage, H. A. (2014). Autoimmunity, inflammation, and psychosis: A search for peripheral markers. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.037>
- Bi-Dargham, A., Laruelle, M., Aghajanian, G. K., Charney, D., & Krystal, J. (1997). The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(1), 1–17.
- Bilbo, S. D., & Schwarz, J. M. (2009). Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3(August), 14. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.014.2009>
- Bresee, C., & Rapaport, M. H. (2009). Persistently increased serum soluble interleukin-2 receptors in continuously ill patients with schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(6), 861–865. <https://doi.org/10.1017/S1461145709000315>
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H. G., Steiner, J., ... Gos, T. (2014). The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: Old fashioned, but still in vogue. *Frontiers in Psychiatry*, 5(APR), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
- Brown, Alan S.; Derkits, E. J. (2013). *Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies*. 167(3), 261–280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>.Prenatal
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), pp.1080–1092. *schizophrenia: Historical and meta-analytic revi. American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080–1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>

- Capece, L., Arrar, M., Roitberg, A. E., Yeh, S. R., Marti, M. A., & Estrin, D. A. (2010). Substrate stereo-specificity in tryptophan dioxygenase and indoleamine 2,3-dioxygenase. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics*, 78(14), 2961–2972. <https://doi.org/10.1002/prot.22819>
- Cardno AG1, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, M. R. (1999). Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *England*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10025441>
- Ceylan, M. E. (2016a). *Ara ş t ırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 1 . Cilt : Ş izofreni 4 . Bask ı Prof . Dr . Mesut ÇET ‹ N Üçüncü Bask ›*. (May).
- Ceylan, M. E. (2016b). *Ara ş t ırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 1 . Cilt : Ş izofreni 4 . Bask ı Prof . Dr . Mesut ÇET ‹ N Üçüncü Bask ›*. (January 2009).
- Chen, Y., & Guillemin, G. J. (2009). Kynurenine pathway metabolites in humans: Disease and healthy states. *International Journal of Tryptophan Research*, 2(1), 1–19.
- Chittiprol, S., Venkatasubramanian, G., Neelakantachar, N., Babu, S. V. S., Reddy, N. A., Shetty, K. T., & Gangadhar, B. N. (2010a). Oxidative stress and neopterin abnormalities in schizophrenia: A longitudinal study. *Journal of Psychiatric Research*, 44(5), 310–313. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.09.002>
- Chittiprol, S., Venkatasubramanian, G., Neelakantachar, N., Babu, S. V. S., Reddy, N. A., Shetty, K. T., & Gangadhar, B. N. (2010b). Oxidative stress and neopterin abnormalities in schizophrenia: A longitudinal study. *Journal of Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.09.002>
- Cowen, P., & Sherwood, A. C. (2013). The role of serotonin in cognitive function: Evidence from recent studies and implications for understanding depression. *Journal of Psychopharmacology*, 27(7), 575–583. <https://doi.org/10.1177/0269881113482531>
- Curfs, J. H. A. J., Meis, J. F. G. M., & Hoogkamp-Korstanje, J. A. A. (1997). A primer on cytokines: Sources, receptors, effects, and inducers. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(4), 742–780.
- Demjaha, A., MacCabe, J. H., & Murray, R. M. (2012). How genes and environmental factors determine the different neurodevelopmental trajectories of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 38(2), 209–214. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr100>

- Diane E. Handy, Rita Castro, J. L. (2011). 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>
- Donev, R. (Ed.). (2012). *Inflammation in Neuropsychiatric Disorders*. Retrieved from <https://books.google.com.tr/books?id=SrMqTZJa8H0C&pg=PA55&lpq=PA55&dq=na%26kim+2007+neopterin&source=bl&ots=TVf-FrfWcu&sig=ACfU3U2CcYHFmR4Taxu-X0J4EBaoQHz4LA&hl=tr&sa=X&ved=2ahUKEwiE1v72uNjnAhVk1qYKH WQ4AF4Q6AEwAXoECAgQAQ#v=onepage&q=na%26kim 2007 neopteri>
- Eastwood, S. L., & Harrison, P. J. (2005). Decreased expression of vesicular glutamate transporter 1 and complexin II mRNAs in schizophrenia: Further evidence for a synaptic pathology affecting glutamate neurons. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.05.010>
- Efimov, I., Basran, J., Thackray, S. J., Handa, S., Mowat, C. G., & Raven, E. L. (2011). Structure and reaction mechanism in the heme dioxygenases. *Biochemistry*, 50(14), 2717–2724. <https://doi.org/10.1021/bi101732n>
- Eggers, A. E. (2013). A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Medical Hypotheses*. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.03.013>
- Ellison-Wright, I., Glahn, D., Laird, A., Thelen, S., & Bullmore, E. (2010). *The Anatomy of First Episode and Chronic Schizophrenia*. 165(8), 1015–1023. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07101562.The>
- Eranti, S. V., MacCabe, J. H., Bundy, H., & Murray, R. M. (2013). Gender difference in age at onset of schizophrenia: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 43(1), 155–167. <https://doi.org/10.1017/S003329171200089X>
- Erhardt, S., Schwieler, L., Imbeault, S., & Engberg, G. (2017). The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology*, 112, 297–306. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.05.020>
- Eşsizoğlu, A., Köşger, F., Akarsu, F. Ö., Özaydın, Ö., & Güleç, G. (2017). Theory of mind and selective attention, response inhibition, cognitive flexibility in patients with schizophrenia. *Noropsikiyatri Arsivi*, 54(2), 162–167. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.12750>
- Fan, X., Goff, D. C., & Henderson, D. C. (2007). Inflammation and schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 7(7), 789–796. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.7.789>
- Fleischman, D. A., Arfanakis, K., Leurgans, S., Keating, S. M., Lamar, M., Bennett, D. A., ... Barnes, L. L. (2018). Neopterin is associated with hippocampal subfield volumes and cognition in HIV. *Neurology: Neuroimmunology and*

NeuroInflammation, 5(4), 1–8. <https://doi.org/10.1212/NXI.00000000000000467>

- Fu, Y. K., Xu, A. X., Bao, J. X., Li, D. L., Zhang, X. F., & Xing, C. Y. (1980). A study of release from tablets. A comparison of four methods (author's transl). *Acta Pharmaceutica Sinica*, 15(7), 422–428.
- Gilmore, J., & Fredrikjarskog, L. (2002). Exposure to infection and brain development: cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(96\)00123-5](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(96)00123-5)
- Glahn, D. C., Ragland, J. D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E., & Velligan, D. I. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 25(1), 60–69. <https://doi.org/10.1002/hbm.20138>
- Gold, J. M. (2004). Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.008>
- Goldsmith, D. R., Haroon, E., Miller, A. H., Strauss, G. P., Peter, F., & Miller, B. J. (2019). *Negative Symptoms in Patients with Chronic Schizophrenia*. 281–284. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.048.TNF->
- Grant, R. S., Coggan, S. E., & Smythe, G. A. (2009). The physiological action of picolinic acid in the human brain. *International Journal of Tryptophan Research*, 2(1), 71–79. <https://doi.org/10.4137/ijtr.s2469>
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., ... Marder, S. R. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry*, 56(5), 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.023>
- Guillemin, G. J., Kerr, S. J., Smythe, G. A., Armati, P. J., & Brew, B. J. (2011). *Kynurenine Pathway Metabolism in Human Astrocytes*. 125–131. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4709-9_18
- H.H.FudenbergH.D.WhittenE.MerlerO.Farmati. (1983). *Is schizophrenia an immunologic receptor disorder?* 12(1), 85–93. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(83\)90037-3](https://doi.org/10.1016/0306-9877(83)90037-3)
- Häfner, H. (2005). Gender differences in schizophrenia. In *Estrogen Effects in Psychiatric Disorders*. https://doi.org/10.1007/3-211-27063-9_3
- Herken, H. (2007). *ŞİZOFRENİ ve DİĞER PSİKOTİK BOZUKLUKLAR*. 16;8.

- Hilmas, C., Pereira, E. F. R., Alkondon, M., Rassoulpour, A., Schwarcz, R., & Albuquerque, E. X. (2018). The Brain Metabolite Kynurenic Acid Inhibits $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Activity and Increases Non- $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Expression: Physiopathological Implications. *The Journal of Neuroscience*, 21(19), 7463–7473. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-19-07463.2001>
- Huber, C., Richard Batchelor, J., Fuchs, D., Hausen, A., Lang, A., Niederwieser, D., ... Wachter, H. (1984). Immune response-associated production of neopterin: Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *Journal of Experimental Medicine*, 160(1), 310–316. <https://doi.org/10.1084/jem.160.1.310>
- I.J., E., & G.P., C. (2002). Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 966, 290–303. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2002241052>
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 271–287. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954425> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3181977>
- Johnson, T. S., & Munn, D. H. (2012). Host indoleamine 2,3-dioxygenase: Contribution to systemic acquired tumor tolerance. *Immunological Investigations*, 41(6–7), 765–797. <https://doi.org/10.3109/08820139.2012.689405>
- Karaka, S. (n.d.). *Nöropsikoloji, nöropsikolojik testler, uygulamalar*.
- Karakaş, S., Erdoğan, E., Soysal, A. Ş., Ulusoy, T., Ulusoy, İ., & Alkan, S. (1999). Stroop Testi TBAG Formu : Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları ., *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2, 75–88.
- Keefe, R. S. E., Eesley, C. E., & Poe, M. P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57(6), 688–691. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.003>
- Kelley, D. P. van K. G. M. E. (1997). Relationship between immune and behavioral measures in schizophrenia. *Current Update in Psychoimmunology*. Retrieved from https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7091-6870-7_7
- King, N. J. C., & Thomas, S. R. (2007). Molecules in focus: Indoleamine 2,3-dioxygenase. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39(12), 2167–2172. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.01.004>

- Korte, S., Arolt, V., Peters, M., Weitzsch, C., Rothermundt, M., & Kirchner, H. (1998). Increased serum neopterin levels in acutely ill and recovered schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 32(1), 63–67. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00037-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00037-1)
- Kulhara, P., & Grover, S. (2009). Deficit schizophrenia: Concept and validity. *Indian Journal of Psychiatry*, 50(1), 61. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.39764>
- Laan, W., Grobbee, D. E., Selten, J. P., Heijnen, C. J., Kahn, R. S., & Burger, H. (2010). Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(5), 520–527. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05117yel>
- Lawrie, S. M., Olabi, B., Hall, J., & McIntosh, A. M. (2011). Do we have any solid evidence of clinical utility about the pathophysiology of schizophrenia? *World Psychiatry*, 10(1), 19–31. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00004.x>
- Levkovitz, Y., Mendlovich, S., Riwkes, S., Braw, Y., Levkovitch-Verbin, H., Gal, G., ... Kron, S. (2010). A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(2), 138–149. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04666yel>
- Lewis, D. A. (2014). Inhibitory neurons in human cortical circuits: Substrate for cognitive dysfunction in schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*, 26, 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.11.003>
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4), 312–324. <https://doi.org/10.1038/nrn1648>
- Lugo-Huitrón, R., Ugalde Muñiz, P., Pineda, B., Pedraza-Chaverrí, J., Ríos, C., & Pérez-De La Cruz, V. (2013). Quinolinic acid: An endogenous neurotoxin with multiple targets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/104024>
- Manfred Gerlach, Jürgen Deckert, Kay Double, E. K. (2007). Neuropsychiatric Disorders: An Integrative Approach. Retrieved from file:///C:/Users/win7/Desktop/Neuropsychiatric Disorders_ An Integrative Approach - Google Kitaplar.html
- Manley, G. (2013). *Public Access NIH Public Access*. 71(2), 233–236. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.182.doi>

- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
- McGrath, Saha, Welham, El-Saadi, MacCauley, & Chant. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: The distribution of rate items and the influence of methodology, urbanicity, sex and migrant status. *Schizophrenia Research*, 67(1), 65–66.
- McNally, L., Bhagwagar, Z., & Hannestad, J. (2008). Inflammation, glutamate, and glia in depression: A literature review. *CNS Spectrums*, 13(6), 501–510. <https://doi.org/10.1017/S1092852900016734>
- Meyer, U. (2011). Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.05.014>
- Meyer, U., Schwarz, M. J., & Müller, N. (2011). Inflammatory processes in schizophrenia: A promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.06.003>
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
- Mosmann, T. R., & Sad, S. (1996). The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunology Today*, 17(3), 138–146. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(96\)80606-2](https://doi.org/10.1016/0167-5699(96)80606-2)
- Mózo, B. S. (2017). Stahl's Essential Psychopharmacology. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Muller, N., & J. Schwarz, M. (2010). The Role of Immune System in Schizophrenia. *Current Immunology Reviews*, 6(3), 213–220. <https://doi.org/10.2174/157339510791823673>
- Müller, N., Krause, D., Dehning, S., Musil, R., Schennach-Wolff, R., Obermeier, M., ... Riedel, M. (2010). Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophrenia Research*, 121(1–3), 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.04.015>
- Na, K. S., Jung, H. Y., & Kim, Y. K. (2014). The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Progress in*

Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.10.022>

Otfried Spreen, & Esther Strauss. (1998). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary - Otfried Spreen, Professor of Psychology Otfried Spreen, Esther Strauss, Professor of Psychology Esther Strauss - Google Books*.

Owen, M. J., Williams, N. M., & O'Donovan, M. C. (2004). The molecular genetics of schizophrenia: New findings promise new insights. *Molecular Psychiatry*, 9(1), 14–27. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001444>

Oxenkrug, G. F. (2010). Tryptophan-kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: The serotonin hypothesis revisited 40 years later. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 47(1), 56–63.

Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., ... McGuire, P. K. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: A cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12323-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12323-9)

Patterson, P. H. (2009). Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behavioural Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.016>

Poels, E. M. P., Kegeles, L. S., Kantrowitz, J. T., Slifstein, M., Javitt, D. C., Lieberman, J. A., ... Girgis, R. R. (2014). Imaging glutamate in schizophrenia: Review of findings and implications for drug discovery. *Molecular Psychiatry*, 19(1), 20–29. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.136>

Richard, D. M., Dawes, M. A., Mathias, C. W., Acheson, A., Hill-Kapturczak, N., & Dougherty, D. M. (2009). L-tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *International Journal of Tryptophan Research*, 2(1), 45–60.

Rosenthal D, Wender PH, Kety SS, Welner J, S. F. (n.d.). *The adopted-away offspring of schizophrenics*. <https://doi.org/10.1176/ajp.128.3.307>

S. Menniti, F., W. Lindsley, C., Jeffrey Conn, P., Pandit, J., Zagouras, P., & A. Volkman, R. (2013). Allosteric Modulators for the Treatment of Schizophrenia: Targeting Glutamatergic Networks. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(1), 26–54. <https://doi.org/10.2174/15680266111313010005>

- Saha, S., Chant, D., Welham, J., & McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine*, 2(5), e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
- Sanders, A. R. (2014). Genetics of schizophrenia. In *Schizophrenia: Recent Advances in Diagnosis and Treatment*. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0656-7_5
- Schwarz, M. J., Müller, N., Riedel, M., & Ackenheil, M. (2001). The Th2-hypothesis of schizophrenia: A strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Medical Hypotheses*. <https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1203>
- Schwarz, Markus J., Chiang, S., Müller, N., & Ackenheil, M. (2001). T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*. <https://doi.org/10.1006/brbi.2001.0647>
- Schwarz, Markus J., Riedel, M., Ackenheil, M., & Müller, N. (2000). Decreased levels of soluble intercellular adhesion Molecule-1 (sICAM-1) in unmedicated and medicated schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00206-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00206-1)
- Schwieler, L., Erhardt, S., Erhardt, C., & Engberg, G. (2005). Prostaglandin-mediated control of rat brain kynurenic acid synthesis - Opposite actions by COX-1 and COX-2 isoforms. *Journal of Neural Transmission*, 112(7), 863–872. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0231-y>
- Şenol, C. G. E. K. S. (2007). *Psikiyatri Temel Kitabı*. Retrieved from <https://www.worldcat.org/title/psikiyatri-temel-kitab/oclc/338679941>
- Solvang, S. E. H., Nordrehaug, J. E., Tell, G. S., Nygård, O., McCann, A., Ueland, P. M., ... Giil, L. M. (2019). The kynurenine pathway and cognitive performance in community-dwelling older adults. The Hordaland Health Study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 75(September 2018), 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.10.003>
- Sommer, I. E., Van Westrhenen, R., Begemann, M. J. H., De Witte, L. D., Leucht, S., & Kahn, R. S. (2014). Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: An update. *Schizophrenia Bulletin*, 40(1), 181–191. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt139>
- Sperner-Unterweger, B., Whitworth, A., Kemmler, G., Hilbe, W., Thaler, J., Weiss, G., & Fleischhacker, W. W. (1999). T-cell subsets in schizophrenia: A comparison between drug-naïve first episode patients and chronic schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00175-3)

- Spindler, G. D. (2009). An Integrative View. *Anthropology News*, 33(7), 3–3. <https://doi.org/10.1111/an.1992.33.7.3.2>
- Standertskjo C. (2006). *Fetal Hypoxia and Structural Brain Abnormalities in Schizophrenic Patients, Their Siblings, and Controls*. 59.
- Stone, T. W., & Darlington, L. G. (2013). The kynurenine pathway as a therapeutic target in cognitive and neurodegenerative disorders. *British Journal of Pharmacology*, 169(6), 1211–1227. <https://doi.org/10.1111/bph.12230>
- Summakoglu, D., & Ertugrul, B. (2018). ŞİZOFRENİ VE TEDAVİSİ. *Lectio Scientific*, 2(1), 43–61. Retrieved from https://dergipark.org.tr/lectiosc/issue/39038/457696#article_cite
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.04.011>
- Topuzoğlu, A., Binbay, T., Ulaş, H., Elbi, H., Aksu Tanik, F., Zaŭli, N., & Alptekin, K. (2015). The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in Izmir, Turkey: Prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.017>
- Türkeş, N., Can, H., Kurt, M., & Elmastaş Dikeç, B. (2015). A study to determine the norms for the trail making test for the age range of 20–49 in Turkey. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 26(3), 189–196. <https://doi.org/10.5080/u7739>
- Uzbay, İ. T. (2009). Ş izofreni Tedavisinde Yeni Farmakolojik Yakla ş ı mlar. 20(2), 175–182.
- van der Goot, A. T., & Nollen, E. A. A. (2013). Tryptophan metabolism: Entering the field of aging and age-related pathologies. *Trends in Molecular Medicine*, 19(6), 336–344. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.02.007>
- Vieweg, T. D., Vieweg, W. V. R., Aderibigbe, Y., & Aderibigbe, A. (1999). Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53, 437–448.
- Watkins, C. C., & Andrews, S. R. (2016). Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 176(1), 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.018>
- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., ... Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61611-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61611-6)

- Woalder. (2017). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Woodruff, P. W. R., Ph, D., Psych, M. R. C., David, A. S., Psych, F. R. C., Murray, R. M., ... Psych, M. R. C. (2000). Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16–25. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.16>
- Yuasa, H. J., Takubo, M., Takahashi, A., Hasegawa, T., Noma, H., & Suzuki, T. (2007). Evolution of vertebrate indoleamine 2,3-dioxygenases. *Journal of Molecular Evolution*, 65(6), 705–714. <https://doi.org/10.1007/s00239-007-9049-1>
- Zakrocka, I., Targowska-Duda, K., Wnorowski, A., Kocki, T., Józwiak, K., & Turski, W. (2018). Fp036the Influence of Candesartan on Kynurenic Acid Production in Rat Kidney in Vitro. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(suppl_1), i59–i59. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy104.fp036>
- Zhao, X., Qin, S., Shi, Y., Zhang, A., Zhang, J., Bian, L., ... He, L. (2007). Systematic study of association of four GABAergic genes: Glutamic acid decarboxylase 1 gene, glutamic acid decarboxylase 2 gene, GABA B receptor 1 gene and GABA A receptor subunit $\beta 2$ gene, with schizophrenia using a universal DNA microarray. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.02.023>

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onay Yazısı

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10	Tarih: 01.10.2018
	Doç.Dr.Filiz CİVİL ARSLAN'ın sorumluluğunda yürütülmesi planlanan Arş.Gör.Dr.Ezgi SELÇUK'a ait "Şizofreni Hastalarında Klinik Belirti ve Bilişsel Yetilerle Triptofan Kinürenin Yolağı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi" başlıklı 2018/197 no.lu ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma/tez başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına; toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KTÜ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Faruk AYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Faruk AYDIN Başkan:	Tıbbi Mikrobiyoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Gamze ÇAN Başkan Yrd.	Halk Sağlığı	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. S.Caner KARAHAN Üye:	Tıbbi Biyokimya	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. S. Murat KESİM Raportör:	Tıbbi Farmakoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yılmaz BÜLBÜL Üye:	Göğüs Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Murat LİVAOĞLU Üye:	Plastik, Rekons. ve Estetik Cer.	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Şafak ERSÖZ Üye:	Tıbbi Patoloji	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Demet SAĞLAM AYKUT Üye:	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Murat ÇAKIR Üye:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KTÜ Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

ASLİNIN AYNIDIR
Serafettin YILMAZ
Etik Kurul Sekreteri

EK 2. Gönüllü Hasta Olur Formu

Proje Adı: ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLİNİK BELİRTİ VE BİLİŞSEL YETİLERLE TRIPTOFAN KİNÜRENİN YOLAĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Katılımcının Adı, Soyadı:

Çalışmanın Amacı: Şizofreni hastalığı toplumda görülme sıklığı %1 olan, hastalığa sahip olan bireylerde sosyal ve mesleki işlevsellik kaybı yaratan psikiyatrik bir hastalıktır. Hastalığı ortaya çıkaran ve sürdüren nedenler günümüzde halen tamamıyla aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada artan triptofan yıkım ürünü kinürenik asit (KYNA) düzeyleri ile şizofreni semptom kümeleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir. Böyle bir çalışma bilindiği kadarıyla literatürde yer almamaktadır. Buna dayanarak bu çalışmanın, şizofreni hastalarında negatif ve bilişsel belirtilerine yönelik, kinürenin yolağının spesifik enzimlerini hedef alan farmakolojik ajanların geliştirilmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Çalışmaya sizinle birlikte 40 gönüllü hasta ve 40 gönüllü kontrol grubu alınması planlanmıştır.

Çalışmanın Yöntemi: Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz sizinle çalışma kapsamında iki görüşme yapmayı planlıyoruz. İlk görüşmede ek başka bir psikiyatrik bir hastalığınız varsa bunu saptamaya yarayacak bir tanı görüşmesi yapılacaktır. Ek başka bir psikiyatrik hastalığınız bulunmaz ise, psikiyatrik görüşme içerisinde görüşmecisi tarafından doldurulacak olan şizofreni hastalığının şiddetiyle ilgili klinik ölçek uygulanacaktır. İlk görüşme yaklaşık 45 dakika sürecektir. Çalışma için yapılacak 2. görüşmede ise bilişsel işlevleri değerlendirmeye yarayan toplamda 60 dakika sürecek nöropsikolojik testler uygulanacak ve sizden biyokimya laboratuvarında çalışılmak üzere kan vermeniz istenecektir.

Riskler ve Faydalar: Bu çalışmaya katılmanın bilinen hiçbir riski yoktur.

Bilime ve tıbbı katkıları: Bu çalışmanın sonucunda elde edilen veriler ve bilgiler bilimsel metodlar ile analiz edilecektir. Bu analiz sonucunda elde edilen bilgiler ile şizofreni hastalığının daha iyi anlaşılması, hastalığı ortaya çıkaran ve sürdüren nedenlerin anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin gelişmesi konularında bilime ve tıbbı katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Gizlilik: Çalışma sırasında elde edilecek bilgiler ve bulgular sadece bilimsel amaçlı olarak kullanılacaktır. Katılımcılardan alınan kan örnekleri yalnızca bu çalışma için kullanılacaktır. Katılımcıların isimleri gizli tutulacak ve çalışmanın yürütücüleri dışında başka kişi ve kurumların kullanımına kapalı olacaktır. Uygulanacak testlerin sonucu ile katılımcıların kimliklerinin anlaşılması kodlama sistemleri kullanılarak engellenecektir. Çalışma ile ilgili olan her türlü değerlendirme formu, rapor vb. belgeler çalışmanın yürütücüleri tarafından saklanacaktır.

Çalışmanın Gönüllülük İlkesi: Bu çalışmaya katılma gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılma ya da katılmama kararınız Karadeniz Teknik Üniversitesi Hastanesi'nde almakta olduğunuz sağlık hizmetini etkilemeyecektir. Katılma kararı alırsanız, istediğiniz zaman çalışmadan ayrılmakta özgürsünüz. Araştırmadan

ayrılma kararı alırsanız önceden araştırmacıları haberdar etmenizi rica ediyoruz. Araştırmacı tarafından gerek görülen durumlarda araştırmadan çıkarılabilirsiniz. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili gönüllünün herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz, ayrıca size de bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

İkinci bölüm: (Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Ezgi SELÇUK ÖZMEN tarafından Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) 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 yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. 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. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; Dr. Ezgi SELÇUK ÖZMEN'i Karadeniz Teknik Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'ndan, 0462 3775391 no'lu telefondan 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” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

EK 3. Gönüllü Sağlık Kontrol Olur Formu

Proje Adı: ŞİZOFRENİ HASTALARINDA KLİNİK BELİRTİ VE BİLİŞSEL YETİLERLE TRIPTOFAN KİNÜRENİN YOLAĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Katılımcının Adı, Soyadı:

Çalışmanın Amacı: Çalışmanın Amacı: Şizofreni hastalığı toplumda görülme sıklığı %1 olan, hastalığa sahip olan bireylerde sosyal ve mesleki işlevsellik kaybı yaratan psikiyatrik bir hastalıktır. Hastalığı ortaya çıkaran ve sürdüren nedenler günümüzde halen tamamıyla aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada artan triptofan yıkım ürünü kinürenik asit (KYNA) düzeyleri ile şizofreni semptom kümeleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir. Böyle bir çalışma bilindiği kadarıyla literatürde yer almamaktadır. Buna dayanarak bu çalışmanın, şizofreni hastalarında negatif ve bilişsel belirtilerine yönelik, kinürenin yolağının spesifik enzimlerini hedef alan farmakolojik ajanların geliştirilmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Çalışmaya sizinle birlikte 40 gönüllü hasta ve 40 gönüllü kontrol grubu alınması planlanmıştır.

Çalışmanın Yöntemi: Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz psikiyatrik bir hastalığınız varsa bunu saptamaya yarayacak bir tanı görüşmesi yapılacaktır. Psikiyatrik bir hastalığınız bulunmaz ise bilişsel işlevleri değerlendirmeye yarayan nöropsikolojik testler uygulanacak ve sizden biyokimya laboratuvarında çalışılmak üzere kan vermeniz istenecektir. Dikkat, bellek, öğrenme gibi bilişsel becerilerinizi anlamaya yönelik toplamda 60 dakika sürecek olan nöropsikolojik testler olarak adlandırılan testler yapılacaktır.

Riskler ve Faydalar: Bu çalışmaya katılmanın bilinen hiçbir riski yoktur. Çalışmaya katılmanın, üniversitede bir araştırmanın nasıl uygulandığını öğrenme olanağı dışında doğrudan bir faydası yoktur.

Bilime ve tıbbi katkıları: Bu çalışmanın sonucunda elde edilen veriler ve bilgiler bilimsel metodlar ile analiz edilecektir. Bu analiz sonucunda elde edilen bilgiler ile şizofreni hastalığının daha iyi anlaşılması, hastalığı ortaya çıkaran ve sürdüren nedenlerin anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin gelişmesi konularında bilime ve tıbbi katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Gizlilik: Çalışma sırasında elde edilecek bilgiler ve bulgular sadece bilimsel amaçlı olarak kullanılacaktır. Katılımcılardan alınan kan örnekleri yalnızca bu çalışma için kullanılacaktır. Katılımcıların isimleri gizli tutulacak ve çalışmanın yürütücüleri dışında başka kişi ve kurumların kullanımına kapalı olacaktır. Uygulanacak testlerin sonucu ile katılımcıların kimliklerinin anlaşılması kodlama sistemleri kullanılarak engellenecektir. Çalışma ile ilgili olan her türlü değerlendirme formu, rapor vb. belgeler çalışmanın yürütücüleri tarafından saklanacaktır.

Çalışmanın Gönüllülük İlkesi: Bu çalışmaya katılma gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılma ya da katılmama kararınız Karadeniz Teknik Üniversitesi ile mevcut ya da gelecek ilişkilerinizi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde var ise almakta olduğunuz sağlık hizmetini etkilemeyecektir. Katılma

kararı alırsanız, istediğiniz zaman çalışmadan ayrılmakta özgürsünüz; bu durum Karadeniz Teknik Üniversitesi ile ilişkilerinizi, ya da almakta olduğunuz sağlık hizmetini etkilemeyecektir. Araştırmadan ayrılma kararı alırsanız önceden araştırmacıları haberdar etmenizi rica ediyoruz. Araştırmacı tarafından gerek görülen durumlarda araştırmadan çıkarılabilirsiniz. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, var ise mevcut hastalığınız ile ilgili tedavide bir aksama olmayacaktır. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz, ayrıca size de bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

İkinci bölüm: (Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Ezgi SELÇUK ÖZMEN tarafından Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. 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. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ezgi SELÇUK ÖZMEN'i, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı'ndan, 0462 3775391 no'lu telefondan 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” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

EK 4. Gönüllü Onay Formu

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

EK 5. Yarı Yapılandırılmış Veri Formu

Tarih

1.Adı Soyadı

Doğum tarihi

Adres

Telefon

2.Cinsiyet

KADIN ERKEK

Medeni durum

(1) Bekar (2) Evli (3) Dul (4) Boşanmış

Kim(ler) ile yaşıyor

(1) yalnız yaşıyor (2) anne-baba ile (3) eş ve çocuklarla birlikte (4) diğer bir yakınlarıyla birlikte (5) başkalarıyla birlikte (6) Bakımevi (7) diğer

Çalışabilirlik

(1) Çalışıyor (2) İşsiz (3) Çalışmıyor (4) Emekli (5) Ev kadını (6) Öğrenci

Meslek

Eğitim Durumu

(1) okuma yazma yok (2) okur-yazar (3) ilkokul (4) ortaokul (5) lise (6) üniversite

(7) yüksekokul

Sigara kullanımı (adet/gün)

Alkol kullanımı: standart içki/hafta

Askerlik Durumu

Askerlik yaptı mı? (1) evet (2) hayır (3) muaf

Ağır kafa travması öyküsü var mı ? (1) var (2) yok

EK 5.'in devamı

Suisid girişimi var mı? (1) var (2)yok

Var ise zamanı ve yöntemi nedir?

Boy:

Ağırlık:

VKI:

Hastalık süresi

Yatış sayısı

Son yatıştan sonra geçen süre

Şuan kullanmakta olduğu tedavi

Oral Antipsikotik kullanım süresi (ay)

Depo antipsikotik kullanım süresi (ay)

3. Geçmiş Diğer Psikiyatrik Öykü (SCID)

1.Yetersiz bilgi	2.Yok	3.Eşikaltı	4.Var
Panik Bozukluk	Sosyal fobi	OKB	Yeme Bozukluğu
Psikoz Hipokondriasis		Kişilik bozukluğu	PTSB
Alkol-madde	Diğer (...)		

Bunların herhangi biri nedeniyle **ilk tedavi yaşı:**

Psikiyatrik Soygeçmiş

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü

- | | |
|----------------------------------|-------------------------------|
| 1. Şizofreni | 5. Obsesif Kompulsif Bozukluk |
| 2. Bipolar Bozukluk
Bozukluğu | 6. Alkol / Madde Kullanım |
| 3. Major Depresyon | 7. Diğer |
| 4. Anksiyete bozuklukları | |

EK 5.'in devamı

İLK EPİZOD

Şikayetlerin başlangıç yaşı:

İlk tanı tarihi:

Tedavi başlangıcına kadar geçen süre: ay

Hastanede yatış öyküsü var mı?

Var ise kaç kere ve ne zaman?

EKT uygulanmış mı?



EK 7. Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS)

(SANS/NBDÖ) NEGATİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0 = Yok	1 = Şüpheli	2 = Hafif	3 = Orta	4 = Belirgin	5 = Şiddetli
Hasta adı:	Tarih:	Vizit:	Değerlendiren:		
DUYGULANIMSAL DÜZLEŞME VEYA KÜNTLEŞME			AVOLUTION-APATİ / İRADESİZLİK-İLGİSİZLİK İnisiyatif veya Hedefin Olmaması		
1. Değişmeyen Yüz İfadesi Hastanın yüzü cansız görünür ve konuşmasının duygusal içeriğine bağlı olarak beklenenden daha az değişir.	0 1 2 3 4 5	14. Öz bakımı ve Temizlik Hastanın elbiseleri dökük saçık yada kirli olabilir, saçları yağlanmış, kendisi temizlenmemeye bağlı kokuyor olabilir.	0 1 2 3 4 5		
2. Kendiliğinden Hareketlerde Azalma Hastanın kendiliğinden hareketleri çok azalmıştır veya hiç yoktur. Konumunu değiştirmez, ekstremitelerini oynatmaz.	0 1 2 3 4 5	15. İş veya Okulda Sebatsızlık Hastanın iş arama ve sürdürmede, okul ödevlerini tamamlamada, evi temizlemede güçlükleri vardır. Eğer hasta hastanede uyorsa, örneğin toplu oyun oynama gibi koğu etkinliklerini sürdürmez.	0 1 2 3 4 5		
3. Anlamlı Jestlerin Yokluğu veya Azalması Hasta fikirlerini ifade etmede bir yardımcı olarak vücut konumunu değiştirmez ve el jestlerini kullanmaz.	0 1 2 3 4 5	16. Fiziksel Anergia (Hareketsizlik) Hasta fiziksel olarak hareketsiz olma eğilimindedir. Saatlerce oturabilir ve hiçbir kendiliğinden hareket göstermez.	0 1 2 3 4 5		
4. Zayıf Göz İlişkisi Hasta göz ilişkisinden kaçınır ve konuşması esnasında bile boşluğa dalgın dalgın bakar.	0 1 2 3 4 5	17. İradesizlik/İlgisizliğin Bütünsel Derecelendirilmesi Eğer özellikle belirgin ise, asıl ağırlık bir veya iki önemli belirtiye verilmelidir.	0 1 2 3 4 5		
5. Duygulanımsal Yanıtsızlık Hasta uyarıldığında gülmez veya gülümsemez.	0 1 2 3 4 5	ANHEDONİ-ASOSYALLIK/ZEVK ALAMAMA-TOPLUMSAL İLİŞKİ KURAMAMA	0 1 2 3 4 5		
6. Uyumsuz Duygulanım Hastanın duygulanımı basit bir biçimde düz veya küntleşmiş olmaktan daha çok uyumsuz veya uyumsuzdur.	0 1 2 3 4 5	18. Oyalanıcı İlgisi ve Etkinlikler Hastanın ilgileri çok az veya hiç yoktur. Bu ilgilerin hem niteliği hem de niceliği dikkate alınmalıdır.	0 1 2 3 4 5		
7. Sesteki Esnekliğin Eksikliği Hasta normal sesle ilgili vurgu kalıplarını kullanmada başınsızdır ve genellikle monoton bir biçimde konuşur.	0 1 2 3 4 5	19. Cinsel İlgisi ve Etkinlik Hasta cinsel ilgisi ve etkinlikte bir azalma gösterebilir veya etkin olduğunda da zevk almada bir azalma vardır.	0 1 2 3 4 5		
8. Duygulanımsal Düzleşmenin Bütünsel Derecelendirilmesi Bu derecelendirme, özellikle yanıtsızlık, göz ilişkisi, yüz ifadesi ve sesteki esneklik başta olmak üzere belirtilerin ayrıntılı şiddeti üstüne yoğunlaşmalıdır.	0 1 2 3 4 5	20. Yakınlık ve Dostluk Kurma Yeteneği Hasta, özellikle karşı cins ve ailesiyle hasta olmak üzere yakın veya dostça ilişkiler kurmada bir yetersizlik sergiler.	0 1 2 3 4 5		
ALOGİA (Düşünce/Fikir Yoksulluğu)	0 1 2 3 4 5	21. Arkadaş ve Akranlar ile İlişkiler Hastanın çok az arkadaşı vardır veya hiç yoktur. Bütün zamanını yalnız geçirmeyi tercih eder.	0 1 2 3 4 5		
9. Konuşma Yoksulluğu Hastanın sorulara yanıtları miktar olarak kısıtlıdır; kısa, somut ve özensiz olma eğilimi gösterir.	0 1 2 3 4 5	22. Anhedoni - Asosyalitenin Bütünsel Derecelendirilmesi Bu derecelendirme hastanın yaşı, aile durumu vb. durumları da hesaba katarak ayrıntılı şiddeti yansıtmalıdır.	0 1 2 3 4 5		
10. Konuşma İçeriğinin Yoksulluğu Hastanın yanıtları miktar olarak yeterlidir; fakat muğlak, aşırı somut veya aşırı genelleme eğilimindedir ve çok az bilgi aktarır.	0 1 2 3 4 5	DİKKAT	0 1 2 3 4 5		
11. Blokaj Hasta, kendiliğinden veya konuştuğu konu hatırlatıldığında, düşünce dizisinin kesintiyi uğradığını ifade eder.	0 1 2 3 4 5	23. Sosyal Dikkatsizlik Hasta ilgisiz görünür. Uyuşturucu madde etkisindeymişçesine bir görünüm içindedir.	0 1 2 3 4 5		
12. Yanıt Süresinde Uzama Hasta soruları yanıtlamak için fazla zamana gereksinime duyar. Bu konu hatırlatıldığında, hastanın sorunun farkında olduğu görülür.	0 1 2 3 4 5	24. Zihinsel Durum Testleri Esnasında Dikkatsizlik 7 (yeddi) rakamıyla yapılan seri testleri (en az beş çıkarma işlemi olmalı ve 'Dünya' kelimesini gerive doğru harf harf okuma testi)	0 1 2 3 4 5		
13. Alogianın Bütünsel Derecelendirilmesi Alogianın çekirdek özellikleri, konuşma ve düşünce içeriğinin yoksulluğudur.	0 1 2 3 4 5	25. Dikkatin Bütünsel Derecelendirilmesi Bu derecelendirme, klinik olarak ve testler açısından hastanın ayrıntılı yoğunlaşmasını değerlendirmelidir.	0 1 2 3 4 5		

PUANLAMA: Duygulanımsal düzleşme/küntleşme:

Alogia:

Avolution/Apati:

Anhedoni/Asosyalilik:

Dikkat:

TOPLAM PUAN:

EK 8. Stroop Testi

STROOP TESTİ TBAG FORMU*

KAYIT FORMU

Adı Soyadı : Uygulayıcının
Doğum Tarihi :/...../..... Adı Soyadı :
Yaşı : Uygulama Tarihi :/...../.....
Cinsiyeti : Uygulama Yeri :
Eğitim Düzeyi :

Bölüm I: Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma

M S K Y
Y M S K
Y K M S
K Y S M
S K Y M
K M S Y

Bölüm II: Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma

M S K Y
Y M S K
Y K M S
K Y S M
S K Y M
K M S Y

Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme

Y M S K
S K Y M
M Y S K
M S K Y
K Y M S
S Y M K

Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan Kelime Rengi Söyleme

Y M S K
S K Y M
M Y S K
M S K Y
K Y M S
S Y M K

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
BÖLÜM I			
BÖLÜM II			
BÖLÜM III			
BÖLÜM IV			
BÖLÜM V			

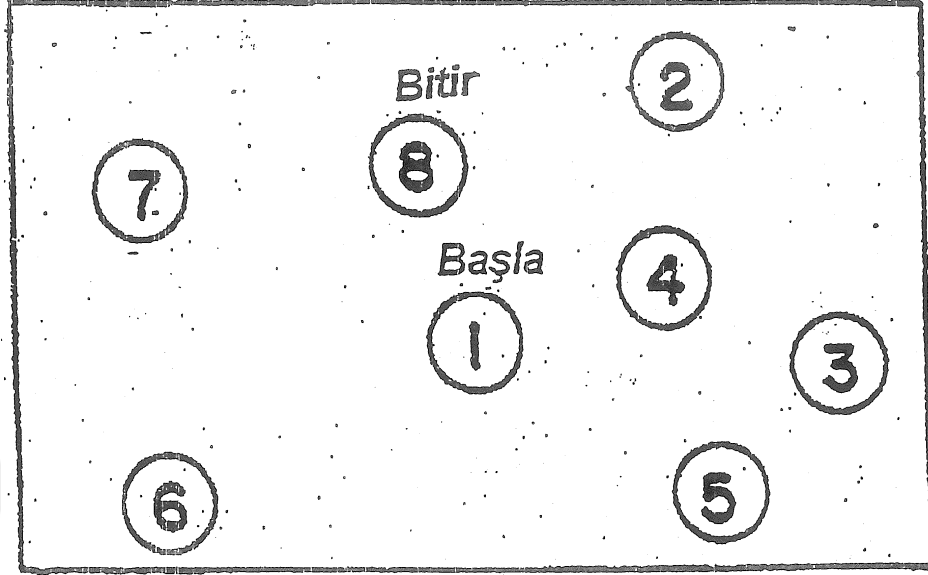
Bölüm V: Renk İsmi Olan Kelime Rengi Söyleme

Y M S K
S K Y M
M Y S K
M S K Y
K Y M S
S Y M K

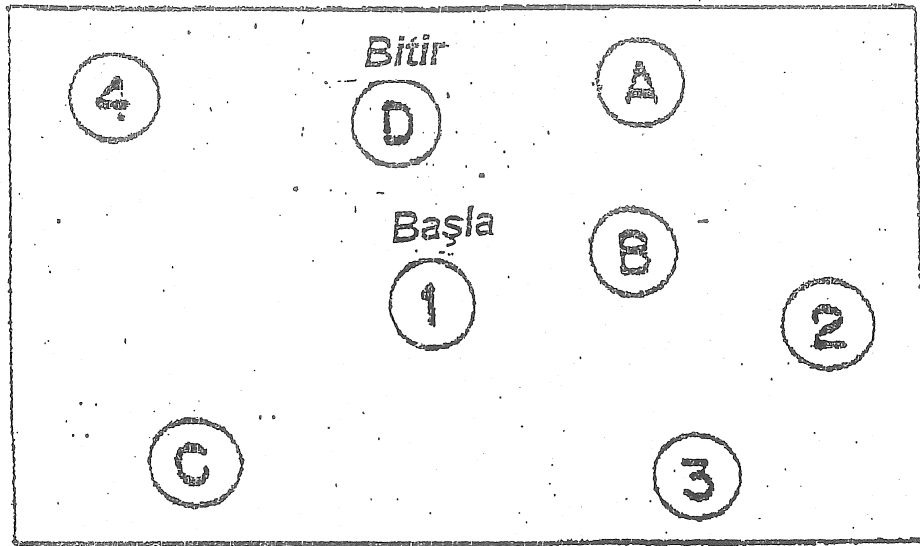
*BİLNOT Bataryasının araştırma ve geliştirme çalışmaları TBAG-Ü / 17-2 sayılı proje ile TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

EK 9. İz Sürme Testi

ÖRNEK



ÖRNEK



İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ KAYIT FORMU

[illegible]105