



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANISI BULUNAN VE BULUNMAYAN
ŞİZOFRENİ HASTALARI İLE SAĞLIKLI KONTROLLERİN SERUM
YKL-40 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve ŞAVLI

BOLU 2025

T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANISI BULUNAN VE BULUNMAYAN
ŞİZOFRENİ HASTALARI İLE SAĞLIKLI KONTROLLERİN SERUM
YKL-40 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve ŞAVLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ

BOLU 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma şansı bulduğum, tezimin her aşamasında çok değerli katkıları olan, desteğini ve anlayışını her zaman hissettiren tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. M. Hamid BOZTAŞ’a,

Eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, iyi bir hekim olmak adına kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Özden ARISOY’a, Doç. Dr. Filiz ÖZDEMİROĞLU’na,

Meslekle tanışmamın onun kanatları altında olmasından gurur ve mutluluk duyduğum, mesleği sevmemde çok büyük payı olan, asistanlık sürecim boyunca hem eğitimim hem de kişisel gelişimimde bana rehberlik eden, karşıma çıkan her engelde farklı perspektiflerden bakmamı sağlayarak bana destek olan, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Abdullah YILDIRIM’a,

Asistanlığım süresince güzel anılar biriktirdiğim, birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve hep güzel hatırlayacağım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimize, sekreter ve personellerimize,

Asistanlığa başladığım andan itibaren her daim yanımda olan, bana düşünceleri ve varlıklarıyla destek veren, hüznlerimi, mutluluklarımı ve heyecanımı paylaştığım, bazen iş arkadaşım, çoğu zaman psikoterapistim ama en çok da dostlarım olan Dr. Merve BAŞ ve Dr.İsranur EVİN’e,

Sevgi ve desteğini her daim hissettiğim, tez sürecinin ruhsal ve mental yükünü varlığıyla her zaman hafifleten canım arkadaşım Esra BAŞTÜRK’e,

Hep yanımda olduklarını bildiğim ve bunun için kendimi her zaman şanslı hissedeceğim, her zaman büyük bir sevgiyle ve sonsuz bir anlayışla beni destekleyip güç veren, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili annem, babam ve canım ablama,

Varlığıyla bana güç veren, hiç azalmayan sevgisi, sabrı, desteği ve hayatıma kattığı bütün renkler için sevgili Alp Eren TURHAN’a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve ŞAVLI

Bolu, 2025

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar VE GRAFİKLER	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 ŞİZOFRENİ.....	5
2.1.1 Tarihçe	5
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.1.4 Etiyoloji	7
2.1.4.1 Genetik Varsayım.....	7
2.1.4.2 Obstetrik Anomaliler ve İntrauterin Enfeksiyonlar.....	8
2.1.4.3 Nörogelişimsel Hipotez.....	9
2.1.4.4 Nörodejeneratif Hipotez.....	9
2.1.4.5 Nörokimyasal Hipotez	10
2.1.4.6 Stres Diyatez Modeli.....	10
2.2 ŞİZOFRENİ VE İNFLAMASYON	11
2.3 YKL-40 VE İNFLAMASYON	15
2.3.1 Psikiyatrik ve Nörolojik Hastalıklarda YKL-40.....	17
2.4 ŞİZOFRENİ VE TİP 2 DİYABETES MELLİTUS	20
2.5 TİP 2 DİYABETES MELLİTUS, İNFLAMASYON VE YKL-40	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	26
3.2 ÇALIŞMAYA KABUL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	27
3.2.1 Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hasta Grubu İçin Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	27

3.2.2 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hasta Grubu İçin Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	27
3.2.3 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan ve Bulunmayan Şizofreni Hasta Grubunda Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	27
3.2.4 Sağlıklı Kontrol Grubunda Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	28
3.2.5 Sağlıklı Kontrol Grubunda Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	28
3.3 ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEKLER.....	29
3.3.1 Sosyodemografik Veri Formu	29
3.3.2 DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I/ Klinik Versiyon)	29
3.3.3 Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS).....	30
3.3.4 Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİ-Ş).....	30
3.4 LABORATUAR YÖNTEMİ.....	30
3.4.1 YKL-40'ın Ölçümü ve Hesaplanması	30
3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4. BULGULAR	31
4.1 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan-Bulunmayan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	32
4.2 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan-Bulunmayan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Özgeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması	34
4.3 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan ve Bulunmayan Şizofreni Hastalarının Hastalığa İlişkin Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	35
4.4 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarında Diyabet Süresi, Güncel Antidiyabetik Tedavileri ve Tüm Grupların HbA1c Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	37
4.5 Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastaları İle Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarının PANSS ve KGİ-Ş Puanlarının Karşılaştırılması.....	38
4.6 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan-Bulunmayan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Serum YKL-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
4.7 Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastalarında Yaş, Eğitim Yılı, PANSS, KGİ-Ş Arasındaki Korelasyonlar.....	41
4.8 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarında Yaş, Eğitim Yılı, PANSS, KGİ-Ş Arasındaki Korelasyonlar.....	42

4.9 Serum YKL-40 Düzeyleri İle Yaş, Eğitim Yılı Arasındaki Korelasyonlar	44
4.10 Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastalarının Serum YKL-40 Düzeyi İle Hastalık Verileri Arasındaki Korelasyonlar	45
4.11 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarının Serum YKL-40 Düzeyi İle Hastalık Verileri Arasındaki Korelasyonlar	45
4.12 Serum YKL-40 Düzeyleri İle Diyabet Süresi ve HbA1c Değerleri Arasındaki Korelasyonlar	46
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR.....	60
8. EKLER.....	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CRP: C-reaktif protein

CHI3L1: Kitinaz 3 benzeri protein

DSM: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı

FEP: İlk Atak Psikoz

GABA: Gama-aminobütirik Asit

GWAS: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları

IFN- γ : İnterferon-gama

IL: İnterlökin

KGİ-Ş: Klinik Global İzlenim Ölçeği-Şiddet

MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1

MLR: Monosit-Lenfosit Oranı

MS: Multiple Skleroz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NLR: Nötrofil-Lenfosit Oranı

NMDA: N-metil-D-aspartat

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

PLR: Trombosit-Lenfosit Oranı

sIL-2R: Çözünür İnterlökin-2 Reseptörü

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü-beta

TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

YKL40: Kitinaz 3 benzeri protein

ŞEKİLLER

Şekil 1. CHI3L1 (YKL40) Sinyal Yolakları.....	15
Şekil 2. YKL-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	40



TABLÖLAR ve GRAFİKLER

Tablo 4.1.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastaları, Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.2.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastaları, Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Özgeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması	34
Tablo 4.3.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hasta Grubu İle Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hasta Grubunun Hastalığa İlişkin Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.3.2: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan ve Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarının Güncel Tedavilerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 4.4.1 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarında Ortalama DM Süreleri ve Komorbid T2DM Tanısı Bulunan-Bulunmayan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin HbA1c Değerleri	37
Tablo 4.5.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Grubu ile Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Grubunun PANSS ve KGİ-Ş Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.6.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastaları, Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Serum YKL-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.7.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastalarında Yaş, Eğitim Yılı, PANSS, KGİ-Ş Arasındaki Korelasyonlar	42
Tablo 4.8.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarında Yaş, Eğitim Yılı, PANSS, KGİ-Ş Arasındaki Korelasyonlar	43
Tablo 4.9.1: Serum YKL-40 Düzeyleri İle Yaş, Eğitim Yılı Arasındaki Korelasyonlar	44
Tablo 4.10.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastalarında Serum YKL-40 Düzeyi İle Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Süresi, Hastaneye Yatış Sayısı, PANSS, KGİ-Ş Skorları Arasındaki Korelasyonlar	45

Tablo 4.11.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarında Serum YKL-40 Düzeyi İle Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Süresi, Hastaneye Yatış Sayısı, PANSS, KGI-Ş Skorları Arasındaki Korelasyonlar	45
Tablo 4.12.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarının DM süresi, HbA1c Değerleri ile Serum YKL-40 Düzeylerinin Korelasyonu...	46
Tablo 4.12.2: Tüm Katılımcılarda Serum YKL-40 İle HbA1c Arasındaki Korelasyonlar	46



ÖZET

Giriş ve Amaç: Şizofreni, dünya çapında insanların yaklaşık %1'ini etkileyen ve yeti yitimine neden olan ilk 10 hastalık arasında yer alan kronik ruhsal bir bozukluktur. Şizofreni hastalığının etyopatogenezinde inflamasyon ve nöroinflamasyonun oynadığı role ilişkin çalışmalara olan ilgi son yıllarda artmaktadır. Şizofreni hastalığına benzer şekilde Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM)'un patogenezinde de inflamatuvar süreçlerin temel bir rol oynadığı bilinmektedir. Şizofreni hastalarında T2DM genel nüfusa göre daha fazla görülmektedir. Şizofreni ve T2DM oluşumunda ortak bazı patofizyolojik mekanizmaların yanı sıra inflamatuvar süreçlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda, bir proinflamatuvar belirteç olan YKL-40 serum düzeylerini komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastaları, komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırdık. Bu çalışmanın amacı, sağlıklı kontroller, komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastaları ve komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastalarının serum YKL-40 seviyeleri arasında fark olup olmadığını ve serum YKL-40 seviyeleri ile şizofreni hastalarındaki hastalık semptomlarının şiddeti arasında ilişki bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi EAH Psikiyatri Anabilim Dalı ve Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'ne başvuran DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı konulmuş 36 komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastası, 36 komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastası ve 36 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 108 kişi dahil edilmiştir. Çalışma grupları yaş, cinsiyet ve eğitim yılı açısından eşleştirilmiştir. Tüm katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuş, tanı amaçlı hastaları değerlendirmek için SCİD I ile görüşme yapılmıştır. Hasta gruplarına Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlem Ölçeği-Hastalık Şiddeti alt ölçeği (KGİ-Ş) uygulanmıştır. Tüm katılımcılardan venöz kan örnekleri alınmış, serum YKL-40 düzeyleri laboratuarda

ELİSA kit kullanılarak ölçülmüştür. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 27.0 paket programı kullanılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: Çalışmamızda, T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastaları, T2DM tanısı bulunan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum YKL-40 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışma sonuçlarımız, YKL-40'ın bu grupları ayırt etmek için güvenilir bir biyomarker olmayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, her iki şizofreni grubunda da YKL-40 düzeyleri ile Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlem Ölçeği (KGI-Ş) puanları gibi hastalık şiddeti göstergeleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır, bu da YKL-40'ın hastalık şiddeti için değerli bir belirteç olmayabileceğini göstermektedir. Ek olarak, YKL-40 düzeyleri ile hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve hastaneye yatış sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Önceki çalışmalar şizofreni ve T2DM hastalarında serum YKL-40 düzeylerini ayrı ayrı incelemiş olsa da, bilginiz dahilinde, bu çalışma şizofreni hastalarında T2DM komorbiditesi olanlar, T2DM komorbiditesi olmayanlar ve sağlıklı kontrol grubu arasında YKL-40 düzeylerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Bu nedenle, çalışmamız aynı örnekleme YKL-40 ile şizofreni ve metabolik bozukluklar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmalardan biridir. Bu bulgular, şizofrenide YKL-40 düzeyleri ile komorbid metabolik durumlar arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için, ilaç almamış ilk atak psikoz hastaları ve uzunlamasına tasarımlar dahil olmak üzere daha büyük örneklem büyüklüklerine sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Şizofreni, Diyabetes Mellitus, İnflamasyon, Nöroinflamasyon, YKL-40

ABSTRACT

Introduction and Objective: Schizophrenia is a common chronic psychiatric disorder that causes significant morbidity and mortality. In recent years, interest in the role of inflammation and neuroinflammation in the etiopathogenesis of schizophrenia has increased. Similarly, inflammatory processes are known to play a fundamental role in the pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). T2DM is observed more frequently in patients with schizophrenia compared to the general population. It is thought that some shared pathophysiological mechanisms, including inflammatory pathways, may contribute to the development of both schizophrenia and T2DM. In this study, we compared the serum levels of YKL-40, a pro-inflammatory biomarker, among schizophrenia patients without comorbid T2DM, schizophrenia patients with comorbid T2DM, and healthy controls. The aim of this study was to investigate whether there is a difference in serum YKL-40 levels among healthy controls, schizophrenia patients with comorbid T2DM, and those without T2DM, and to examine whether there is a relationship between serum YKL-40 levels and the severity of clinical symptoms in schizophrenia patients. This study aimed to investigate whether there is a difference in serum YKL-40 levels among healthy controls, schizophrenia patients with comorbid type 2 diabetes mellitus (T2DM), and those without T2DM and to examine whether there is a relationship between serum YKL-40 levels and the severity of clinical symptoms in schizophrenia patients.

Materials and Methods: A total of 108 participants were included in the study: 36 schizophrenia patients without comorbid T2DM, 36 schizophrenia patients with comorbid T2DM, and 36 healthy controls. Participants were matched for age, sex, and years of education. After obtaining informed consent from all participants, sociodemographic and clinical data forms were completed, and patients were evaluated using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Clinical Global Impression – Severity subscale (CGI-S) were administered to the patient groups. Serum samples were collected from both patients and controls to measure YKL-40 levels. Venous blood samples were collected from all participants, and serum YKL-40 levels were

measured in the laboratory using an ELISA kit. SPSS 27.0 statistical package program was used in the analysis of the data.

Results and Conclusion: Our study found no statistically significant differences in serum YKL-40 levels among schizophrenia patients without T2DM, those with T2DM, and the healthy control group. Our study results suggest that YKL-40 may not be a reliable biomarker for differentiating between these groups. We also found no correlations between YKL-40 levels and disease severity indicators such as PANSS and CGI-S scores in either schizophrenia group, indicating that YKL-40 may not be a valuable marker for disease severity. Additionally, there was no significant association between YKL-40 levels and age at onset, duration of illness, or number of hospitalizations. Although previous studies have examined serum YKL-40 levels in schizophrenia and T2DM separately, to our knowledge, this is the first study to compare YKL-40 levels in schizophrenia patients with comorbid T2DM, schizophrenia patients without T2DM, and healthy controls. Thus, our study is among the first to evaluate the relationship between YKL-40 and both schizophrenia and metabolic disorders within the same sample. These findings suggest that further studies with larger sample sizes, including drug-naïve first-episode psychosis patients and longitudinal designs, are needed to better understand the relationship between YKL-40 levels and comorbid metabolic conditions in schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, Diabetes Mellitus, Inflammation, Neuroinflammation, YKL 40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni genellikle genç yaşta başlayan, toplumun her kesiminde görülebilen, özellikle düşünce ve algı alanlarında ciddi bozulmalarla karakterize, iyileşme ve akut alevlenmelerle seyreden, toplumda önemli bir yeti yitimine neden olup, kişinin sosyal ve mesleki işlevselliğini bozan kronik psikiyatrik bir hastalıktır (1). Şizofreni hastalarının beklenen yaşam sürelerinin genel popülasyona kıyasla 20 yıl daha kısa olduğu bilinmektedir. Bu mortalite artışında, intihar riskinin yanı sıra, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik bozuklukların önemli rolü olduğu düşünülmektedir (2).

Epidemiyolojik veriler şizofreni hastalarında Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) prevalansının genel popülasyona göre 2-5 kat daha yüksek olduğu göstermektedir (3). Geleneksel olarak bu artış antipsikotik ilaç kullanımı, fiziksel hareketsizlik ve sağlıksız beslenme gibi yaşam tarzı faktörlerine bağlansa da, son yıllarda şizofreni ve T2DM arasında biyolojik bir yakınlık olabileceğine yönelik kanıtlar artmaktadır (4). Yapılan son araştırmalar inflamatuvar süreçlerin her iki hastalığın ortak patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Şizofreninin etiyolojisinde daha çok genetik faktörler üzerinde durulsa da çok sayıda hipotez mevcut olup hastalığın etyopatogenezi halen büyük ölçüde anlaşılamamıştır (5). Son yıllarda bu hastalığın etyopatogenezinde immün disfonksiyon ve inflamasyonun oynadığı role ilişkin çalışmalara olan ilgi gittikçe artmaktadır (6).

İnflamatuvar yanıtın zayıf ancak kalıcı seyreden hali olan sistemik düşük dereceli inflamasyonun psikotik bozukluklar, affektif bozukluklar, nevrotik bozukluklar gibi pek çok psikiyatrik hastalıkta yaygın olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (7). Genom çapında ilişkilendirme (GWAS) çalışmaları, şizofreni patogenezinde rol oynayan bağışıklıkla ilişkili genetik varyasyonları tanımlamıştır; yapılan epidemiyolojik çalışmalar ise enfeksiyonların ve otoimmün hastalıkların şizofreni gelişiminde önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir (8, 9). Son araştırmalar, şizofreni hastalarının plazma ve beyin omurilik sıvısında interleukin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde artış olduğunu göstermektedir (10).

İmmün aracılı mekanizmalar yalnızca psikiyatrik bozuklukların değil, aynı zamanda metabolik hastalıkların patogeneğinde de önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda T2DM patogeneğinde inflamatuvar süreçlerin temel bir rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle düşük dereceli kronik inflamasyon, bağışıklık sisteminin uzun süreli ve hafif düzeyde aktivasyonu ile karakterize olup, T2DM gelişiminde kritik bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Bu süreçte başta TNF- α ve IL-6 olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin artışı, insülin sinyal iletimini bozarak insülin direncine yol açar ve glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyerek hiperglisemi gelişimini kolaylaştırır (11, 12).

Öne çıkan bazı araştırmalar şizofreni ile T2DM arasında örtüşen patofizyolojik süreçlerin bulunduğunu ve metabolik komorbiditelerin şizofreni hastalığının erken evrelerinde ortaya çıkabileceğini göstermektedir (13). Bu doğrultuda, şizofreni etyopatogeneğinde rol oynayan inflamatuvar mekanizmaların, bu hastalarda T2DM gibi eşlik eden metabolik hastalıkların gelişimine de katkı sağlayan ortak biyolojik zemin oluşturabileceği düşünülmektedir (14). Güncel araştırmalar, şizofreni tanısı alan bireylerde saptanan yüksek düzeydeki inflamatuvar biyobelirteçlerin, ilerleyen dönemlerde Tip 2 diyabet gelişme riskine işaret edebileceğini ve bu biyobelirteçlerin prediktif potansiyele sahip olabileceğini bildirmiştir (15).

Kitinaz 3 benzeri protein 1 (CHI3L1) ya da insan kıkırdak glikoprotein 39 (HC-gp39) olarak da bilinen ilk defa 1989 yılında tanımlanan YKL-40, 40 kDA ağırlığında bir glikoproteindir (16). Makrofajlar, nötrofiller, kondrositler ve sinovyal fibroblastlar dahil olmak üzere birçok hücre tarafından eksprese edilen YKL-40'ın akut ve kronik inflamasyonda, hücre dışı matriksin remodellinginde etkin rol oynadığı bildirilmiştir (17, 18). İnflamatuvar süreçler sırasında aktive olan astrosit hücreleri tarafından da YKL-40'ın üretildiği gösterilmiştir ve YKL-40 glial hiperaktivitenin biyolojik belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (19). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının hipokampus ve prefrontal korteks bölgelerinde YKL-40 mRNA düzeylerinin artış gösterdiği tespit edilmiştir (20, 21).

Şizofreni gelişiminde immün aktivasyonun rolünden yola çıkan bir çalışmada, ilk atak psikoz (FEP) hastalarının plazma ve beyin omurilik sıvısında YKL-40 düzeyleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda FEP hastalarında plazma YKL-40 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu, ayrıca FEP hastalarının BOS'unda YKL-40 seviyelerinde sınırdan anlamlı

bir artış gözleendiği bildirilmiştir. Araştırmacılar, YKL-40'ın şizofreni başlangıcı ve hastalığın ilerleyişindeki potansiyel rollerini daha net aydınlatabilmek için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamışlardır (22).

Şahin ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir çalışmada, bipolar bozukluk hastalarının serum YKL-40 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmış ve YKL-40'ın bipolar bozukluğun tanı ve takibinde belirteç olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (23). Şahin ve arkadaşlarının çalışması, YKL-40'ın yalnızca bipolar bozuklukta değil, benzer inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı şizofreni hastalığında da tanı ve takipte belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmemize neden olmuştur.

Ayrıca YKL-40'ın T2DM, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar gibi subklinik inflamasyon ve endotel disfonksiyonunun eşlik ettiği durumlarda plazma düzeyleri artış göstermektedir (24). Birçok çalışmada, T2DM hastalarında YKL-40 düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. T2DM hastalarında YKL-40 seviyelerinin insülin direnci, HbA1c ve HOMA-IR gibi metabolik parametrelerle pozitif korelasyon gösterdiği ve subklinik inflamasyonun göstergesi olabileceği belirtilmiştir (25).

Literatürde şizofreni hastalarında YKL-40 ile T2DM arasındaki ilişkiyi doğrudan ele alan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Ancak 2018 yılında gerçekleştirilen boylamsal bir çalışmada, psikotik bozukluk tanısı alan bireylerde serum YKL-40 düzeylerinin yüksek olup olmadığı ve bu yüksekliğin, 13 yıllık takip sürecinde T2DM gelişimiyle ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Bulgular, psikotik bozukluğu olan bireylerde YKL-40 düzeylerinin başlangıçta, mevcut metabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak anlamlı yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca psikotik bozukluğu olan bireylerde, başlangıçta yüksek YKL-40 düzeylerinin ilerleyen yıllarda T2DM gelişme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26). Bu bulgular bize YKL-40'ın yalnızca inflamatuvar yanıtın bir göstergesi değil, aynı zamanda şizofreni ve T2DM gibi hastalıkların gelişiminde rol oynayan ortak biyolojik mekanizmalarla da ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Her ne kadar uluslararası literatürde şizofreni hastalarında inflamasyonla ilişkili biyobelirteçlerin ve Tip 2 diyabetin birlikteliğini araştıran çalışmalar bulunsa da, ülkemizde şizofreni tanılı bireylerde T2DM komorbiditesi ile YKL-40 düzeylerini birlikte ele alan bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Bu çalışma ile amaçlanan, şizofreni hastalarında proinflamatuvar bir biyobelirteç olan

YKL-40'ın düzeylerinin artış gösterip göstermediğini değerlendirmek ve bu artışın komorbid T2DM bulunması ile olan ilişkisini incelemektir. Aynı zamanda elde edilecek veriler doğrultusunda, şizofreni etyopatogenezeine ilişkin yeni ipuçları sunulması ve bu doğrultuda gelecekte geliştirilebilecek tanısall veya terapötik yaklaşımlara katkı sağlanması hedeflenmektedir. Bu amaçla çalışmamızda şizofreni tanılı 36 hasta, şizofreniye eşlik eden komorbid T2DM tanısı bulunan 36 hasta ve 36 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda serum YKL-40 düzeylerini ve ayrıca serum YKL-40 düzeylerinin hastalık şiddetiyle ilişkisini araştırdık. Bu çalışmada aşağıdaki hipotezler sınanacaktır:

1. Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum YKL-40 düzeyleri daha yüksektir.
2. Serum YKL-40 düzeyleri, şizofreni hastalığının şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir.
3. T2DM komorbiditesi bulunan şizofreni hastalarında serum YKL-40 düzeyleri, T2DM komorbiditesi bulunmayan şizofreni hastalarına kıyasla daha yüksektir.
4. Şizofreni hastalarında serum YKL-40 düzeyleri ile HbA1c gibi glukoz metabolizması parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon vardır.
5. Serum YKL-40 düzeyleri, şizofreni hastalarında T2DM gelişimini öngörmeye potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.
6. Serum YKL-40 ölçümleri, şizofreni hastalığının erken tanısında ve metabolik komplikasyonların önlenmesinde klinik bir yardımcı araç olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ŞİZOFRENİ

Şizofreni, genellikle geç ergenlik veya erken erişkinlik döneminde başlayan ve kişinin gerçeklik algısında bozulmalara yol açan bir ruhsal bozukluktur. Sanrı ve varsanılar gibi pozitif belirtilerle birlikte duygulanımda sığlaşma, konuşma miktarında azalma, düşünce içeriğinde fakirleşme ve sosyal içe çekilme gibi negatif belirtilere ek olarak dikkat, bellek, yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlarda bozulmanın eşlik edebildiği; duygu, düşünce, algı ve davranışın etkilenmesi sonucu klinik gidişi, hastalığın seyri ve tedaviye yanıtı kişiden kişiye farklılık gösterebilen, genel olarak kronik ve relapslarla seyreden bir hastalıktır (27, 28).

2.1.1 Tarihçe

Şizofreni tanımı ilk kez 1860 yılında Morel tarafından “*démence précoce*” terimi ile yapılmıştır. 1871'de Hecker “hebefreni”yi ve 1874'te Kahlbaum “katatoni”yi tanımlamıştır. 1896'da Alman ruh hekimi Kraepelin, katatoni ve hebefreniye, paranoid ve basit tipleri de ekleyerek; erken yaşta başlaması ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde bilişsel yıkım olması sebebiyle “*demantia preacox*” (erken bunama) şeklinde tanımlamıştır (29).

1911 yılında kişinin ruhsal hayatındaki yarılmaya (*schism*) dikkat çekerek ‘zihin yarılması’ anlamına gelen ‘şizofreni’ terimini ilk kez kullanan Eugen Bleuler, hastalığın erken yaşta başlamasının ve bunamanın zorunlu olmadığını belirtmiştir (30). Yirminci yüzyıldan sonra tüm dünyada şizofreni ruhsal hastalıklar arasında tanınabilirliği olan bir yer edinmiştir. Güncel yaklaşıma göre ise çeşitli klinik görünüşleri olan, gidiş ve sonlanış bakımından değişiklikler gösteren bozukluklar kümesi olarak kabul edilmektedir (29).

2.1.2 Epidemiyoloji

Şizofreni, dünya genelinde en çok yeti yitimine neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 15-44 yaş arası bireylerde yeti yitimine yol açan hastalıklar arasında şizofreni ilk on sıra içerisinde yer almaktadır (31).

Şizofreninin genel nüfusun yaklaşık %1'ini etkilediği tahmin edilse de hastalığın prevalansı küresel olarak farklılık göstermektedir (32, 33). Farklı ülkelerde gerçekleştirilen prevalans araştırmalarını inceleyen sistematik bir gözden geçirme şizofreni için nokta prevalans ortancasını 4,6/1000 olarak bildirirken, yaşam boyu hastalanma riskini ise % 0,7 olarak bildirmiştir (34). Türkiye’de 1990-2009 yılları arasında yayınlanmış 56 çalışmayı içeren bir sistematik gözden geçirme, genel toplumda şizofreninin yaşam boyu prevalansını 1000’de 8,9 olarak tespit etmiştir (35).

Daha önce yapılan çalışmalarda kadın ve erkeklerde şizofreni yaygınlığı eşit olarak bulunsa da, yakın tarihte yapılan epidemiyoloji çalışmalarında erkek/kadın oranının ortalama 1.4 olduğu saptanmıştır (29). Hastalığın erkeklerde daha erken başlangıç gösterdiği ve kadınlara kıyasla daha şiddetli seyrettiği bildirilmektedir. Erkeklerde şizofreni başlangıç yaşı 15-25 yaşları arası, kadınlarda 25-35 yaşları arası olarak saptanmıştır (36). Kadınlarda menopoz sonrası 55-64 yaş aralığında nadiren ikinci bir pik dönemi görülebilmektedir. Şizofreni, daha nadiren daha erken veya daha ileri yaşlarda da başlayabilmektedir. Hastalık belirtileri 15 yaşından önce başlamışsa erken başlangıçlı ve 45 yaşından sonra başlamışsa geç başlangıçlı şizofreni olarak kabul edilmektedir (37).

2.1.3 Klinik Belirti ve Bulgular

Şizofreni duygu, düşünce, davranış, biliş gibi çeşitli alanlardaki belirtilerin bir araya gelmesiyle oluşan ciddi işlev kaybına yol açan bir sendromdur. Şizofrenide görülen hiçbir klinik bulgu şizofreni için patognomonik olmadığı gibi; şizofrenide görülen her belirti ve bulgu başka psikiyatrik veya nörolojik bozukluklarda da görülebilir. Şizofrenide görülen belirtiler; pozitif, negatif ve bilişsel belirtiler olmak üzere 3 grupta değerlendirilmektedir (38).

Pozitif belirtiler, normalde sağlıklı bireylerde gözlenmeyen düşünce ve davranışların ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Bu belirtiler arasında sanrı, varsanı, dezorganize davranış, dezorganize konuşma ve dezorganize düşünce yer almaktadır. Şizofrenide görülen en temel düşünce içeriği bozukluğu sanrılardır. En sık perseküsyon sanrısı görülmekle birlikte referansiyel, büyüklük, erotomanik, nihilistik, somatik ve kıskançlık sanrıları da görülebilmektedir (39). Sanrılardan sonra, ikinci en yaygın pozitif belirti varsanıdır. İşitsel varsanılar en sık görülen varsanı tipidir ve içerik olarak genellikle tehdit edici, aşağılayıcı veya suçlayıcı

niteliktedir. Görsel varsanlar da oldukça yaygındır, ancak dokunma, koku ve tat alma varsanlarına daha nadir rastlanmaktadır (40). Şizofrenide görülen pozitif semptomlardan biri de düşünce süreçlerindeki bozulmalardır. Bu düşünce bozuklukları; baskılı konuşma, fikir uçuşması, düşünce blokları, enkoherans ve perseverasyon gibi belirtilerle kendini gösterir (41).

Negatif belirtiler, normal işlevlerin azalması veya kaybı şeklinde tanımlanmaktadır. Negatif semptomlar arasında affekte düzleşme yada küntlük, konuşmada azalma (aloji), avolusyon, asosyallik, anhedoni yer almaktadır. Şizofreninin temel semptomlarından olan bu birincil negatif belirtiler ile depresyon ya da antipsikotik ilaçların yan etkilerine bağlı gelişebilen ikincil negatif belirtiler arasında ayırım yapmak, tedavi ve prognoz açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak bu ayırımın klinik olarak net bir şekilde yapılması çoğu zaman güçtür (42).

Şizofrenide bilişsel belirtiler; dikkat, konsantrasyon, hafıza ve yürütücü işlevlerdeki bozulmaları içermektedir. Bu bozulmalar, bireyin bilgiyi işleme, karar verme, plan yapma ve öğrenilen bilgiyi kısa sürede kullanma gibi temel zihinsel becerilerini olumsuz etkiler. Bilişsel işlevlerdeki yetersizlikler, hastalığın negatif ve pozitif belirtilerinden bağımsız olarak bireyin günlük yaşam kalitesini ve işlevselliğini ciddi ölçüde etkilemektedir (43, 44).

2.1.4 Etiyoloji

Şizofreninin etiyolojisine yönelik araştırmalar hastalığın tanımlanmasından bu yana sürmekte olup, etiyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Şizofreninin genetik faktörler, nörotransmitter sistemlerindeki düzensizlikler, bozulmuş nörogelişimsel süreç, nörodejenerasyon, inflamasyon ve immün yanıt anormallikleri gibi birden çok faktörün bir araya gelmesi ile oluşan bir bozukluk olduğu kabul görmektedir.

2.1.4.1 Genetik Varsayım

Genetik faktörler, şizofreni etiyolojisinde en güçlü ve en iyi tanımlanmış risk faktörlerinden biridir. Şizofreninin kalıtsallığının %60-90 olduğu tahmin edilmektedir. Şizofreni olma riski hastalığa yakalanmış akraba sayısı ve şizofreni hastasıyla olan akrabalık derecesi ile doğru orantılıdır (45, 46). Şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında, yaşam boyu hastalığa yakalanma riski

genel popölasyona kıyasla 10 kat artış göstermektedir (47). Yapılan aile çalışmaları ebeveynlerinden birisi şizofreni hastası olan çocuklarda şizofreni gelişme riski %12.5-13.8 aralığında iken, her iki ebeveyn şizofreni hastası ise bu risk %35-46 aralığında saptanmıştır (45, 48). İkiz çalışmaları tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranının %31-78, çift yumurta ikizlerinde ise %8-28 olduğunu göstermiştir (45). Genetik çalışmalara göre şizofreni kalıtılabilirliğinin %64-81 arasında olduğu tahmin edilmekte olup, hastalığın ortaya çıkışında çevresel faktörlerin de belirli ölçüde katkıda bulunduğu düşünülmektedir (49).

Geniş örneklemelerin kullanıldığı bağlantı analizi haritalama çalışmaları NRG1, DTNBP1, DISC1, COMT, DAOA, AKT1 gibi gen bölgeleri ile şizofreni arasında ilişki saptanmıştır (50). Ayrıca 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomlarında şizofreni aday genlerinin bulunduğu dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir (51). 2014 yılında gerçekleştirilen ve bugüne kadar yapılan en geniş katılımlı GWAS çalışmasında, 25'i daha önce bilinen 83'ü yeni toplamda 108 farklı gen şizofreni ile ilişkili bulunmuştur. Bu genlerin bir kısmının inflamatuvar süreçlerde rol oynayan genler olduğu görülmektedir ve GWAS çalışması şizofreni ile immün sistem arasındaki olası ilişkiyi desteklemiştir (8).

2.1.4.2 Obstetrik Anomaliler ve İntrauterin Enfeksiyonlar

Gebelik ve doğum sırasında meydana gelen asfiksi, düşük doğum ağırlığı, kan grubu uyumsuzluğu, uterin atoni, kanama ve konjenital malformasyonlar gibi faktörlerin şizofreni riskini artırdığı bilinmektedir (52). Ayrıca annenin gebelik süresince maruz kaldığı yüksek düzeyde stres, diyabetes mellitus varlığı, sigara ve alkol kullanımı, vitamin D, B6, folik asit başta olmak üzere vitamin eksiklikleri gibi faktörlerin de şizofreni gelişimini artırdığı gösterilmiştir (53).

Perinatal veya prenatal dönemde annenin influenza, toksoplazma, rubella ve HSV(herpes simpleks virus) gibi enfeksiyon etkenlerine maruz kalmasının çocukta şizofreni gelişim riskini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (54). Bu risk artışı inflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtın fetüste sinir hücrelerinin gelişiminde bazı kritik aşamaları aksatarak şizofreni patogenezinde rol oynadığı görüşünü öne çıkarmıştır (55).

2.1.4.3 Nörogelişimsel Hipotez

Şizofreninin nörogelişimsel hipotezi, erken beyin gelişimi sırasındaki genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin bu bozukluğa yol açtığını ileri sürmektedir. Özellikle doğum öncesi ve erken yaşam evrelerinde belirgin olan bu etkiler, erken yetişkinlikte şizofreni semptomlarının ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır (56). Bu varsayıma göre, genetik yatkınlık ve erken gelişimsel etkenlerin birleşimi, beyinde hücre çoğalması, farklılaşması, hücre göçü, programlı hücre ölümü, sinaps oluşumu ve nöron devresi oluşumu gibi aşamaları etkileyerek beyin normal olgunlaşma sürecini bozmakta ve yıllar sonra şizofreni gelişimine neden olmaktadır (42). Ayrıca şizofreni hastalarında sinaptik budanmanın normalden fazla olduğu ve ergenlik döneminde sinaptik budanmanın belirli bir eşiğin üstünde olmasının psikoza başlatabileceği de ileri sürülmektedir (57).

Şizofreni hastalarında beyin gelişimi döneminde akuadukt stenozu, araknoid ve septal kistler, korpus kallozum hipoplazisi gibi yapısal beyin anormallikleri, silik fiziksel anormallikler ve emekleme, yürüme, başını dik tutma, oturma gibi gelişimsel basamaklara yaşıtlarına göre geç ulaşma gibi bulguların sık gözlenmesi nörogelişimsel hipotezi desteklemektedir (58).

2.1.4.4 Nörodejeneratif Hipotez

Şizofreni hastalarında yaşamın erken evresinde başlayan ve semptom vermeden devam eden hastalık sürecinin giderek kötüleşen bir tablo ile karşımıza çıkması nedeniyle nörogelişimsel ve nörodejeneratif süreçlerin bir arada bulunabileceği düşünülmektedir (59).

Şizofrenide hastalığın ilk dönemlerinde negatif belirtilerin belirgin olmaması ve hastalık ilerledikçe belirtilerin artması nörodejeneratif bir sürecin varlığını düşündürmektedir. Ayrıca, tanısı geç konulan veya uzun süre tedavisiz kalan hastalarda prognozun daha kötü seyrettiği gözlemlenmiştir. Uzun süre tedavi almayan ya da tedavi uyumu kötü olan şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyonlardaki kaybın düzenli tedavi alan hastalara göre daha fazla olması da nörodejeneratif süreçle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (60).

2.1.4.5 Nörokimyasal Hipotez

Şizofrenide beyin biyokimyasını inceleyen çalışmalar dopamin, glutamat, GABA, norepinefrin, serotonin ve asetilkolin gibi nörotransmitterler üzerinde durmaktadır. Bu nörotransmitterler arasından dopamin şizofreni ile en sık ilişkilendirilendir (61). Amfetamin ve kokain gibi psikostimülan maddelerin dopaminerjik aktiviteyi artırarak şizofreni benzeri semptomlara neden olması, antipsikotik ilaçların postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke ederek şizofreni semptomlarında klinik düzelme meydana getirmesi dopaminerjik hipotezi güçlendirmektedir (62, 63). Mezolimbik dopamin yolağındaki hiperaktivite sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtilere neden olurken, mezokortikal dopamin yolağındaki azalmış dopaminerjik aktivitenin ise motivasyon kaybı gibi negatif belirtilere ve bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir (64).

Serotonin reseptörlerine bağlanan ve serotonin benzeri etkiler gösteren bir bileşik olan liserjik asit dietilamid (LSD) kullananlarda varsanıların görülmesi şizofrenide hiposerotonin varsayımını desteklemektedir (65). Serotonin 5-HT_{2A} reseptörlerine antagonistik etki gösteren antipsikotik ilaçların şizofreni hastalarında klinik düzelme sağlaması şizofrenide serotonin ve dopamin sistemlerinin birbirleriyle etkileşiminde sorun olduğunu düşündürmektedir (66).

Bir glutamat reseptörü olan N-Metil-D-Aspartat (NMDA)'ın fonksiyonunda bozukluk da şizofreni etiyolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Fensiklidin ve ketamin gibi NMDA antagonistlerinin şizofreni benzeri bir kliniğe yol açması veya şizofreni hastalarında semptomları alevlendirmesi, glutamaterjik sistemin şizofrenideki rolüne dikkat çekmektedir (67).

Beynin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA, dopaminerjik ve glutamaterjik sistemler üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir. GABA hipoaktivasyonunun dopaminerjik hiperaktiviteye yol açarak şizofrenide görülen sanrı ve halüsinasyon gibi pozitif belirtilerin ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir (68).

2.1.4.6 Stres Diyatez Modeli

Bu modele göre, hastalığa genetik yatkınlığı olan bireyler stresle karşılaştıklarında şizofrenin tetiklenebileceği ve hastalık belirtilerinin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Buradaki stres, beden sağlığı ile ilgili problemler,

çeşitli hastalıklar gibi biyolojik kökenli olabileceği gibi sevilen birinin kaybı, göçmen ve etnik azınlık olma, aile içi problemler, ruhsal travma gibi psikososyal faktörler de olabilir (69).

2.2 ŞİZOFRENİ VE İNFLAMASYON

İnflamasyon, mikroorganizmaların veya toksinlerin hücrelere hasar vermesini önlemek ya da hasar sonucu oluşan nekrotik ve ölü dokuları ortamdaki temizlemek amacıyla homeostazisi korumaya yönelik gelişen bir savunma yanıtıdır (70).

İnflamasyon, akut veya kronik olabilir. Akut inflamasyon hızlı başlar ve daha kısa sürer. Akut inflamasyonda ödem ve lökositlerce zengin bir doku infiltrasyonu oluşur. Akut inflamasyona neden olan etken uzaklaştırılınca süreç sonlanırken, yanıtın yetersiz kaldığı durumlarda inflamasyon kronik faza ilerleyebilir. Kronik inflamasyon; makrofaj, lenfosit, plazma hücresi gibi mononükleer hücrelerin infiltrasyonunun izlendiği, iyileşme sürecinde anjiyogenez ve fibrozisin görüldüğü daha uzun süreli bir inflamasyondur (71, 72). Şizofrenide, kronik düşük dereceli inflamasyonun olduğu görüşü kabul edilmektedir (73).

İmmün sistem doğal ve kazanılmış (edinsel) bağışıklık olmak üzere ikiye ayrılır. Doğal bağışıklık sürekli aktif rol alan hızlı ve spesifik olmayan bir yanıt oluştururken, kazanılmış bağışıklık ise özgün yanıt oluşturma yanısıra yavaş aktive olup immünolojik belleğin oluşumunu sağlar. Bağışıklık sisteminin en başta gelen bariyerini doğal immün cevap oluşturur. Doğal immünite; yapısal bariyerler, miyeloid hücrelerin (makrofaj, monosit, nötrofil ve naturel killer (NK) hücreler) olduğu hücresel bileşenler ile akut faz reaktanları ve kompleman sistem elemanlarından oluşan humoral bileşenleri içermektedir. Edinsel bağışıklıkta ise lenfositler, antikorlar ve sitokinler rol alır. T lenfositler hücresel immüniteyi, B lenfositler tarafından üretilen antikorlar ise humoral immüniteyi oluşturur (74, 75).

Sitokinler bağışıklık sisteminde iletişimi sağlayan ve düzenleyici rol alan moleküllerdir. Sitokinlerin inflamatuvar süreçlerde hem doğal hem de edinsel bağışıklık sisteminin dengelenmesi, diferansiasyonu, lenfositlerin toplanması ve aktivasyonu gibi birçok önemli işlevi bulunmaktadır (76, 77). Sitokinler proinflamatuvar sitokinler ve antiinflamatuvar sitokinler olmak üzere ikiye ayrılır.

Proinflamatuvar sitokinler IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerdir ve bunlar inflamatuvar reaksiyonları arttırmalıdır. Antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-10, IL-13 ve TGF- β gibi sitokinler ise inflamatuvar reaksiyonları baskırlar (78). Sitokinler hem periferik hücreler (monosit, makrofaj, dentritik hücreler gibi), hem de santral sinir sistemindeki glial hücreler (astrositler, mikroglialar) ve nöronlar tarafından sentezlenebilir. Sinaptik plastisite ve sinir iletimi gibi farklı nöral etkileşimlerde de rol oynarlar (79).

Sinir dokusunun inflamasyonu olan nöroinflamasyon, hasar gören beyin bölgesini sağlıklı dokudan ayıran, hasarlı hücreleri yok eden ve ekstraselüler matriksi tamir eden homeostazisi sağlamaya yönelik bir mekanizmadır (80). Santral sinir sisteminde bulunan ve nöroinflamasyona yanıt olarak aktive olan hücreler mikroglialar ve astrositlerdir. Mikroglialar, santral sinir sistemindeki immün cevabın ilk ve temel hücresi olup başlıca görevi doğal immün yanıtı uyarmaktır (81). Normal koşullarda dinlenme halinde olan mikroglialar nöronal hasar, enfeksiyöz ajanlar veya toksik maddeler gibi beyin için tehdit oluşturan uyarıları algıladıklarında aktive olurlar. Aktive olan mikroglialar, çok sayıda reseptörün sentezini artırırken, proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını da belirgin biçimde artırır. Mikroglial aktivasyonla birlikte artan proinflamatuvar sitokin salınımı, kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü bozarak periferik immün hücrelerin ve inflamatuvar moleküllerin beyin parankimine kontrolsüz geçişine neden olur; bu durum nöronal işlevlerin bozulmasına sebep olabilir (76).

Mikroglial aktivasyon aslında merkezi sinir sistemini ve organizmayı inflamatuvar süreçte koruyucu bir rol üstlenir. Ancak uzun süreli ve aşırı düzeydeki mikroglial aktivasyon önemli patolojik değişikliklere, depresif belirtilere ve bilişsel bozulmaya neden olabilir (82). Şizofrenide nöroinflamatuvar hipoteze göre ise, kalıcı mikroglial aktivasyonun sitotoksik etkilerine sekonder nöronal dejenerasyon, nörogenezde azalma, sinaptik disfonksiyon olduğu ve dolayısıyla hastalığın ilerlemesine neden olabileceği düşünülmektedir (83).

Yüksek mikroglial aktivite gösteren translokator-protein PBR28 ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) beyin görüntüleme çalışmaları, şizofreni hastalarında mikroglia aktivasyonunun arttığını ortaya koymuştur (84).

Astrositler sinaps oluşumu, nöronal plastisite ve nöronal başkalaşımda düzenleyici roller üstlenirler. Aktive olan astrositler sitokin ve reaktif oksijen türevleri gibi inflamatuvar süreçten sorumlu molekülleri de üretirler. Yapılan birçok

çalışma şizofrenideki nöroinflamasyonda mikrogliaların yanında anormal astrosit fonksiyonlarının da rol oynadığını göstermektedir (85, 86).

Psikoz gelişimine yatkın bireylerde, stres ve/veya patojen maruziyeti, mikroglia ve astrositlerin aşırı aktivasyonuna neden olabilir. Aktive olan astrositler çeşitli sitokinler (özellikle IL-6, IL-10 ve TGF- β) salgılar, bu da triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) enziminin aktivitesini stimüle eder ve triptofandan kinürenik asit (KYNA) üretimi artar. KYNA, hem NMDA reseptörlerinin (NMDA-R) hem de $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin reseptörlerinin ($\alpha 7$ nAChR) sinyallemesini inhibe eder. NMDA reseptör hipoaktivitesi, şizofreni etiyopatogenezinde uzun süredir öne sürülen mekanizmalardan biridir. Diğer yandan, aktive olan mikroglialar bazı proinflamatuvar sitokinler (özellikle IL-1 β , IL-12 ve TNF- α) salgılar, bu da indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) enziminin aktivitesini artırır. Bu durum, 5-HT (serotonin) biyosentezinde azalmaya ve aynı zamanda kinolinik asit (QUIN) ve 3-hidroksikinürenin (3-OH KY) artışına neden olur. QUIN ve 3-OH KY'nin nörotoksiktir ve inflamasyon aracılı nörotoksositeye, yani nörodejenerasyona katkıda bulunabilir. Salınan proinflamatuvar sitokinler nedeniyle artmış hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen fonksiyonları, ilk basamakta inflamasyonu kontrol etmeye yarar. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinden salınan kortikotropin salınım hormonu (CRH), normal koşullar altında anterior hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonunu uyarır ve ACTH'ın etkisiyle adrenal korteksten kortizol (CORT) salınımı artar. Normal koşullarda kortizol, HPA ekseninde negatif geri bildirim yoluyla proinflamatuvar aktiviteyi bastırır. Ancak kortizol düzeylerinin uzun süreli yüksekliği, hipokampüste atrofiye neden olur. Bu atrofi de hipokampüsteki glukokortikoid reseptörlerinin sayısında azalmaya yol açarak HPA eksen negatif geri bildirim döngüsünün kırılmasına neden olur. Bu inhibitör mekanizmanın bozulması şizofrenide inflamatuvar yanıtların gelişimine ve artmasına katkıda bulunabilir (87).

Son yıllarda immün sistem ile şizofreni ilişkisini açıklamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır, bu araştırmaların çoğu periferik sistem ve beyin omurilik sıvısında inflamatuvar sitokinler ve diğer ölçülebilen immün mediyatörler üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan birçok klinik çalışmada şizofreni hastalarının periferik kanında ve beyin omurilik sıvısında proinflamatuvar belirteç ve sitokinlerin yükseldiği tespit edilmiştir (88, 89). Artan serum/plazma C-reaktif protein (CRP),

prostaglandin E2 (PGE2), IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α seviyeleri, şizofrenide artan periferik immün yanıtın bir göstergesidir (85, 90).

Minimal tedavi altında veya ilaçsız ilk atak şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda, periferik IL-1 β , IL-6, TNF- α , çözünür IL-2 reseptörü (sIL-2R) ve IL-8 seviyelerin yükseldiği bildirilmiştir (87). Akut nüksetme ve ilk psikotik atak geçiren şizofreni hastaları ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , TGF- β , IFN- γ ve sIL-2R düzeylerinin şizofreni hastalarında anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. IL-1 β , IL-6 ve TGF- β düzeyleri ilk atak ya da akut nüks dönemlerinde arttığı ve antipsikotik tedavi sonrası azaldığı için bu sitokinler atak belirteçleri (state marker) ; IL-12, IFN- γ , TNF- α ve sIL-2R antipsikotik tedavisi ile yüksekliğini sürdürdüğü için bu sitokinler ise durum-özellik belirteçleri (trait marker) olarak adlandırılmıştır (10). İmmün yanıtındaki değişimin tedaviye kötü yanıtla ilişkili olabileceği öne sürülmüş, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında IL-6, IFN- γ , IL-2, IL-8 ve IL-10 seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (91-93). Ayrıca çocukluk döneminde, hastalık başlangıcından yıllar önce ölçülen IL-6 ve TNF- α düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiş ve bu artış erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkan psikotik semptomlarla ilişkilendirilmiştir (94, 95).

C-reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından inflamasyona yanıt olarak sentezlenen ve IL-6 başta olmak üzere çeşitli sitokinler tarafından indüklenen akut faz reaktanıdır (96). 2022 yılında yapılan bir meta-analizde şizofreni hastalarının CRP düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu, aynı zamanda hastalığın akut evresinde stabil evreye göre bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir (97). Başka bir meta-analizde antipsikotik tedavi öncesi ve sonrasında kan CRP düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmaması CRP'nin şizofrenide bir durum-özellik belirteci olduğunu düşündürmüştür (98).

Şizofrenide periferik proinflamatuvar aktivitenin artışına karşın, antiinflamatuvar yanıtın da arttığı gözlenmiştir (99). Bu artışın organizmayı kronik inflamasyonun zararlı etkilerinden korumak amacıyla proinflamatuvar süreci sınırlamak ve etkisizleştirmek için proinflamatuvar uyarılmaya karşı oluştuğu düşünülmektedir (87).

2.3 YKL-40 VE İNFLAMASYON

YKL-40, Kitinaz 3-benzeri protein 1 (CHI3L1) veya insan kıkırdak glikoprotein 39 (HC-gp39) olarak da adlandırılan 40 kDa ağırlığında, heparin ve kitin bağlı bir glikoproteindir. İsmi N-terminal aminoasitleri olan tirozin (Y), lizin (K), lösin (L) ve 40kDa'luk moleküler ağırlığından almaktadır. YKL-40, memeli kitinaz benzeri protein ailesinin bir üyesidir ancak kitinaz aktivitesine sahip değildir (16). Hakala ve arkadaşları, 1993 yılında YKL-40 proteinine ait tüm aminoasit dizilimini tespit etmişlerdir (100). İnsan YKL-40 protein geni, CHI3L1 geni olarak adlandırılır ve kromozom 1q31-q32 bölgesinde lokalizedir (17). Bu proteine ait amino asit dizisi, YKL-40' ın glikozil hidrolaz 18 familyasına ait olduğunu göstermiştir (18).

Erkek ve kadın cinsiyetlerin serum veya plazma YKL-40 seviyeleri arasında belirgin farklılık saptanmamıştır. Serumda diürenal ritim gözlenmemekte ve YKL-40 seviyeleri fiziksel egzersizle değişmemektedir (25).

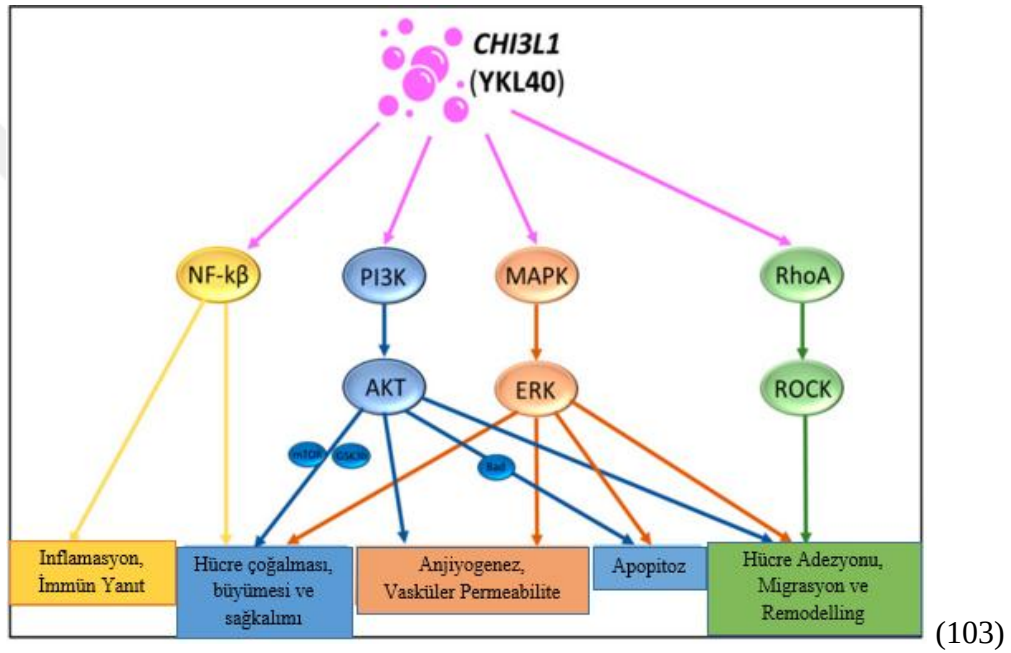
YKL-40, insan endoderm, ektoderm ve mezoderm tabakalarından köken alan çeşitli hücre tiplerinde eksprese edilen bir glikoproteindir. YKL-40, invitro olarak nötrofiller, aktive makrofajlar, farklılaşmanın ileri dönemlerindeki makrofajlar, vasküler düz kas hücreleri, fibroblast benzeri sinovyal hücreler, kondrositler gibi çeşitli hücre tiplerinden salgılanır ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunda ve hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesiyle ilgili hücre süreçlerinde rol oynar (25, 101).

YKL-40'ın kesin patofizyolojik işlevi henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da; hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, apoptozis, anjiyogenez, inflamasyon ve doku remodellingi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir (102). YKL-40 oksidan kaynaklı doku hasarını baskılar, adaptif immün yanıtları artırır, apoptozu düzenler, makrofaj aktivasyonunu uyarır ve fibrozis ve yara iyileşme süreçlerine katkı sağlar (18, 103).

YKL-40 hedef hücreler üzerinde etkisini, esas olarak interlökin-13 reseptör alt birimi alfa2 (IL-13R α 2) olmak üzere hücre zarı reseptörlerine bağlanarak gösterir ve sonuç olarak biyolojik süreçlerde önemli olan hücre içi sinyal yollarını aktive eder (104). Bu yollar arasında özellikle MAPK, PI3K/AKT, Wnt/ β -

katenin, NF- κ B ve TGF- β 1 öne çıkmaktadır. İlgili yollara ilişkin görsel Şekil 1’de verilmiştir.

YKL-40, NF- κ B sinyal yolunu aktive ederek proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenlemekte; bu yolla inflamasyon, immün yanıtlar ve hücre sağkalımıyla ilişkili bağışıklık genlerinin ekspresyonunu modüle ederek immün regülasyon üzerinde etkili olmaktadır. Öte yandan, PI3K/Akt sinyal yolunun aktivasyonu ise hücre sağkalımını desteklemekte ve anti-apoptotik etki göstermektedir (103).



Şekil 1. CHI3L1 (YKL40) Sinyal Yolakları

YKL-40’ın makrofajlar ve nötrofiller başta olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu indüklediği gösterilmiştir. YKL-40, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırabilir; ayrıca antiinflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesinde rol oynayarak proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sinyaller arasındaki dengeye katkıda bulunabilir. YKL-40 ekstrasellüler matriks bileşenlerini ve doku yeniden şekillenmesi ile ilişkili enzimleri de etkileyerek inflamasyonun rezolüsyon sürecine katkı sağlamaktadır (103).

Yapılan çalışmalarda romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sepsis, diyabet, akut ve kronik pankreatit, karaciğer hastalıkları, akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalıkları ve koroner

arter hastalığı gibi birçok inflamatuvar durumda yüksek YKL-40 konsantrasyonları gözlemlenmiştir ve YKL-40 inflamasyonun bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir (104).

2.3.1 Psikiyatrik ve Nörolojik Hastalıklarda YKL-40

Glial hiperaktivitenin biyolojik belirteçlerinden biri olarak kabul edilen YKL-40, inflamatuvar süreçler sırasında aktive olan astrositler tarafından üretilmektedir (19). YKL-40 düzeylerinin nöroinflamasyonun yaygınlığını ve reaktif astrogliozisi yansıttığı kabul edilmektedir (105).

Viral ensefalitler, serebral infarkt ve travmatik beyin hasarı gibi akut durumlarda ve Alzheimer hastalığı, amiotrofik lateral skleroz, frontotemporal demans, vasküler demans, Lewy cisimcikli demans, Creutzfeldt-Jakob hastalığı ve multipl skleroz gibi kronik nörodejeneratif hastalıklarda BOS YKL-40 düzeyinde anlamlı artışlar tespit edilmiştir (106-108).

Alzheimer hastalarında serum ve BOS'da YKL-40 düzeylerinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında, Alzheimer hastalarının BOS'unda YKL-40 düzeylerinin kontrollerden yüksek olduğu; ayrıca hem periferik kanda hem de BOS'ta toplam YKL-40'ın birleşik analizi yapıldığında genel YKL-40 konsantrasyonlarının hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır (109).

Multiple skleroz hastaları ile yapılan bir çalışmada, hastalığın tüm evrelerinde BOS YKL-40 düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiş ve immünsüpresif tedavi ile düzeylerin azaldığı gözlemlenmiştir (110).

İsveç'te demans hastası olmayan ileri yaş kadınlar üzerinde gerçekleştirilen toplum temelli bir çalışmada, BOS YKL-40 düzeyleri ile intihar düşünceleri arasındaki ilişki incelenmiş ve son bir aydır intihar düşüncesi olan kadınlarda intihar düşüncesi olmayanlara göre BOS YKL-40 seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ki, bu da intihar düşünceleri ile sinaptik glial fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon arasında ilişki olduğunu düşündürmüştür (111).

Travma sonrası stres bozukluğunda nöroinflamasyonun rolünün incelendiği bir çalışmada depremzede TSSB tanımlı hastalarda serum YKL-40 düzeyleri, depremzede olup TSBB gelişmeyen kontroller ve sağlıklı kontrollerinkinden düşük bulunmuştur (112).

Rolstad ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayınlanan, nöroinflamasyon ile bipolar bozukluk ötimik dönem kalıcı kognitif bozulma arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada BOS'ta farklı inflamasyon belirteçleri incelenmiş ve YKL-40 seviyelerinin bipolar bozukluk ötimik dönemdeki yürütücü işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (113). Yapılan başka bir çalışmada, bipolar bozukluk ötimik dönem hastalarda BOS ve serumda inflamasyon belirteçleri incelenmiş ve hem merkezi sinir sisteminde hem de periferde YKL-40 düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur (114). Ülkemizde 2019 yılında Şahin ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bipolar bozuklukta YKL-40 düzeyleri yüksek saptanmıştır ve YKL-40'ın bipolar bozukluk tanı ve takibinde belirteç olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu vurgulanmıştır (23).

Bipolar bozuklukta nöroinflamasyon ve nöronal hasarı inceleyen bir çalışmada, BOS YKL-40 konsantrasyonlarının manik/hipomanik epizodlar ve psikotik semptomların ortaya çıkmasıyla negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (115). Bipolar bozukluk ötimik dönem hastalarda yapılan başka bir çalışmada serum YKL-40 düzeyleri hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada ayrıca YKL-40 seviyeleri ile bilişsel performans arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ki, bu da YKL-40'ın nöroprotektif bir role sahip olabileceğini düşündürmüştür (116). 2017 yılında ülkemizde yapılan, bipolar bozukluk manik, depresif, ötimik dönemlerdeki hastalar ile sağlıklı kontrollerde serum YKL-40 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada manik-depresif ve ötimik hasta gruplarının her üçünde de, sağlıklı kontrollere kıyasla serum YKL-40 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bipolar bozukluğun dönemleri arasında YKL-40 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (117).

Bipolar-1 hastalarda periferik inflamatuvar belirteçler ile beyin hacimleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, yüksek YKL-40 seviyeleri azalmış sol ön singulum, sol frontal lob, sağ superior temporal girus ve supramarjinal girus hacimleri ile ilişkilendirilmiştir (118).

Bipolar bozukluk tanılı bireylerde BOS ve serumda immün biyobelirteçlerin genom çapında incelendiği bir çalışmada, hem BOS hem serumda YKL-40 düzeyleri genom çapında en güçlü genetik ilişkilere sahip biyobelirteç olmuştur.

YKL-40 seviyesi ile ilişkili olan gen varyantlarının bazılarının önceki çalışmalarda şizofreni ve bipolar bozuklukla ilişkili olduğu bildirilmiştir (119).

Bipolar bozuklukla karşılaştırıldığında YKL-40'ı şizofreniye bağlayan mevcut kanıtlar daha azdır. Ancak YKL-40'ı kodlayan kitinaz-3 benzeri 1 geninin (CHI3L1) ölüm sonrası şizofrenik hipokampus ve prefrontal kortekste up-regüle edildiği gösterilmiş ve bu genin şizofreniye yatkınlıkla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (21, 120). 2003 yılında gerçekleştirilen bir araştırmada, YKL-40'ın şizofreni hastalarının hipokampus hücrelerinde sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (20). Yapılan başka bir çalışmada, şizofreni açısından yüksek risk taşıyan bireyler iki yıl süreyle izlenmiş; takip sürecinde şizofreni tanısı alan bireylerde, CHI3L1 geninde yer alan rs4950928 polimorfizminin hastalık duyarlılığı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptanmıştır (121).

Orhan ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada, şizofreni gelişiminde immün aktivasyondan hareketle ilk atak psikoz (FEP) hastalarının plazma ve beyin omurilik sıvısında YKL-40 düzeyleri incelenmiş ve ilk atak psikoz hastalarında YKL-40'ın plazma seviyelerinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca FEP hastalarının BOS'unda YKL-40 düzeylerinde sınırda anlamlı bir artış olduğunu saptamışlardır (22).

Şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvısında nörobelirteç düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, BOS YKL-40 düzeyleri, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur; özellikle psikotrop ilaç kullanan hastalarda psikotrop ilaç kullanmayanlara kıyasla bu düşüş daha belirgin saptanmıştır (122). Şizofreni hastalarında serum YKL-40 seviyeleriyle içgörü arasındaki ilişkiyi incelen ülkemizde yapılan bir çalışmada YKL-40 düzeyleri şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır (123).

Şizofreni hastalarında immünoinflamatuvar faktör düzeyleri ile bilişsel işlevler ve beyin yapısal manyetik rezonans görüntüleme (sMRI) bulguları arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, primer şizofreni hastalarında serum YKL-40 düzeylerinin yüksek olduğu ve YKL-40 düzeyleriyle bilişsel performans arasında negatif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca sağ insular lob, sağ ve sol ön singulat korteks, sağ parahipokampal girus, sağ amigdala ve sol orta temporal

lobdaki gri madde hacimlerinin de serum YKL-40 düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (124).

Son dönemde gerçekleştirilen kapsamlı bir çalışmada, şizofreni, bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrollerden oluşan geniş bir kohort kullanılarak, periferik immün-inflamatuar belirteçlerle bilişsel işlevler arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan analizlerde CRP, sTNFR1 ve YKL-40 gibi belirteçlerle çeşitli bilişsel alanlar arasında belirgin kovaryanslar saptanmış ve bu doğrultuda immün ve bilişsel profillere göre transdiagnostik alt gruplar tanımlanmıştır. Şizofreni hastalarından elde edilen insan kaynaklı pluripotent kök hücre (iPSC) türevli astrosit ve nöral progenitör hücrelerde YKL-40 sekresyonunda anlamlı varyans gözlemlenmiştir. Postmortem analizlerde ise yüksek nöroinflammatuar profile sahip alt gruba ait beyin dokularında YKL-40 ve ilişkili sinyal yollarına ait genlerin RNA düzeyinde disregülasyonu saptanmıştır. Araştırmacılar, bu bulgular doğrultusunda, periferik immün-inflamatuar aktivite ile bilişsel bozukluk arasında bir ilişki olabileceğini öne sürmekte ve YKL-40'ı ağır ruhsal hastalığı olan bir alt grupta bilişsel işlevin potansiyel bir biyobelirteci olarak vurgulamaktadır (125).

Psikotik bozukluğu olan bireylerle sağlıklı kontroller arasında serum YKL-40 düzeylerinde farklılık olup olmadığını ve başlangıçtaki serum YKL-40 düzeylerinin daha sonra tip 2 diyabet gelişimiyle ilişkili olup olmadığını inceleyen 13 yıllık prospektif kohort çalışmasında; psikotik bozukluğu olan bireylerde başlangıç serum YKL-40 düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, psikotik bozukluğu olan hastalarda başlangıçta YKL-40 düzeyleri daha yüksek olanlarda sonrasında tip 2 diyabet gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (26).

2.4 ŞİZOFRENİ VE TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes Mellitus (DM), insülin hormonunun yetersiz salgılanması, hücrelerin insüline karşı duyarsız hale gelmesi veya her iki mekanizmanın bir arada bozulması sonucu gelişen, temel özelliği kan glukoz düzeylerinin sürekli yüksek seyretmesi olan kronik bir metabolik hastalıktır (126).

Obezite ve sedanter yaşam tarzının yaygınlığının artması ile birlikte diyabet prevalansı dünya genelinde giderek artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu

(IDF) verilerine göre 2021 yılında tüm dünyada 20-79 yaş arası bireylerde diyabet prevalansı %10,5 tespit edilmiştir ve 2045 yılına kadar diyabet prevalansının %12,2'ye yükselmesi öngörülmektedir (127).

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) günümüzde sınıflandırılabilen tüm diyabet olgularının %90-95'ini oluşturmaktadır (126). Tip 2 diyabetin patogenezi kompleks ve çok faktörlüdür. Patogenezin temelinde, değişen derecelerde insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonunun (beta hücre fonksiyon kaybı) kombinasyonu yer almaktadır (128). Genellikle insülin direnci, Tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar boyunca belirgin hale gelirken, insülin sekresyonundaki ciddi azalma, diyabetin ileri evrelerinde veya eşlik eden hastalıklar sırasında ön plana çıkmaktadır (129).

T2DM gelişme riski ileri yaş, obezite, düşük fiziksel aktivite, gestasyonel diyabet öyküsü, etnik köken, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi faktörlerle ilişkilendirilir. Hastalığın gelişiminde güçlü bir genetik yatkınlık rol oynasa da, genetik mekanizmalar karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır (130).

Şizofreni ve T2DM arasındaki ilişki çok uzun zamandır belirtilmektedir. Genel popülasyonda olduğu gibi, şizofreni hastalarında T2DM yaygınlığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Şizofreni hastalarında T2DM prevalansının genel popülasyona kıyasla 2-5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir ve bu popülasyonda görülme sıklığının %15-20 arasında olduğu tahmin edilmektedir (3, 131).

Şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresi genel popülasyona kıyasla 20 yıl daha kısadır ve tip 2 diyabet artan ölüm riskinin başlıca nedenleri arasındadır (2, 3). Şizofreni hastalarında T2DM'nin artan yaygınlığına katkıda bulunan başlıca risk faktörleri arasında fiziksel hareketsizlik, obezite, düşük sosyoekonomik düzey, kötü beslenme alışkanlıkları ve sigara kullanımı yer almaktadır (132). Şizofrenide tedavinin temelini oluşturan ikinci nesil antipsikotikler metabolik yan etkileri sebebiyle T2DM gelişimine katkıda bulunabilmektedir. İlaç yan etkileri arasında kilo artışı, obezite, tip 2 diabetes mellitus ve lipid profilinde bozulma özellikle önem taşımaktadır (133). Kan glikozunun merkezi düzenlenmesi hipotalamus tarafından kontrol edilmekte olup, bazı antipsikotiklerin hipotalamik dopamin antagonizması yoluyla kan glikoz seviyelerinin düzenlenmesinde bozulmalara sebep olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca serotonin (5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}) ve histamin (H₁) reseptör antagonizmasının antipsikotiklerin neden olduğu diyabet gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (134).

Antipsikotik ilaçların henüz kullanılmadığı 20. yüzyılın ilk yarısında bile, şizofreni hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direncine ilişkin bulgular rapor edilmiştir (135). Ryan ve arkadaşları tarafından yapılan şizofreninin ilk atağını geçiren ve hiçbir antipsikotik ilaç kullanmayan genç insanları içeren bir çalışmada yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında şizofreni hastalarının %15'inde bozulmuş açlık glukozu tespit edilmiş (136). Yapılan meta-analizlerde bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci gibi diyabet belirteçlerin, henüz şizofreninin ilk atağını geçiren ve hiçbir antipsikotik ilaç kullanmayan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (4, 137). Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında bulunan anormal glikoz metabolizmasının kullanılan antipsikotiklerden bağımsız olarak da bulunduğu ve şizofreninin T2DM için bağımsız risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (138). Bazı aile çalışmaları, şizofreni hastalarında diyabet aile öyküsünün, genel popülasyona kıyasla daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur ve bunun iki hastalık arasında ortak genetik risk faktörlerinin bulunmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (139, 140).

Şizofreni ve T2DM 1p13, 1p36, 1q21–24, 1q25, 2q14, 2q33 ve 2q36 kromozomları da dahil olmak üzere birçok ortak risk lokusu paylaşırlar. Bu lokuslarda yer alan spesifik gen bölgelerinin, şizofreni hastalarında T2DM'nin patogeneze katkı sağladığı düşünülmektedir (141, 142). Hansen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada şizofrenide transkripsiyon faktörü 7 benzeri 2 (TCF7L2) geninde yerleşik riskli bir allelin T2DM açısından artmış riskle ilişkili olduğu bildirilmiştir (143). Yapılan başka bir çalışmada İnsülin benzeri büyüme faktörü II haberci RNA bağlayıcı protein 2 (IFG2BP2) geninin şizofreni ile ilişkili olduğu bulunmuştur (144). Şizofreni ve T2DM ile ilişkilendirilen genlerin yol analizi, her iki hastalıkta insülin, AKT ve adipositokin sinyalleme ile ilgili ortak yollar bulmuştur (145). Genetik araştırmalar ayrıca hem şizofreni hem de T2DM ile ilişkili çeşitli sitokinleri, bağışıklık yanıtını ve inflamasyonun diğer bileşenlerini kodlayan ortak duyarlılık genlerini ortaya koymuştur (142). Bu bulgular, genetik olarak değişime uğramış inflamatuvar yanıtın hem diyabetes mellitusa hem de şizofreniye yatkınlık oluşturabileceği düşündürmektedir (14).

Tip 2 diyabetin önemli bir inflamatuvar bileşene sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalar, yetersiz glisemik kontrolün dolaşımdaki CRP, TNF- α , IL-6 ve IL-1 β seviyelerinin artışıyla pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur

(146). Bu sitokinlerin kan-beyin bariyerini geçebilme yeteneğine sahip olduğu düşünülmektedir ve hipergliseminin kan beyin bariyeri geçirgenliğini artırdığına dair kanıtlar mevcuttur (147, 148). Bu nedenle diyabet, hem sistemik inflamatuvar yanıtın artışıyla hem de inflamatuvar sitokinlerin merkezi sinir sistemine girme duyarlılığının artmasıyla ilişkili olarak nöroinflamasyona katkıda bulunabilir. Benzer şekilde, şizofrenide proinflamatuvar süreçlerin rolünü destekleyen giderek artan sayıda kanıt bulunmaktadır. Şizofreni hastaları, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında değişiklikler dahil olmak üzere hafif metabolik bozukluklarla eş zamanlı olarak ortaya çıkan immünolojik değişiklikler sergilemektedir. Şizofrenide değişen sitokinlerin büyük bir kısmı metabolik hastalıklarda da benzer şekilde etkilenmektedir. Bu durum, şizofrenide gözlenen bağışıklık sistemi değişikliklerinin hem hastalığın patogeneze katkıda bulunabileceğini hem de eşlik eden T2DM gelişiminde de merkezi bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (149). Diyabet ve şizofreni üzerine yapılan araştırmalar, inflamasyon ve nöroinflamasyonun her iki hastalıktaki rolünü giderek daha fazla vurgulamaktadır ve iki hastalık arasındaki bağlantıyı açıklayabilir (14).

2.5 TİP 2 DİYABETES MELLİTUS, İNFLAMASYON VE YKL-40

İnsülin direnci ve T2DM patogenezi, subklinik kronik inflamasyon ve immün sisteminin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu inflamatuvar süreci neyin başlattığı tam olarak bilinmemektedir (150).

T2DM hastaların çoğunda aşırı kilo veya obezite vardır. Vücut kitle indeksi (VKİ) fazla saptanmayanlarda da vücut yağ oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır (126). İnsülin direnci ile inflamasyon arasındaki ilişkide en önemli nokta yağ dokusudur. Endokrin bir organ olarak işlev gören adipoz doku, proinflamatuvar kemokin ve sitokinlerin salgılanmasında önemli bir kaynaktır. Bu inflamatuvar mediatörler, insülinin hücre içi sinyal iletimini bozar ve insülin duyarlılığını azaltır. Özellikle yüksek yağlı diyet ve obezite bu inflamatuvar süreçleri tetikleyerek metabolik disfonksiyona katkı sağlar (151-153). Özetle, kronik inflamasyon insülin direnci gelişimine yol açar; β -hücrelerinin insülin salgılama kapasitesini azaltır ve insülin yetmezliğine neden olur. Sonuç olarak, önce glukoz intoleransı ortaya çıkar ve zamanla Tip 2 Diyabetes Mellitus gelişir (154).

Subklinik kronik inflamasyon, T2DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü kabul edilmektedir. Başlangıçta birçok inflamasyon faktörünün yüksek seviyeleri, başlangıçtaki insülin direnci ve obezite derecesinden bağımsız olarak T2DM gelişimiyle ilişkilidir (151). Yapılan çalışmalarda fibrinojen, CRP, IL-6 ve TNF- α gibi inflamasyon belirteçlerinin ve akut faz reaktanlarının yükselmiş seviyeleri T2DM gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (155, 156). Adipokinler, kemokinler ve lökositler gibi immün kökenli bileşenlerin, insülin direnciyle ilişkili inflamatuvar aktiviteyi tetiklediği gösterilmiştir (157, 158). Yapılan araştırmalarda, yoğun yaşam tarzı değişikliklerinin inflamasyon belirteçlerinde azalma sağladığı ortaya konulmuştur(159). T2DM popülasyonlarında yapılan gözlemsel çalışmalar inflamasyon ve pıhtılaşma belirteçlerinin ve özellikle CRP'nin koroner kalp hastalığı ve mortalitenin bağımsız öngörücüleri olduğunu göstermiştir (151).

Adipoz dokular dahil lokal yangılı dokular T2DM'de lokal olarak YKL-40 üretir (160). Yapılan çalışmalarda hem akut hem kronik inflamasyonla ilişkili olan YKL-40'ın insülin direnci, dislipidemi ile pozitif korelasyon gösterdiği ve T2DM'li hastalarda serum seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (161). Ayrıca, T2DM hastalarında YKL-40 ile CRP arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış olup YKL-40'ın diyabette CRP'den bağımsız olarak inflamatuvar ve aterosklerotik süreçlerde rol oynayabileceği ifade edilmiştir (162). Yüksek YKL-40 düzeyleri, genel ve kardiyovasküler mortalite için önemli bir öngörücü olarak kabul edilmektedir (163).

T2DM'li hastalar genellikle yüksek VKİ ile karakterize edilir. Obezite, yağ dokusunun artan makrofaj infiltrasyonu ile ilişkilidir ve bu makrofajlar, insülin direncinin gelişiminde kritik bir rol oynayan kronik inflamatuvar yanıtın önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (164). Tip 2 diyabetli hastalarda YKL-40 düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış olsa da, YKL-40'ın insülin direnci ile ilişkisinin yağ dokusundaki makrofaj infiltrasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (25). Yapılan bir çalışmada plazma YKL-40, açlık glukozu ve plazma IL-6 düzeyleriyle pozitif ilişkili olan, obeziteden bağımsız bir T2DM belirteci olarak tanımlanmıştır (165).

Tip 1 diyabetli hastalarda da yükselmiş YKL-40 seviyeleri tespit edilmiştir ve artan YKL-40 düzeyleri ile artan albüminüri düzeyleri arasında bağımsız bir ilişki vardır (24). Bu durum diyabetli hastalarda kademeli olarak ilerleyen vasküler komplikasyonlarda YKL-40'ın etkili bir rol oynadığını ve YKL-40'ın

mikrovasküler komplikasyonların öngörücüsü olabileceğini göstermektedir (24). Yüksek YKL-40 seviyeleri ile albüminüri arasında hem tip 1 hem de tip 2 DM hastalarında vasküler komplikasyonların erken bir belirticini temsil eden bağımsız bir ilişki saptanmıştır (25, 166).

Mevcut literatürde YKL-40 düzeyleri ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlı ve sonuçları çelişkilidir. Ayrıca şizofreni hastalarında sık görülen Tip 2 diyabet komorbiditesi ile bu iki bozukluğun altında yatan ortak inflamatuvar süreçlerin etkileşiminin bu biyobelirteç üzerindeki etkisi netlik kazanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda aşağıdaki hipotezler sınanacaktır:

1. Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum YKL-40 düzeyleri daha yüksektir.
2. Serum YKL-40 düzeyleri, şizofreni hastalığının şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir.
3. T2DM komorbiditesi bulunan şizofreni hastalarında serum YKL-40 düzeyleri, T2DM komorbiditesi bulunmayan şizofreni hastalarına kıyasla daha yüksektir.
4. Şizofreni hastalarında serum YKL-40 düzeyleri ile HbA1c gibi glukoz metabolizması parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon vardır.
5. Serum YKL-40 düzeyleri, şizofreni hastalarında T2DM gelişimini öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.
6. Serum YKL-40 ölçümleri, şizofreni hastalığının erken tanısında ve metabolik komplikasyonların önlenmesinde klinik bir yardımcı araç olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmanın örneklemini Mayıs 2024- Mart 2025 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği ile İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'ne başvuran, en az bir klinisyen tarafından klinik görüşme ile değerlendirilerek DSM-5'e göre Şizofreni tanısı konulan araştırmayı yürüten klinisyen tarafından yapılan ikinci bir görüşme ile DSM-5'e göre Şizofreni tanısı doğrulan hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan, 36 komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastası, 36 T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastası ve 36 da sağlıklı kontrol grubu olan toplam 108 kişi çalışmaya alınmıştır. Araştırmanın amacı ve kapsamı, çalışmayı yürüten doktorlar tarafından tüm katılımcılara ayrıntılı olarak açıklanmış ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamıza komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hasta grubu, T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hasta grubu ve sağlıklı kontrol grupları yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından benzer özellikler gösteren, dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen kişiler alınmıştır. Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association – ADA) tanı kriterlerine göre dahiliye uzmanı tarafından konulmuş ve hasta dosyaları ile doğrulanmış hastalar veya bakılan kanında hemogloblin A1c değeri $\geq$ %6,5 olup ADA tanı kriterlerini karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ise herhangi bir psikiyatrik veya kronik tıbbi hastalık öyküsü bulunmayan, yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından hasta gruplarıyla benzer özellikler taşıyan bireylerden oluşturulmuştur.

Katılımcılara, gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra sosyodemografik veri formu doldurulmuş, Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİ-Ş) uygulanmıştır.

Tüm hasta ve kontrol gruplarından 5 cc biyokimya tüpüne kan örneği alınıp santrifüj edilmiş haliyle çalışma gününe kadar -20 derecede saklanmıştır.

Sonrasında bu serumlarda YKL-40 düzeylerinin ölçümü yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre istatistiksel değerlendirmeler ve analizler yapılmıştır.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.05.2024 tarihli ve 2024/120 karar nolu etik onay alınmıştır.

3.2 ÇALIŞMAYA KABUL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

3.2.1 Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hasta Grubu İçin Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- DSM-5 kriterlerine göre Şizofreni tanısı almış olması
- 18-65 yaş arasında olması
- Okuma-yazma bilmesi
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve gönüllü olur formunu imzalamış olması

3.2.2 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hasta Grubu İçin Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- DSM-5 kriterlerine göre Şizofreni tanısı almış olması
- ADA tanı kriterlerine göre Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı almış olması
- 18-65 yaş arasında olması
- Okuma-yazma bilmesi
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve gönüllü olur formunu imzalamış olması

3.2.3 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan ve Bulunmayan Şizofreni Hasta Grubunda Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaşın altında veya 65 yaşın üstünde olması
- Komorbid psikiyatrik tanısının olması
- Nörolojik ek hastalığının olması (SVH, Parkinson, Demans, Epilepsi)
- Bilinen kanser, kronik inflamatuvar hastalık veya otoimmün hastalığı olması (romatoid artrit, Crohn, Ülseratif kolit, Sistemik Lupus Eritematozus gibi)

- Herhangi bir aktif enfeksiyonu olması
- Aktif olarak antibiyotik, anti-inflamatuar ve immün supresan grubu ilaç kullanımı olması (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi)
- Mental retardasyonun olması
- Alkol-madde kullanım bozukluğu olması
- Kafa travması öyküsünün olması
- Okuduğunu anlayamayacak kadar okuma-yazma bilmemesi ya da okuryazar olmaması
- Çalışmaya katılım konusunda gönüllü olmaması ve gönüllü onam formunu imzalamaması

3.2.4 Sağlıklı Kontrol Grubunda Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- Geçmiş ve mevcut bilinen psikiyatrik hastalığının olmaması
- Tıbbi bir hastalığa sahip olmaması
- 18-65 yaş arasında olması
- Okuma-yazma bilmesi
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması ve gönüllü olur formunu imzalamış olması

3.2.5 Sağlıklı Kontrol Grubunda Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaşın altında veya 65 yaşın üstünde olması
- DSM-5'e göre tanı konulan psikiyatrik hastalık tanısının olması
- Kronik sistemik bir hastalığının olması
- Nörolojik ek hastalığının olması (SVH, Parkinson, Demans, Epilepsi)
- Bilinen kanser, kronik inflammatuar hastalık veya otoimmün hastalığı olması (Romatoid Artrit, Crohn, Ülseratif Kolit, Sistemik Lupus Eritematozus gibi)
- Herhangi bir aktif enfeksiyonu olması
- Aktif olarak antibiyotik, anti-inflamatuar ve immün supresan grubu ilaç kullanımı olması (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi)
- Mental retardasyon tanısının olması
- Alkol-madde kullanım bozukluğu olması
- Kafa travması öyküsünün olması

- Okuduğunu anlayamayacak kadar okuma-yazma bilmemesi ya da okuryazar olmaması
- Çalışmaya katılım konusunda gönüllü olmaması ve gönüllü onam formunu imzalamaması

3.3 ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEKLER

3.3.1 Sosyodemografik Veri Formu

Hastaların sosyodemografik özelliklerini ve klinik öykülerini değerlendirmek amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bu form; hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim düzeyi, çalışma durumu, sigara kullanımı, alkol-madde kullanımı, eşlik eden tıbbi hastalıklar, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, hastalığın başlangıç yaşı, o andaki tedavi durumu, ilaç uyumu, hastaneye yatış sayısı, intihar öyküsü, adli öykü gibi verileri içermektedir. Bu form hasta, hasta yakınları ve hastane kayıtlarından yararlanılarak klinisyen tarafından doldurulmuştur.

3.3.2 DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I/ Klinik Versiyon)

SCID-I, First ve arkadaşları tarafından 1997 yılında, Amerikan Psikiyatri Birliği'nin DSM-IV tanı kriterlerine göre geliştirilen, yarı yapılandırılmış bir klinik görüşme formudur (167). SCID-I, tanısal değerlendirmenin yapılandırılmış ve standart bir biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin, yaşam boyu ve son bir ay içerisindeki DSM-IV Eksen I tanılarının ve komorbid tanıların taranmasını kolaylaştırarak tanıların geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. Klinik uygulamalara yönelik olarak düzenlenmiş SCID-I Klinik Versiyonu (SCID-I/CV), yalnızca klinik eğitim almış uzmanlar tarafından uygulanabilmektedir. Formun Türkçe'ye uyarlanması ve geçerlilik-güvenirlilik çalışmaları Çorapçıoğlu ve arkadaşları (1999) tarafından yapılmıştır (168).

3.3.3 Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Şizofrenide pozitif ve negatif semptomları, genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve semptomların düzeyini ölçmek için kullanılan bir ölçektir (169). Toplam 30 maddeden oluşan ölçek, her madde için yedi puanlı şiddet değerlendirmesi içerir (1:yok, 2:çok hafif, 3:hafif, 4:orta, 5:orta/ağır, 6:ağır, 7:çok ağır). PANSS maddelerinin 18'i BPRS'den, 12'si Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeğinden uyarlanmıştır. Bu maddelerin 7'si pozitif semptomları, 7'si negatif semptomları ve 16'sı genel psikopatoloji semptomlarını değerlendirmektedir. Pozitif ve Negatif sendrom alt ölçekleri için puan aralığı 7-49, genel psikopatoloji alt ölçeğinin puan aralığı 16-112'dir, toplam puan 7-210 aralığında değişmektedir. Leucht ve arkadaşlarının (2005) çalışmasında PANSS'ın Klinik Genel İzlenim Şiddet Ölçeği ile yapılan karşılaştırmasında 57-61 puanın hafif, 73-78 puanın orta, 115-118 puanın ağır ve 143-149 puanın çok ağır hastalık şiddeti ile kesiştiği saptanmıştır (170). Türkçe güvenilirlik ve geçerliliği Kostakoğlu E ve ark. tarafından yapılmıştır (171).

3.3.4 Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI-Ş)

Hastalığın şiddetini, hastanın tedaviye vermiş olduğu yanıtı ve hastanın tedavi uyumunu değerlendirmeyi sağlayan bir ölçektir. Herhangi bir hastalığın şiddetiyle hastalığın belirtilerinde olan düzelmeyi genel olarak değerlendiren bir ölçüm aracıdır. Klinisyen ölçeği uygularken söz konusu hastalıkla ilgili bilgi ve deneyimleri doğrultusunda, hastalığın şiddeti ile belirtilerdeki düzelmenin derecesini 1 ile 7 arasında Likert tipi bir puanlama sistemiyle (1-normal, hasta değil, 2-sınırdaki hasta, 3-hafif derecede hasta, 4-orta derecede hasta, 5-belirgin derecede hasta, 6-ileri derecede hasta, 7-en ileri derecede hasta) değerlendirilecektir (172).

3.4 LABORATUAR YÖNTEMİ

3.4.1 YKL-40'ın Ölçümü ve Hesaplanması

Tüm katılımcılardan biyokimya tüpüne 5 cc venöz kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 30 dakika pıhtılaşması için bekletildikten

sonra 15 dakika süre boyunca 3000 rpm hızda santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Ayrılan serum örnekleri steril ependorf tüpüne aktararak YKL-40 düzeyleri ölçülene kadar -20 C°'de muhafaza edilmiştir. Çalışma günü -20 C°'de muhafaza edilen serum örnekleri oda sıcaklığına getirilerek erimeleri sağlanmıştır. Serum örneklerinde YKL-40 düzeyi ELİSA yöntemi kullanılarak ticari kit (SunRed Biotechnology, China) yardımıyla ölçülmüştür. Serum örneklerinde YKL-40 düzeyi Sunred marka Human YKL-40/CHI3L1 ELISA kit prosedürüne göre analiz edilmiştir ve sonuçlar nanogram/mililitre (ng/ml) cinsinden verilmiştir.

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel analiz, IBM SPSS 27.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik verilerde istatistiksel karşılaştırmalar ki kare testi ile ki-kare koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Fisher's exact testi ile yapılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Üç grup karşılaştırması için istatistiksel analiz; sürekli veriler normal dağıldığında one way ANOVA testi ile, normal dağılmadığında Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır. İki grup karşılaştırması için istatistiksel analiz; sürekli veriler normal dağıldığında student's t testi ile, normal dağılmadığında Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Klinik değişkenler arasındaki korelasyon normal dağılım kriterlerine göre Pearson ya da Spearman korelasyon analizleri ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlı farklılık düzeyi <0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasına Mayıs 2024- Mart 2025 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği ile Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'ne yatarak ya da ayaktan tedavi için başvuran DSM-5'e göre "Şizofreni" tanı kriterlerine uyan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan komorbid T2DM tanısı bulunmayan 36 şizofreni hastası, komorbid T2DM tanısı bulunan 36 şizofreni hastası olmak üzere toplam 72 hasta ve kontrol grubu olarak da çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan 36 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

4.1 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan-Bulunmayan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastaları, komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Medeni durumları incelendiğinde kontrol grubundaki evlilerin oranı şizofreni hasta gruplarından istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır ($p<0,05$). Medeni durum bakımından komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,343$).

Yaşadıkları yer açısından üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık görülmüştür. Komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta gruplarının sağlıklı kontrol grubuna göre daha büyük oranda şehir merkezi dışında yaşama eğiliminde olduğu saptanmıştır. T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta grupları arasında yaşadıkları yer bakımından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p = 0,224$). Birlikte yaşanan kişi açısından bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grupların çalışma durumu dağılımları incelendiğinde; kontrol grubundaki çalışma oranının her iki şizofreni hasta grubundan da istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta grupları arasında çalışma durumu bakımından istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,101$).

Çocuk sahibi olma oranı açısından üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık görülmüştür. Kontrol grubunda çocuk sahibi olma oranı, her iki şizofreni hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca komorbid T2DM tanılı şizofreni hasta grubunda çocuk sahibi olma oranı, komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hasta grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır ($p=0,032$).

Araştırmaya katılan komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta grupları ile sağlıklı kontrollerin sosyodemografik bilgilerine ilişkin değerlendirmeler Tablo 4.1.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastaları, Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Verilerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni (n:36)	Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni (n:36)	Sağlıklı Kontrol (n:36)	P değeri	Grup farkı
Yaş (Yıl)		52,0 ± 8,7	52,0 ± 8,5	51,9 ± 8,7	0,999 ^A	
Cinsiyet	Erkek	23 (%63,9)	23 (%63,9)	23 (%63,9)	1,000 ^{X²}	
	Kadın	13 (%36,1)	13 (%36,1)	13 (%36,1)		
Eğitim Yılı (Yıl)		5,5 (7)	6,5 (7)	8 (7)	0,864 ^K	
Medeni Durum	Bekar	18 (%50)	7 (%19,4)	2 (%5,6)	0,000 ^{X²}	1,2<3
	Evli	14 (%38,9)	18 (%50)	32 (%88,9)		
	Boşanmış-Dul	4 (%11,1)	11 (%30,6)	2 (%5,6)		
Kiminle Yaşadığı	Yalnız	4 (%11,1)	7 (%19,4)	3 (%8,3)	0,344 ^{X²}	
	Eş	14 (%38,9)	18 (%50)	32 (%88,9)		
	Anne-Baba	15 (%41,7)	8 (%22,2)	1 (%2,8)		
	Diğer	3 (%8,3)	3 (%8,3)	0 (%0,0)		
Yaşadığı Yer	İlçe	16 (%44,4)	11 (%30,6)	0 (%0,0)	0,000 ^{X²}	1,2<3
	Şehir Merkezi	20 (%55,6)	25 (%69,4)	36 (%100)		
Çocuk Durumu	Var	16 (%44,4)	25 (69,4)	32 (%88,9)	0,000 ^{X²}	1<2,3 2<3
	Yok	20 (%55,6)	11 (30,6)	4 (%11,1)		
Çalışma Durumu	Çalışıyor	8 (%22,2)	3 (%8,3)	22 (%61,1)	0,000 ^{X²}	1,2<3
	Çalışmıyor	22 (%61,1)	17 (%47,2)	7 (%19,4)		
	Emekli	3 (%8,3)	9 (25,0)	7 (%19,4)		
	M. Emekli	3 (%8,3)	7 (19,4)	0 (%0,0)		

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (χ^2) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar One Way Anova (A) ile yapılmış, ortalama±standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Kruskal Wallis (K) ile yapılmış, median (IR) ve p değerleri gösterilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark (p <0,05) alınmıştır. IR: Çeyrekler açıklığı (interquartile range). 1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni, 2: Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni, 3: Sağlıklı Kontrol. M.= Malulen

4.2 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan-Bulunmayan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Özgeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Alkol-madde ve sigara kullanım öyküsü, askerlik durumu, adli öykü açısından üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubundaki katılımcıların tamamında suisid öyküsünün bulunmadığı görülmüş olup, hasta gruplarında suisid öyküsü kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta grupları arasında suisid öyküsü anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,789$).

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta gruplarında benzer olup, her iki şizofreni hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta grupları ile sağlıklı kontrollerin özgeçmiş özellikleri açısından karşılaştırılması Tablo 4.2.1 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastaları, Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Özgeçmiş Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler		Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni (n:36)	Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni (n:36)	Sağlıklı Kontrol (n:36)	P değeri	Grup farkı
Sigara Kullanımı	Var	23 (%63,9)	16 (%44,4)	19 (%52,8)	0,252 ^{X²}	
	Yok	13 (%36,1)	20 (%55,6)	17 (%42,2)		
Alkol Kullanım Öyküsü	Var	5 (%13,9)	5 (%13,9)	3 (%8,3)	0,705 ^{X²}	
	Yok	31 (%86,1)	31 (%86,1)	33 (%91,7)		
Madde Kullanım Öyküsü	Var	3 (%8,3)	1 (%2,8)	0 (%0,0)	$P>0,05$ ^{X²}	
	Yok	33 (%91,7)	35 (%97,2)	36 (%100)		
İntihar Öyküsü	Var	9 (%25,0)	10 (%27,8)	0 (%0,0)	0,003 ^{X²}	1,2>3
	Yok	27 (%75,0)	26 (%72,2)	36 (%100)		

Adli Olay	Var	12 (%33,3)	7 (%19,4)	5 (%13,9)	0,124 ^{X²}	
	Yok	24 (%66,7)	29 (%80,6)	31 (%86,1)		
Askerlik Durumu	Tam	19 (%82,6)	18 (%78,3)	21 (%91,3)	0,469 ^{X²}	
	Muaf	4 (%17,4)	5 (%2,7)	2 (%8,7)		
Ailede Ruhsal Hastalık	Var	12 (%33,3)	14 (%38,9)	4 (%11,1)	0,021 ^{X²}	1,2>3
	Yok	24 (%66,7)	22 (%61,1)	32 (%88,9)		

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (χ^2) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Grup farkları istatistiksel anlamlı fark ($p < 0,05$) alınmıştır. 1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni, 2: Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni, 3: Sağlıklı Kontrol

4.3 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan ve Bulunmayan Şizofreni Hastalarının Hastalığa İlişkin Veriler Açısından Karşılaştırılması

Hastalıkla ilişki veriler incelendiğinde; olgulara ait ilk tanı yaşı, toplam hastalık süresi, ailede şizofreni ve benzeri hastalık öyküsü, hastaneye yatış sayısı ve hastalığı başlatıcı stresör olay varlığı açısından komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0>0,05$).

Komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastaları ile komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastalarının hastalığa ilişkin veriler açısından karşılaştırılması Tablo 4.3.1 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hasta Grubu İle Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hasta Grubunun Hastalığa İlişkin Veriler Açısından Karşılaştırılması

		Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni (n:36)		Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni (n:36)		P değeri
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Hastalık Başlangıç Yaşı		32,2 ± 12,2		33,2 ± 12,2		0,729 ^t
Hastalık Süresi (Yıl)		19,8 ± 11,1	19.5	18,8 ± 8,7	21	0,875 ^m
Ailede Psikotik Bozukluk	Var	10 (%27,8)		9 (%25)		0,893 ^{X²}
	Yok	26 (%72,2)		27 (%75)		
Stresör Olay	Var	13 (%36,1)		14 (%38,9)		0,808 ^{X²}
	Yok	23 (%63,9)		22 (%61,1)		
Hastaneye Yatış Sayısı		3,5 ± 3,1	2.5	2,9 ± 2,8	2.5	0,337 ^m

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (χ^2) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar t testi (t) ile yapılmış, ortalama±standart sapma ve p değerleri gösterilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerde karşılaştırmalar Mann Whitney U testi (m) ile yapılmış, median ve p değerleri gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlılık olarak $P<0.05$ alınmıştır.

Komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta gruplarının güncel tedavileri arasında; antipsikotik kullanımları ve antipsikotik dışı psikotropik ajan kullanımları açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta gruplarının güncel tedavilerinin karşılaştırılması Tablo 4.3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.2: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan ve Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarının Güncel Tedavilerinin Karşılaştırılması

	Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni (n:36)	Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni (n:36)	P Değeri
Güncel antipsikotik tedavi			
Yok	0 (%0)	3 (%8,3)	0,254 ^{X²}
Oral monoterapi	10 (%27,8)	8 (%22,2)	
Enjektabl monoterapi	4 (%11,1)	8 (%22,2)	
Enjektabl içeren kombinasyon	13 (%36,1)	9 (%25)	
Oral kombinasyon	9 (%25)	8 (%22,2)	
Duygudurum düzenleyici	3 (%8,3)	1 (%2,8)	0,607 ^{X²}
Antidepresan	8 (%22,2)	11 (%30,6)	0,593 ^{X²}
Biperiden	5 (%13,9)	12 (%33,3)	0,096 ^{X²}
Benzodiazepin	0 (%0)	1 (%2,8)	1,000 ^{X²}

Kategorik değişkenlerde karşılaştırmalar ki kare testi (χ^2) ile yapılmış, n, (%) ve p değerleri verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık olarak $P<0.05$ alınmıştır.

4.4 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarında Diyabet Süresi, Güncel Antidiyabetik Tedavileri ve Tüm Grupların HbA1c Düzeylerinin Karşılaştırılması

Komorbid T2DM tanılı şizofreni hasta grubunda DM süreleri ortalama $6,8 \pm 5,6$ yıl olarak saptanmıştır.

Komorbid T2DM tanılı şizofreni hastalarının %58,3 'ünün (n:21) sadece oral antidiyabetik ilaç kullandığı, %8,3'ünün (n:3) sadece insülin kullandığı, 11,1'inin (n:4) insülin ve oral antidiyabetik ilaç kullandığı, %22,2'sinin (n:8) antidiyabetik tedavi kullanmadığı saptanmıştır.

Tüm gruplarda HbA1c değerlerine bakıldığında; HbA1c komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastalarında hem kontrol grubuna hem de komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hasta grubu ile kontrol grubu arasında HbA1c değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,259$).

Tablo 4.4.1'de Komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastalarında ortalama DM süreleri ve tüm katılımcıların HbA1c değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4.4.1 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarında Ortalama DM Süreleri ve Komorbid T2DM Tanısı Bulunan-Bulunmayan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin HbA1c Değerleri

		Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni (n:36)	Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni (n:36)	Sağlıklı Kontrol (n:36)	P değeri	Grup Farkı
DM Süresi (Yıl)			$6,8 \pm 5,6$			
HbA1C	Ort.±ss	$5,4 \pm 0,5$	$7,3 \pm 1,5$	$5,5 \pm 0,4$	0,000^K	2>1,3
	Medyan	5.4	6.8	5.5		

^K Kruskal Wallis Testi. Kruskal Wallis Testi sonrası Post Hoc değerlendirme Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık olarak $P<0.05$ alınmıştır. 1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni, 2: Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni, 3: Sağlıklı Kontrol

4.5 Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastaları İle Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarının PANSS ve KGI-Ş Puanlarının Karşılaştırılması

Komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta gruplarının PANSS puanları karşılaştırıldığında; komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hasta grubunda PANSS negatif alt ölçek puanları komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,039$).

PANSS pozitif ve genel psikopatoloji alt ölçekleri ile PANSS toplam puanları açısından komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($P>0,05$).

Klinik Global İzlenim Ölçeği hastalık şiddeti puanları komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hasta grubunda, komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastalarından istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,011$).

Komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni ile komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni gruplarının PANSS ve KGI-Ş puanları açısından karşılaştırılması Tablo 4.5.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Grubu ile Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Grubunun PANSS ve KGI-Ş Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

		Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni (n:36)	Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni (n:36)	P değeri	Grup Farkı
PANSS Pozitif	Ort.±ss (min-max)	18,8 ± 8,0 (7-40)	16,8 ± 7,5 (7-32)	0,286 ^m	
PANSS Negatif	Ort.±ss (min-max)	26,3 ± 7,1 (13-39)	22,8 ± 6,4 (12-33)	0,039 ^m	1>2
PANSS Genel	Ort.±ss (min-max)	46,7 ± 9,0 (22-65)	43,8 ± 9,2 (21,59)	0,189 ^m	
PANSS Toplam	Ort.±ss (min-max)	91,8 ± 19,2 (42-137)	83,3 ± 17,9 (44-113)	0,075 ^m	

KGİ-Ş Hastalık	Ort.±ss	4,53 ± 1,13	3,89 ± 0,89	0,011^m	1>2
Şiddeti					

m: Mann Whitney U testi. İstatistiksel anlamlılık olarak P<0.05 alınmıştır. 1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni, 2: Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni, 3: Sağlıklı Kontrol

4.6 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan-Bulunmayan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Serum YKL-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması

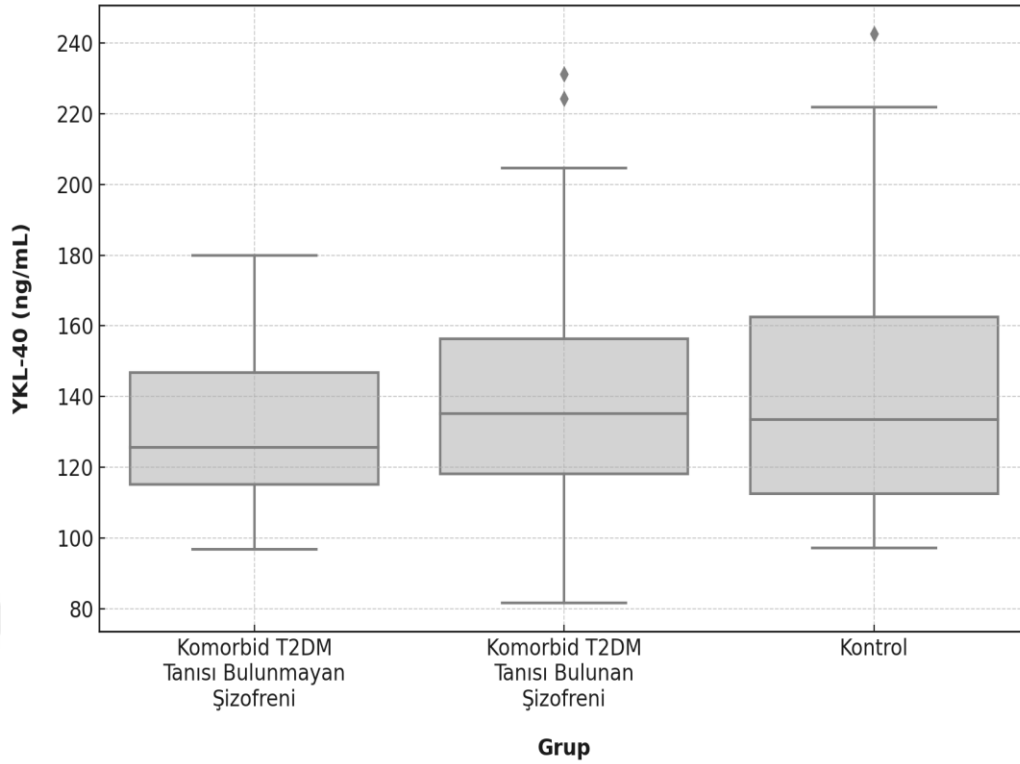
Komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastaları, komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin serum YKL-40 düzeyleri karşılaştırıldığında, üç grup arasında YKL-40 değeri istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,534).

Komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin serum YKL-40 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.6.1 ve Şekil 2' de verilmiştir.

Tablo 4.6.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastaları, Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Serum YKL-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni (n:36)	Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni (n:36)	Sağlıklı Kontrol (n:36)	P Değeri
YKL-40	Ort.±ss	130,9 ± 20,3	140,6 ± 34,4	142,5 ± 38,0	0,534 ^K
(ng/ml)	Medyan	125,6	135,2	133,5	

^K Kruskal Wallis Testi. Kruskal Wallis Testi sonrası Post Hoc değerlendirme Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık olarak P<0.05 alınmıştır.



Şekil 2. YKL-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Cinsiyet açısından YKL-40 düzeylerine bakıldığında; tüm gruplar içerisinde erkek ve kadınlar arasında YKL-40 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,378$). Komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastalarında cinsiyet açısından YKL-40 düzeylerine bakıldığında; erkek ve kadınlar arasında YKL-40 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,421$). Komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastalarında erkeklerde YKL-40 düzeyleri kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,039$). Kontrol grubunda YKL-40 düzeyleri erkek ve kadınlar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,907$).

Sigara kullanımı ile YKL-40 düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; tüm gruplar içerisinde sigara öyküsü olanlarla sigara öyküsü olmayanlar arasında YKL-40 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,983$). Gruplar ayrı ayrı kendi içlerinde değerlendirildiğinde de sigara öyküsü olan olgularla sigara öyküsü olmayan olgular arasında YKL-40 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.7 Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastalarında Yaş, Eğitim Yılı, PANSS, KGİ-Ş Arasındaki Korelasyonlar

Yaş ile hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Yaş ile PANSS ve KGİ-Ş puanları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Eğitim yılı ile PANSS pozitif puanı arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Eğitim yılı ile PANSS negatif, genel, toplam puanları ve KGİ-Ş puanı arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastalık başlangıç yaşı ile hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, PANSS pozitif, genel, toplam puanları arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Hastalık başlangıç yaşı ile KGİ-Ş puanı arasında korelasyon saptanmamıştır.

Hastalık süresi ile hastaneye yatış sayısı, PANSS negatif ve toplam puanları, KGİ-Ş puanı arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Hastalık süresi ile PANSS pozitif ve genel alt ölçek puanları arasında korelasyon saptanmamıştır.

Hastaneye yatış sayısı ile PANSS negatif, genel, toplam puanları ve KGİ-Ş puanı arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Yatış sayısı ile PANSS pozitif puanı arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

KGİ-Ş puanı ile PANSS pozitif, negatif, genel ve toplam puanları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastalarında yaş, eğitim yılı, PANSS, KGİ-Ş arasındaki korelasyonlar Tablo 4.7.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastalarında Yaş, Eğitim Yılı, PANSS, KGİ-Ş Arasındaki Korelasyonlar

		Hastalık										
		Eğitim		Başlangıç	Hastalık	Yatış	PANSS	PANSS	PANSS	PANSS		
		Yaş	Yılı	Yaşı	Süresi	Sayısı	Pozitif	Negatif	Genel	Toplam	KGİ-Ş	
Yaş	r	1,000										
	p											
Eğitim Yılı	r	-0,177	1,000									
	p	0,302										
Hastalık Başlangıç Yaşı	r	0,441	-0,231	1,000								
	p	0,007	0,176									
Hastalık Süresi	r	0,236	0,104	-0,723	1,000							
	p	0,167	0,547	0,000								
Yatış Sayısı	r	-0,194	0,272	-0,452	0,406	1,000						
	p	0,257	0,108	0,006	0,014							
PANSS Pozitif	r	-0,207	0,460	-0,359	0,163	0,308	1,000					
	p	0,226	0,005	0,032	0,341	0,068						
PANSS Negatif	r	0,187	-0,061	-0,328	0,480	0,349	0,102	1,000				
	p	0,274	0,724	0,051	0,003	0,037	0,553					
PANSS Genel	r	-0,096	0,099	-0,393	0,299	0,347	0,546	0,521	1,000			
	p	0,578	0,567	0,018	0,076	0,038	0,001	0,001				
PANSS Toplam	r	-0,003	0,231	-0,446	0,416	0,396	0,729	0,633	0,888	1,000		
	p	0,987	0,175	0,006	0,012	0,017	0,000	0,000	0,000			
KGİ-Ş	r	0,108	0,235	-0,287	0,370	0,420	0,541	0,724	0,699	0,818	1,000	
	p	0,531	0,167	0,090	0,026	0,011	0,001	0,000	0,000	0,000		

4.8 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarında Yaş, Eğitim Yılı, PANSS, KGİ-Ş Arasındaki Korelasyonlar

Yaş ile hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Yaş, eğitim yılı ile PANSS ve KGİ-Ş ile aralarında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastalık başlangıç yaşı ile hastalık süresi arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Hastalık başlangıç yaşı ile hastaneye yatış sayısı, PANSS alt ölçek ve toplam puanları, KGİ-Ş puanı arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastalık süresi ile hastaneye yatış sayısı, PANSS alt ölçek ve toplam puanları, KGİ-Ş puanı arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaneye yatış sayısı ile PANSS pozitif ve toplam puanları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Hastaneye yatış sayısı ile PANSS negatif, genel ve KGİ-Ş puanı arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

KGİ-Ş puanı ile PANSS pozitif, negatif, genel ve toplam puanları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastalarında yaş, eğitim yılı, PANSS, KGİ-Ş arasındaki korelasyonlar Tablo 4.8.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarında Yaş, Eğitim Yılı, PANSS, KGİ-Ş Arasındaki Korelasyonlar

		Hastalık									
		Yaş	Eğitim Yılı	Başlangıç Yaşı	Hastalık Süresi	Yatış Sayısı	PANSS Pozitif	PANSS Negatif	PANSS Genel	PANSS Toplam	KGİ-Ş
Yaş	r	1,000									
	p										
Eğitim Yılı	r	-0,066	1,000								
	p	0,701									
Hastalık	r	0,703	-0,195	1,000							
	p	0,000	0,255								
Başlangıç Yaşı	r	0,032	0,090	-0,632	1,000						
	p	0,854	0,602	0,000							
Hastalık Süresi	r	-0,291	0,112	-0,262	0,165	1,000					
	p	0,085	0,516	0,122	0,336						
Yatış Sayısı	r	-0,208	0,021	-0,170	0,041	0,540	1,000				
	p	0,224	0,901	0,322	0,813	0,001					
PANSS Pozitif	r	-0,066	-0,247	-0,019	-0,012	0,007	-0,094	1,000			
	p	0,701	0,146	0,911	0,943	0,966	0,584				
PANSS Negatif	r	-0,132	-0,267	-0,095	0,046	0,288	0,598	0,515	1,000		
	p	0,442	0,116	0,581	0,792	0,088	0,000	0,001			
PANSS Genel	r	-0,231	-0,262	-0,160	0,029	0,356	0,696	0,564	0,949	1,000	
	p	0,175	0,123	0,350	0,869	0,033	0,000	0,000	0,000		
Toplam	r	-0,135	-0,286	-0,089	0,012	0,242	0,726	0,387	0,859	0,919	1,000
	p	0,431	0,091	0,605	0,946	0,155	0,000	0,020	0,000	0,000	

4.9 Serum YKL-40 Düzeyleri İle Yaş, Eğitim Yılı Arasındaki Korelasyonlar

YKL-40 düzeyleri ile yaş arasındaki korelasyona bakıldığında; tüm gruplar içerisinde yaş ile YKL-40 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastaları, komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller ayrı ayrı değerlendirilerek YKL-40 düzeyleri ile yaş arasındaki korelasyona bakıldığında da anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

YKL-40 düzeyleri ile eğitim yılı arasındaki korelasyona bakıldığında; tüm gruplar içerisinde eğitim yılı ile YKL-40 düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0,047$). Komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda eğitim yılı ile YKL-40 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastalarında eğitim yılı ile YKL-40 düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,021$).

Serum YKL-40 düzeyleri ile yaş, eğitim yılı arasındaki korelasyonlar Tablo 4.9.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.9.1: Serum YKL-40 Düzeyleri İle Yaş, Eğitim Yılı Arasındaki Korelasyonlar

YKL40					
		Genel Grup (n:108)	Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni (n:36)	Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni (n:36)	Sağlıklı Kontrol (n:36)
Yaş	r	-0.070	-0.240	0.168	-0.184
	p	0.472	0.158	0.328	0.283
Eğitim Yılı	r	0.191	0.086	0.384	0.089
	p	0.047	0.618	0.021	0.607

4.10 Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastalarının Serum YKL-40 Düzeyi İle Hastalık Verileri Arasındaki Korelasyonlar

Komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastalarında serum YKL-40 düzeyleri ile hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, PANSS alt ölçekleri ve KGİ-Ş ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.10.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni Hastalarında Serum YKL-40 Düzeyi İle Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Süresi, Hastaneye Yatış Sayısı, PANSS, KGİ-Ş Skorları Arasındaki Korelasyonlar

	Hastalık Başlangıç Yaşı		Hastalık Süresi		Hastaneye Yatış Sayısı		PANSS pozitif		PANSS negatif		PANSS genel		KGİ-Ş	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
YKL-40 (ng/ml)	-0,102	0,555	-0,028	0,870	0,309	0,067	0,110	0,524	-0,229	0,178	-0,160	0,353	-0,143	0,407

4.11 Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarının Serum YKL-40 Düzeyi İle Hastalık Verileri Arasındaki Korelasyonlar

Komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastalarında serum YKL-40 düzeyleri ile hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, PANSS alt ölçekleri ve KGİ-Ş ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.11.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarında Serum YKL-40 Düzeyi İle Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Süresi, Hastaneye Yatış Sayısı, PANSS, KGİ-Ş Skorları Arasındaki Korelasyonlar

	Hastalık Başlangıç Yaşı		Hastalık Süresi		Hastaneye Yatış Sayısı		PANSS pozitif		PANSS negatif		PANSS genel		KGİ-Ş	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	P
YKL-40 (ng/ml)	0,01	0,954	0,115	0,503	-0,066	0,702	-0,145	0,399	-0,105	0,542	-0,207	0,226	-0,275	0,105

4.12 Serum Ykl-40 Düzeyleri İle Diyabet Süresi ve HbA1c Değerleri Arasındaki Korelasyonlar

Komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastalarında YKL-40 düzeyleri ile T2DM süresi, HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.12.1: Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni Hastalarının DM süresi, HbA1c Değerleri ile Serum YKL-40 Düzeylerinin Korelasyonu

	T2DM Süresi (Yıl)		HbA1c	
	r	p	r	p
YKL-40 (ng/ml)	0,232	0,174	0,221	0,194

Serum YKL-40 düzeyleri ile HbA1c arasındaki korelasyona bakıldığında; tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde HbA1c ile YKL-40 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p=0,115$). Üç grup ayrı ayrı değerlendirildiğinde de YKL-40 düzeyleri ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.12.2: Tüm Katılımcılarda Serum YKL-40 İle HbA1c Arasındaki Korelasyonlar

YKL-40	Tüm Gruplar (n:108)		Komorbid T2DM Tanısı Bulunmayan Şizofreni (n:36)		Komorbid T2DM Tanısı Bulunan Şizofreni (n:36)		Sağlıklı Kontrol (n:36)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
HbA1c	0,115	0,235	0,164	0,339	0,221	0,194	-0,062	0,718

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı, komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum YKL-40 düzeylerini ve YKL-40 düzeylerinin hastalık şiddetiyle olan ilişkisini incelemektir. Önceki çalışmalar şizofreni ve T2DM hastalarında serum YKL-40 düzeylerini ayrı ayrı incelemiş olsa da, literatür taramasında görülebildiği kadarıyla; bu çalışma şizofreni hastalarında T2DM komorbiditesi olanlar, T2DM komorbiditesi olmayanlar ve sağlıklı kontrol grubu arasında YKL-40 düzeylerini karşılaştıran ilk çalışmadır.

Çalışma sonucunda T2DM komorbiditesi bulunan şizofreni hastaları, T2DM komorbiditesi bulunmayan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum YKL-40 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta gruplarında YKL-40 düzeyleri ile psikopatoloji şiddetini yansıtan PANSS, KGI-Ş puanları arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Şizofreni hastalığının klinik olarak çok çeşitli şekillerde karşımıza çıkması nedeni ile etyolojisine yönelik birçok hipotez ortaya atılmış ve özellikle de 1980'lerden sonra bunlar içerisinde üzerinde en çok durulanlardan bir tanesi immün hipotez olmuştur (6). Literatüre baktığımızda immün sistemin şizofreni ile ilişkisi çok sayıda çalışma ve metaanalize konu olmuştur (10, 97, 173). Şizofreni hastalarında proinflatuar belirteç düzeylerinin artmış, antiinflatuar belirteçlerin ise azalmış olduğu gösterilmiş ve bu durum sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (10, 74). Ayrıca, periferik inflamatuar mediyatörlerin kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini etkileyerek merkezi sinir sistemine geçebileceği, burada mikroglia ve astrosit aktivasyonunu tetikleyerek nöroinflammatuar süreçlere yol açabileceği öne sürülmektedir (174). Hem periferik inflamasyon hem de nöroinflamasyonun şizofreni etiopatogenezinde önemli bir rol oynadığı görüşü, günümüzde artan sayıda çalışma ile desteklenmektedir.

YKL-40 (Chitinase-3-like protein 1) doku onarımı, hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve inflamasyon gibi birçok biyolojik süreçte görev alan bir glikoproteindir. Makrofajlar, nötrofiller, kondrositler ve sinovyal fibroblastlar dahil olmak üzere birçok hücre tarafından eksprese edilen YKL-40'ın akut ve kronik inflamasyonda etkin rol oynadığı bildirilmiştir (17, 18). Diyabetes mellitus,

romatoid artrit, KOAH ve karaciğer fibrozu gibi doku hasarı ve inflamasyon ile karakterize hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç olarak dikkat çekmiştir (24, 101).

YKL-40 aynı zamanda inflamatuvar süreçlerde aktive olan astrositler tarafından eksprese edilir ve glial hiperaktivite ile ilişkilendirilmiştir (19). YKL-40 düzeylerinin nöroinflamasyonun yaygınlığını ve reaktif astrogliazisi yansıttığı kabul edilmektedir (105). Alzheimer hastalığı, lewy cisimcikli demans, multiple skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda düzeyinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (109, 110, 175). Şizofreni, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda serum YKL-40 düzeyleri görece az sayıda çalışmada inflamasyon belirteci olarak araştırılmıştır.

Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda, Kitinaz 3 benzeri protein-1 (CHI3L1) geninin hipokampus ve prefrontal kortekste artmış ifadesi gösterilmiştir (20, 21). Ayrıca CHI3L1 geninin şizofreniye yatkınlıkta rol oynadığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (120, 176).

2018 yılında yapılan bir çalışmada Orhan ve arkadaşları, 42 ilk atak psikoz (FEP) hastasının serum ve beyin omurilik sıvısında YKL-40 düzeylerini incelemişler ve FEP hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla plazma YKL-40 seviyelerini anlamlı şekilde yüksek saptamışlardır. Sigara kullanmayan FEP hastalarının BOS'unda YKL-40 düzeylerinde sınırda anlamlı bir artış tespit etmelerine rağmen, sağlıklı kontroller ve tüm FEP hastaları karşılaştırıldığında BOS'ta YKL-40 düzeylerinde bir fark tespit edilmediğini bildirmişlerdir (22). Bu çalışmada ilk atak psikoz hastalarında araştırma yapılmış, bizim çalışmamızda ise hem akut nüks hem de remisyon döneminde bulunan kronik şizofreni hastaları yer almaktaydı. Orhan ve arkadaşlarının çalışmasında FEP hastalarında ortalama hastalık süresi $9,4 \pm 1,72$ ay iken; bizim çalışmamızda komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastalarında $19,8 \pm 11,1$ yıl, komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni hastalarında $18,8 \pm 8,7$ yıl olarak saptanmıştır. Çalışmamızda şizofreni tanısı ile uzun süredir takipli ve antipsikotik tedavi kullanmakta olan şizofreni hastalarının serum YKL-40 düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermemiştir. Sonuçlar arasındaki bu farklılık YKL-40'ın hastalık süresine, hastalığın evresine ve kullanılan antipsikotik tedaviye duyarlı olabileceğini düşünmemize neden olmuştur. Antipsikotik ilaçların inflamasyon

parametreleri üzerinde baskılayıcı ya da uyarıcı etkiler gösterebildiği literatürde bildirilmektedir (10).

Dieset ve arkadaşlarının (2018) geniş örneklemli prospektif izlem çalışmasında, psikotik bozukluğu olan bireyler ile sağlıklı kontrollerin serum YKL-40 düzeyi arasındaki ilişki ve başlangıçtaki serum YKL-40 düzeyleriyle ilerleyen dönemde tip 2 diyabet gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. 2002-2015 yılları arasında 1383 şizofreni veya affektif psikoz tanılı hasta ile 799 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışma sonucunda, psikotik bozukluğu olan hastalarda başlangıçta YKL-40 düzeyleri, eşlik eden tip 2 diyabet ve metabolik risk faktörlerinin etkilerinin ötesinde yüksek saptanmıştır. Çalışmada şizofreni ve affektif psikoz grupları arasında YKL-40 düzeyinde farklılık saptamamışlardır. Ayrıca psikotik bozukluğu olan bireylerde başlangıçta yüksek serum YKL-40 düzeylerinin ilerleyen dönemde Tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26). Dieset ve arkadaşlarının çalışmasıyla bizim çalışmamız arasındaki sonuç farklılıkları birkaç nedene bağlı olabilir. Söz konusu çalışma geniş örneklemli ve boylamsal bir tasarıma sahipken, bizim çalışmamız daha sınırlı bir örneklemle ve kesitsel tasarımda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda gruplar arasında YKL-40 düzeylerinde anlamlı fark olmaması, çalışmada yer alan kişi sayısının düşük olması ve bu nedenle analizlerin istatistiksel gücünün daha az olmasıyla da ilişkili olabilir. Dieset ve arkadaşları çalışmaları kapsamında bireylerin diyabet gelişimini zaman içinde takip etmiş ve başlangıç YKL-40 düzeylerinin prediktif değerini değerlendirmiştir. Bizim çalışmamızda ise halihazırda hem T2DM hem de şizofreni tanısı bulunan bireylerde YKL-40 düzeyleri incelenmiştir. YKL-40 düzeylerinin psikotik bozukluklar ve metabolik eş tanılarla ilişkisini daha doğru değerlendirebilmek için daha büyük örneklemlemlerle, antipsikotik tedaviye başlanmamış ilk atak psikoz hastaları içeren ve boylamsal olarak tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünmekteyiz.

Literatürde, şizofreni hastalarında serum YKL-40 düzeylerinin yüksek bulunduğu çalışmalara karşın, farklı bulgular saptayan araştırmalar da mevcuttur. Arslan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada şizofreni hastalarında serum YKL-40 düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Aynı çalışmada YKL-40 ile birlikte değerlendirilen nöroinflamatuvar belirteçler olan beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), glial fibriler asidik protein (GFAP), IL-1, TNF-alfa arasında pozitif ilişki bildirilmiştir (123). Bu bulgular, YKL-40'ın sadece

proinflatuar süreçlerin bir yansıması değil, aynı zamanda glial hücre fonksiyonları ve nöroprotektif mekanizmalarla da etkileşim içinde olabileceğini düşünmemize neden olmuştur. Benzer şekilde, bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada YKL-40 düzeyleri ile manik/hipomanik epizotlar ve psikotik semptomların varlığı arasında negatif korelasyon saptanmış, bu durum YKL-40'ın aynı zamanda nöroprotektif rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (115). Hidese ve arkadaşlarının 148 şizofreni hastası ve 220 sağlıklı bireyde gerçekleştirdikleri başka bir çalışmada, BOS YKL-40 düzeyleri şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Psikotrop ilaç kullanan şizofreni hastalarında YKL-40 düzeylerinin ilaç kullanmayanlara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir. YKL-40 düzeylerinin psikotrop ilaç kullanım süresiyle negatif korelasyon gösterdiği, ancak klorpromazin eşdeğer dozu ile anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır (122). Literatürde antipsikotik ilaçların antiinflatuar, antioksidan, nöroplastisite ve nöroprotektif etkiler gösterebildiği öne sürülmektedir (177). Özellikle atipik antipsikotiklerin IL-6, TNF- α , IL-1 β gibi proinflatuar sitokinlerin düzeylerini baskılayabildiği çalışmalarda gösterilmiştir (10, 178). Uzun süreli antipsikotik kullanımı YKL-40 düzeylerini etkiliyor olabilir, ancak Hidese ve arkadaşlarının çalışmasında psikotrop olmayan ilaçların (örneğin diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların) bu belirteç üzerindeki potansiyel etkileri kontrol edilmemiştir. Bu sınırlılık, elde edilen bulguların yalnızca psikotrop tedaviye atfedilmesini güçleştirmektedir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da T2DM komorbiditesi olan şizofreni hastalarının yer alması, kullanılan antipsikotiklerin yanı sıra antidiyabetik ilaçların da YKL-40 düzeyleri üzerinde etkili olabileceği olasılığını gündeme getirmektedir. Bu durum, çalışmamızda YKL-40 düzeylerinde gruplar arası anlamlı fark saptanmamış olmasını açıklayan etkenlerden biri olabilir.

Şizofreni hastalarında serum YKL-40 düzeylerine ilişkin bulgular literatürde hala tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda önceki bazı çalışmaların aksine, komorbid T2DM bulunan-bulunmayan şizofreni hasta grupları ve sağlıklı kontroller arasında YKL-40 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bulgularımız, literatürdeki hem yüksek hem de düşük düzey bildiren sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde, YKL-40'ın şizofrenide tutarlı ve genellenebilir bir biyobelirteç olarak kullanımının sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Sonuçlardaki bu tutarsızlığın nedenleri hala tam olarak bilinmemektedir; fakat

araştırmalara katılan şizofreni hastalarının çeşitliliği, etnik köken, ilaç kullanımı, kullanılan antipsikotiklerin çeşitliliği, hastalığın farklı dönemlerde olması (ilk epizod, akut alevlenme, kronik süreç, remisyon vs.) ve hastalık sresinin farklı olması gibi faktörlerden kaynaklanmış olabileceği gibi; kullanılan laboratuvar yöntemlerinden de kaynaklanmış olabilir. Bu anlamda şizofreni ve YKL-40 ilişkisini aydınlatabilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç var gibi görünmektedir.

Çalışmamız kapsamında şizofreni hastalarının serum YKL-40 değerleri ile Pozitif ve Negatif Semptomları Değerlendirme leği (PANSS), Klinik Global İzlenim leği-şiddet (KGİ-ř) skorları, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı arasındaki korelasyon incelenmiş olup herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde konu ile ilgili yapılan araştırmaları incelediğimizde, bu çalışmaların sayısı kesin veriler elde etmek için kısıtlı olmakla birlikte, yapılan çalışmalar bu bulgumuzu destekler niteliktedir. Litaratür incelendiğinde Dieset ve arkadaşları yürüttükleri çalışmalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde serum YKL-40 düzeyleri ile PANSS semptom skorları, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı arasında ilişki saptamamışlardır (26). Benzer şekilde Arslan ve arkadaşları çalışmalarında serum YKL-40 düzeyleri ile PANSS, KGİ-ř skorları arasında herhangi bir korelasyon saptanmadığını bildirmişlerdir (123). FEP hastalarında yürütülen çalışmada ise BOS ve plazma YKL-40 düzeyleri ile PANSS veya CGI puanları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmazken, BOS YKL-40 ile İşlevselliğin Genel Değerlendirmesi (GAF) semptom boyutunun puanları arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (22). Hidesse ve arkadaşlarının yürüttükleri şizofreni hastalarında BOS biyobelirteçlerinin incelendiği çalışmada da YKL-40 düzeyleri ile PANSS skorları arasında korelasyon saptanmamıştır (122). şizofreni hastalığının kliniğini değerlendirmede YKL-40 seviyesinin bir belirleyici olup olmadığını netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Bilişsel bozukluklar şizofrenide sık görülen özelliklerdir ve işlevselliği önemli bir oranda etkilemektedir. Orhan ve arkadaşlarının çalışmasında, ilk atak psikoz hastalarında işlem hızı ve sözel öğrenme gibi iki temel bilişsel alanda plazma ve BOS YKL-40 düzeyleri arasında sınıra yakın anlamlı korelasyon saptanmış; ancak bu ilişkiler Bonferroni düzeltmesine göre belirlenen $P < 0,005$ istatistiksel anlamlılık düzeyini karşılamamıştır (22). 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada, primer şizofreni hastalarında serum YKL-40 düzeylerinin sağlıklı kontrollere

kıyasla anlamlı düzeyde arttığı ve bu artışın bilişsel işlev bozukluklarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmada, YKL-40 düzeyleri ile bilişsel işlevleri değerlendiren MATRICS Konsensüs Bilişsel Bataryası (MCCB) puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca çalışmada sağ insular lob, sol ve sağ anterior singulat korteks, sağ parahipokampal girus, sağ amigdala ve sol orta temporal lobdaki gri madde hacimlerinin YKL-40 düzeyleriyle negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (124). YKL-40'ın glial aktivasyon göstergesi olduğu ve yüksek düzeylerinin, nöronal dejenerasyon, sinaptik disfonksiyon ve bilişsel bozulma ile ilişkili olabileceği literatürde de ifade edilmiştir (106). Son bulgular şizofreni hastalarında bilişsel bozukluk ile immün-inflamatuar düzensizliği birbirine bağlamaktadır. Ancak, periferik ve merkezi mekanizmalar arasındaki heterojenlik ve translasyon hala bir sorun teşkil etmektedir. 2003–2013 yılları arasında toplanan verilerle devam eden Tematik Olarak Organize Edilmiş Psikoz (TOP) çalışması kapsamında, 435 şizofreni, 218 bipolar bozukluk ve 582 sağlıklı kontrol grubundan elde edilen biyolojik örnekler kullanılarak gerçekleştirilen yakın tarihli bir çalışmada bilişsel alanlar ile inflammatuar yanıtı yansıtan periferik belirteçler arasındaki kovaryansa dayanarak transdiagnostik alt gruplar tanımlanmıştır. Şizofreni hastalarından elde edilen indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC) türevli astrositler ve nöral progenitör hücrelerde sağlıklı kontrollere kıyasla YKL-40 sekresyonunda artmış varyans saptanmıştır. Ayrıca postmortem analizlerde ise yüksek nöroinflammatuar alt grubuna ait beyin dokularında YKL-40 ve ilişkili sinyal yollarını kodlayan genlerin RNA ekspresyonunda disregülasyon saptanmıştır. Araştırmacılar, periferik immün-inflamatuar aktivite ile bilişsel bozukluk arasında bir ilişki olduğunu öne sürmekte ve YKL-40'ı ağır ruhsal hastalığı olan hastalarda bilişsel işlevin potansiyel bir belirteci olarak vurgulamaktadır (125). Gelecekte yürütülecek çalışmalarda YKL-40 düzeylerinin bilişsel performans ve yapısal beyin görüntüleme bulgularıyla birlikte ele alınması, bu biyobelirtecin klinik kullanım potansiyelini daha da belirginleştirebilir.

Şizofreni hastalarında T2DM komorbitesinin arttığı yapılan birçok çalışmada bildirilmiştir (3, 138). Kronik düşük düzeyli inflamasyonun ve bağışıklık sistemi düzensizliklerinin her iki hastalıkta da ortak rol oynadığı yönünde artan kanıtlar mevcuttur (131, 138, 179). Şizofreni hastalarında yapılan birçok çalışmada periferik kan ve BOS'ta IL-1, IL-6, TNF- α ve CRP gibi inflammatuar sitokinlerin düzeylerinde artış olduğu ve inflammatuar süreçlere etki eden ilaçların yararlı

etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (10, 74, 180, 181). Şizofreni hastalığına benzer şekilde T2DM patogeneğinde de inflamatuvar süreçlerin temel bir rol oynadığı gösterilmiştir (11, 12). Yapılan araştırmalarda yetersiz glisemik kontrolün dolaşımdaki CRP, TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (146, 182). Şizofreni ve metabolik sendromlu hastalarda, normoglisemik şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum IL-1, IL-6 ve TNF α konsantrasyonlarının yükseldiği bildirilmiştir; bu da inflamasyon, disglisemi ve şizofreni arasında ortak bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (183). Sistemik inflamasyon ile nöroinflamasyon arasında kan beyin bariyerinden kaynaklanan belirgin farklılıklar bulunmakla birlikte, sitokinlerin kan beyin bariyeri (KBB)'ni geçme yeteneğine sahip olduğu ve hiperglisemi durumunun KBB geçirgenliğini artırdığına dair kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle T2DM, hem artmış sistemik inflamatuvar yanıtla hem de inflamatuvar sitokinlerin MSS'ye girme duyarlılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (147, 148, 184).

Çalışmamızda, T2DM komorbiditesi bulunan şizofreni hastalarında serum YKL-40 düzeylerinin T2DM komorbiditesi bulunmayan şizofreni hastalarına kıyasla daha yüksek olacağı hipotezini test ettik. Genetik çalışmalar hem şizofreni hem de T2DM için birçok ilgili sitokin ve immün yanıt ile inflamasyonun diğer yönlerini kodlayan ortak duyarlılık genleri bulmuştur (142). Şizofreni ve T2DM arasındaki ortak biyolojik zemin, her iki hastalıkta da inflamasyon ve nöroinflamasyonun önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. YKL-40, inflamasyonu ve nöroinflamasyonu yansıtan bir biyomarker olarak, bu iki hastalıkta da inflamatuvar süreçlerin aktivasyonunu gösterebilir (22, 25, 26). Şizofreni hastalarında komorbid T2DM varlığında YKL-40 düzeylerini inceleyen daha önce çalışma bulunmamakla birlikte, Dieset ve arkadaşlarının prospektif bir çalışmada psikotik bozukluğu olan bireylerde başlangıçta yüksek YKL-40 düzeylerinin ilerleyen zamanda T2DM gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hastaları arasında serum YKL-40 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde obezite, insülin direnci ve T2DM gibi metabolik hastalıklarda YKL-40 düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiği ve bu artışın kronik düşük düzeyli inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (25, 160, 163). YKL-40'ın psikotik ve metabolik bozukluklarda düzeylerinde artış gözlenen proinflamatuvar bir sitokin

olan interlökin-6 aracılığıyla regüle edildiği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (173, 185, 186).

Ratchke ve arkadaşları 87 T2DM tanılı hasta ve 158 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmada, T2DM hastalarında plazma YKL-40 seviyelerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde arttığını ve bu artışın insülin direnci, trigliserid düzeyleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (162). Yapılan başka bir çalışmada T2DM hastalarında plazma YKL-40 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla yüksek olduğu ancak plazma YKL-40 seviyeleriyle obezite parametreleri arasında ilişkili bulunmadığı bildirilmiştir. YKL-40 tip 2 diyabetin obeziteden bağımsız bir belirteci olarak tanımlanmıştır (165). Yapılan bu çalışmalarda tüm antidiyabetik ilaçlar çalışmadan 1-2 hafta önce kesilmiş, hastaların daha önce hangi tedavi rejimlerini aldığına dair bilgi verilmemiştir. Diyabet tedavisinde kullanılan bazı ajanların inflamasyon belirteçleri üzerinde doğrudan etkileri olduğu bilinmektedir. Esteghamati ve arkadaşları, Matta ve arkadaşları yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarda, yeni tanı almış T2DM hastalarında antidiyabetik ilaç (metformin) tedavisinin YKL-40 düzeylerinde anlamlı bir azalma sağladığını bildirmişlerdir (187, 188). Çalışmamızda yer alan Tip 2 DM tanılı şizofreni hastalarının farklı diyabet tedavi rejimlerine sahip olmaları (oral ajanlar ve/veya insülin) sonuçlarımızın önceki çalışmalardan farklı olmasının bir nedeni olabilir. Yapılan çalışmalar ile elde ettiğimiz bulgular arasındaki farklılık; örneklem sayısı, diyabet süresi, metabolik kontrol durumu ve ilaç etkileri gibi etkenlerle açıklanabilir.

Literatür incelendiğinde görece daha az olmakla birlikte YKL-40 düzeylerinin T2DM hastalarında anlamlı bir artış göstermediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. 2017 yılında Vela ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, insülin tedavisi alan T2DM hastalarında ve prediyabetli kişilerde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum YKL-40 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (189). Araştırmacılar, YKL-40 düzeylerindeki artışların diyabet varlığından ziyade lokal inflamatuvar yanıt, morbid obezite ve böbrek fonksiyon bozuklukları gibi ek faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Ayrıca, bilinen bu YKL-40 yükseltici faktörler düzeltildikten sonra, YKL-40'ın tip 2 diyabetin patofizyolojisinde ikincil bir rol oynayabileceğini ifade etmişlerdir. YKL-40 düzeylerinin sadece diyabet varlığından değil; sistemik inflamasyon derecesi, renal fonksiyon durumu, eşlik eden ek tanılar veya kullanılan farmakoterapi gibi faktörlerden etkilenebileceğini, YKL-40'ın T2DM'deki rolünün karmaşık ve çok

faktörlü olduğunu düşünmekteyiz. Thomsen ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, T2DM riski taşıyan bireylerde YKL-40 düzeylerinin obezite ve dislipidemi ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda YKL-40 düzeylerinin obeziteye bağlı inflamasyon, açlık trigliserid düzeyi ve bel kalça oranı ile ilişkili olduğu ancak insülin direnci veya insülin duyarlılığı ölçümleriyle ilişkili olmadığı saptanmıştır. Araştırmacılar serum YKL-40'ın obeziteyle ilişkili düşük dereceli inflamasyonda rol oynadığını ancak YKL-40'ın T2DM gelişiminde doğrudan rol oynamadığı düşündüklerini ifade etmişlerdir (190). Bulgular bize YKL-40'ın T2DM gelişiminde tek başına belirleyici bir biyobelirteç olmadığını, daha çok obezite ve damar endotel disfonksiyonu gibi eşlik eden süreçleri yansıttığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda ayrıca katılımcıların HbA1c değerleri ile plazma YKL-40 düzeyi arasındaki ilişki incelenmiştir. 2021 yılında yayımlanan 25 çalışmanın dahil edildiği geniş çaplı bir metaanalizde, T2DM hastalarında serum YKL-40 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Metaanalize dahil edilen bazı çalışmalarda YKL-40 düzeylerinin HbA1c ile pozitif korelasyon gösterdiği, üç çalışmada ise herhangi bir korelasyon tespit edilemediği bildirilmiştir (191). Bizim çalışmamızda da, HbA1c düzeyleri ile serum YKL-40 seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Şizofreni hastalarında antipsikotik ilaçların, özellikle ikinci kuşak antipsikotiklerden olanzapin ve klozapin gibi ilaçların uzun süreli kullanımı; glukoz metabolizmasında bozulma, insülin direnci gelişimi ve dolayısıyla T2DM açısından belirgin bir risk artışıyla ilişkilendirilmektedir (181,182). Antipsikotiklerin bu etkisi, doğrudan metabolik yan etkilerinin yanı sıra adipoz doku aracılığıyla gelişen inflamatuvar yanıtlar ve sistemik değişikliklerle de açıklanmaktadır (239). Çalışmamızda üç grup arasında YKL-40 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da, bu bulgu antipsikotik ilaçların T2DM'ye zemin hazırlayan inflamatuvar etkilerinin, YKL-40 gibi biyobelirteçler üzerinde baskılayıcı veya karmaşık düzenleyici bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Şizofreniye eşlik eden T2DM varlığında sistemik inflamasyon ile YKL-40 düzeylerini yükseltebilirken, diğer yandan antipsikotik ilaçların farmakolojik etkileri bu artışı baskılayabilir veya maskeleyebilir. Yapılan birçok çalışmada antipsikotik tedavinin inflamasyon parametreleri üzerinde hem baskılayıcı hem de artırıcı etkileri olabileceği gösterilmiştir. Miller ve arkadaşları 40 çalışmayı dahil

ettikleri metaanalizde IL-1 β , IL-6 ve TGF- β düzeylerinin şizofreni hastalarında akut alevlenmeler sırasında arttığı ve antipsikotik tedaviyle normale döndüğünü bildirmişlerdir (10). Yapılan başka bir metaanalizde özellikle ilk atak psikoz (FEP) hastalarında antipsikotik kullanımının IL-1 β , IL-6, IFN- γ ve TNF- α düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (192).

Çalışmamızda, şizofreni hastalarında antipsikotik ve diğer psikiyatrik ilaçların (antidepresan, antikolinerjik, duygudurum dengeleyici) kullanımı açısından komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan grupların benzer olduğu görülmüştür. Bu homojenlik, farmakolojik değişkenlerin YKL-40 düzeyleri üzerindeki olası karıştırıcı etkilerinin sınırlı olmasını sağlamıştır. Ancak antipsikotik ilaçların türleri ve kullanım sürelerinde bireyler arası farklılık, diyabetin yaratabileceği inflamatuvar artışı dengeleyerek YKL-40 düzeylerinin gruplar arasında benzer seyretmesine neden olmuş olabilir. Ayrıca YKL-40 her ne kadar sistemik inflamasyona duyarlı bir biyobelirteç olsa da, şizofreni ve diyabet gibi çok faktörlü hastalıklarda lokal inflamatuvar yükü tam olarak yansıtamayabilir. Son olarak, çalışmamızdaki şizofreni hasta grubundaki katılımcı sayısının görece düşüklüğü, YKL-40 düzeyleri arasındaki küçük farkların istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortaya konmasını engellemiş olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve avantajları bulunmaktadır. Şizofreni hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi açısından eşleştirilmesi çalışmamızın avantajlarından biridir. Böylece yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ile ilgili değişkenlerin YKL-40 düzeyleri üzerinde etkide bulunması önlenmiştir. Çalışmamızın bir diğer avantajı şizofreni hastalarında YKL-40 düzeylerinin hem komorbid T2DM varlığına göre hem de sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak incelenmiş olmasıdır. Bu yönüyle çalışmamız, sadece şizofreni ile YKL-40 ilişkisini değil, aynı zamanda şizofreniye eşlik eden metabolik bozuklukların bu biyobelirteç üzerindeki etkisini de değerlendirme fırsatı sunmuştur. Çalışmaya dahil edilen katılımcı sayısının azlığı ve çalışmamızın kesitsel oluşu kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması nedensellik ilişkisini ortaya koyma açısından yetersiz kalmaktadır. Nedensel bağlantıların daha net anlaşılabilmesi için prospektif boyamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan çoğunluğunun ilk atak şizofreni olmayıp uzun süre tedavi alan kronik hastalardan olması, hastalar arasında farklı tipte, farklı dozlarda, farklı sayılarda antipsikotik kullanımı olması çalışmanın

kısıtlılıklarındandır. YKL-40 düzeylerinin tedavi sürecinden etkilenebileceği göz önünde bulundurulduğunda, antipsikotik tedavi almamış ilk psikotik atak hastalarıyla çalışmaların yapılması yararlı olabilir. Çalışmamızda elde edilen bulgulara dair bir diğer olası kısıtlılık metodolojik farklılıklardır. Örneğin, kullanılan ELISA kitlerinin duyarlılığı, serumların saklama koşulları, örneklerin dondurulma-çözülme döngüleri gibi faktörler sonuçları etkileyebilir. Çalışmamızın BOS'ta değil de serumda yapılması bir diğer kısıtlılık olarak sayılabilir. Nöroinflamasyonla ilişkili olduğunu düşündüğümüz bu biyobelirteç adayının BOS düzeylerinin çalışılması bu konuda aydınlatılamayan yönlerin tespit edilmesini sağlayabilir. Ayrıca VKİ bakılmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Şizofreni henüz etyolojisi tam olarak bilinmeyen, hastaların yaşam kalitesinde, sosyal ve mesleki işlevselliğinde önemli ölçüde bozulmalara yol açan, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyreden kronik ruhsal bir hastalıktır. Şizofreni hastalarında beklenen yaşam süresi genel popülasyona kıyasla 20 yıl daha kısadır. Ölüm nedeni daha çok diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar gibi eşlik eden tıbbi rahatsızlıklar kaynaklıdır.

Şizofreni hastalarında T2DM genel popülasyona kıyasla daha fazla görülmektedir. Şizofreni ve T2DM arasındaki yüksek birliktelik oranı, bu iki hastalık arasında biyolojik bir yakınlık olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan son araştırmalar inflamatuvar süreçlerin her iki hastalığın ortak patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Çalışmamızda inflamasyon ve nöroinflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülen serum YKL-40 düzeylerini komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerde inceledik. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla şizofreni hastalarında komorbid T2DM tanısı varlığında serum YKL-40 düzeylerinin, komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı ilk çalışmadır.

Çalışma verilerimize göre komorbid T2DM tanısı bulunmayan şizofreni grubu, komorbid T2DM tanısı bulunan şizofreni grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum YKL-40 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Komorbid T2DM tanısı bulunan ve bulunmayan şizofreni hasta gruplarında YKL-40 düzeyleri ile hastalık şiddetini yansıtan Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlem Ölçeği (KGİ-Ş) puanları arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tüm gruplar içerisinde HbA1c ile YKL-40 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Bulgularımız bize YKL-40'ın periferik serum düzeylerinin, şizofreni gibi kompleks ve heterojen yapıları bir hastalıkta evrensel bir biyobelirteç olup olmadığı konusunun halen netlik kazanmadığını göstermektedir. Ancak BOS düzeylerinde yapılan ölçümler, genetik analizlerle birlikte değerlendirildiğinde, YKL-40'ın

hastalığın patogeneğinde daha anlamlı bir yeri olabileceği düşünölmektedir. YKL-40'ın etyolojideki rolünü anlamak açısından daha geniş ve tüm şizofreni evrenini temsil edebilecek hasta gruplarıyla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Boylamsal tasarıma sahip, karıştııcı faktörlerin kontrol edildiği ve hastalığın farklı dönemlerinin ayrıntılı alt gruplar halinde incelendiği çalışmalar da YKL-40'ın şizofreni hastalığındaki rolünü anlamamızda bizlere yardımcı olabilecektir. Şizofreni ile inflamasyon arasındaki ilişki günümüzde halen belirsizliğini korumaktadır ve inflamatuvar yolların gelecekteki farmakolojik modölasyonlar için umut verici terapötik hedefler olabileceği söylenebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. 2018;44(6):1195-203.
2. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PBJArocp. Excess early mortality in schizophrenia. 2014;10(1):425-48.
3. Suvisaari J, Keinänen J, Eskelinen S, Mantere OJCDR. Diabetes and schizophrenia. 2016;16(2):16.
4. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes ODJJp. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. 2017;74(3):261-9.
5. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. Lancet (London, England). 2016;388(10039):86-97.
6. Müller NJN. Immunology of schizophrenia. 2014;21(2-3):109-16.
7. Khandaker G, Dantzer R, Jones PJPm. Immunopsychiatry: important facts. 2017;47(13):2229-37.
8. Pantelis C, Papadimitriou GN, Papiol S, Parkhomenko E, Pato MT, Paunio T, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. 2014;511(7510):421-7.
9. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PBJAJoP. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. 2011;168(12):1303-10.
10. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick BJBp. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. 2011;70(7):663-71.
11. Hotamisligil GSJN. Inflammation and metabolic disorders. 2006;444(7121):860-7.
12. Donath MY, Shoelson SEJNri. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. 2011;11(2):98-107.
13. Zhang XY, Chen D-C, Tan Y-L, An H-M, Zunta-Soares GB, Huang X-F, et al. Glucose disturbances in first-episode drug-naïve schizophrenia: relationship to psychopathology. 2015;62:376-80.

14. Perry BI, Salimkumar D, Green D, Meakin A, Gibson A, Mahajan D, et al. Associated illness severity in schizophrenia and diabetes mellitus: a systematic review. 2017;256:102-10.
15. Balõtshev R, Koido K, Vasar V, Janno S, Kriisa K, Mahlapuu R, et al. Inflammatory, cardio-metabolic and diabetic profiling of chronic schizophrenia. 2017;39:1-10.
16. Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, Price PAJJoB, Research M. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. 1992;7(5):501-12.
17. Rehli M, Niller H-H, Ammon C, Langmann S, Schwarzfischer L, Andreessen R, et al. Transcriptional regulation of CHI3L1, a marker gene for late stages of macrophage differentiation. 2003;278(45):44058-67.
18. Johansen JSJDMB. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. 2006;53(2):172-209.
19. Canto E, Tintore M, Villar LM, Costa C, Nurtdinov R, Alvarez-Cermenó JC, et al. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. 2015;138(4):918-31.
20. Chung C, Tallerico T, Seeman PJS. Schizophrenia hippocampus has elevated expression of chondrex glycoprotein gene. 2003;50(1):29-34.
21. Arion D, Unger T, Lewis DA, Levitt P, Mirnics KJBp. Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia. 2007;62(7):711-21.
22. Orhan F, Schwieler L, Fatouros-Bergman H, Malmqvist A, Cervenka S, Collste K, et al. Increased number of monocytes and plasma levels of MCP-1 and YKL-40 in first-episode psychosis. 2018;138(5):432-40.
23. Sahin B, Inanli I, Caliskan AM, Uysal SJSMJ. Chitinase-3-like protein 1 levels in bipolar disorder. 2019;40(1):26.
24. Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, Rossing P, Vestergaard HJDc. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. 2009;32(2):323-8.
25. Rathcke C, Vestergaard HJIR. YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. 2006;55:221-7.

26. Dieset I, Mørch RH, Hope S, Hoseth EZ, Reponen EJ, Gran JM, et al. An association between YKL-40 and type 2 diabetes in psychotic disorders. 2019;139(1):37-45.
27. Çakmak S, Bal U, Tamam L, Karaytuğ MOJAKTD. Risk Syndromes and Scales Determining Risk in Schizophrenia and Other Psychoses. 2015;24(4):494-508.
28. Summakoğlu D, Ertuğrul BJLS. Şizofreni ve tedavisi. 2018;2(1):43-61.
29. Öztürk MO, Uluşahin NA. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020.
30. Jablensky AJDicn. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. 2010;12(3):271-87.
31. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. 2017;390(10100):1211-59.
32. Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor LJPo. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. 2018;13(4):e0195687.
33. Velligan DI, Rao SJTJocp. The epidemiology and global burden of schizophrenia. 2023;84(1):45094.
34. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath JJPm. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. 2005;2(5):e141.
35. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin KJTPD. The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates. 2011;22(1).
36. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJL. Schizophrenia. 2022;399(10323):473-86.
37. Chen Y, Yu L, Liu Y, Long Q, You X, Liu J, et al. In-depth investigations of the molecular basis underlying sex differences among middle-aged and elderly schizophrenia populations. 2022;32(5):178-87.
38. Tandon R, Nasrallah H, Akbarian S, Carpenter Jr WT, DeLisi LE, Gaebel W, et al. The schizophrenia syndrome, circa 2024: What we know and how that informs its nature. 2024;264:1-28.

39. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2018.
40. Sadock BJTEBAEE, Güneş Medical Bookstore, Istanbul. Kaplan & Sadock Psychiatry. 2016;939-40.
41. Soygür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken HJBTPDY. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. 2007;500.
42. Karakuş G, Kocal Y, Sert DJAKTD. Şizofreni: Etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. 2017;26(2):251-67.
43. Reichenberg AJDicn. The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. 2010;12(3):383-92.
44. Lavoie M-A, Lacroix JB, Godmaire-Duhaime F, Jackson PL, Achim AMJPr. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. 2013;209(2):129-35.
45. Freedman R, Leonard S, Olincy A, Kaufmann CA, Malaspina D, Cloninger CR, et al. Evidence for the multigenic inheritance of schizophrenia. 2001;105(8):794-800.
46. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JAJSr. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. 2005;79(1):45-57.
47. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007.
48. Freedman R, Adler LE, Leonard SJBP. Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. 1999;45(5):551-8.
49. Lv Y, Wen L, Hu W-J, Deng C, Ren H-W, Bao Y-N, et al. Schizophrenia in the genetic era: a review from development history, clinical features and genomic research approaches to insights of susceptibility genes. 2024;39(1):147-71.
50. Norton N, Williams HJ, Owen MJCoip. An update on the genetics of schizophrenia. 2006;19(2):158-64.
51. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry: Wolters Kluwer Philadelphia, PA; 2015.
52. Cannon M, Jones PB, Murray RMJAJoP. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. 2002;159(7):1080-92.
53. Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. 2006.

54. Brown AS, Derkits EJJJoP. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. 2010;167(3):261-80.
55. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PJPm. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. 2013;43(2):239-57.
56. Schmitt A, Falkai P, Papiol SJJont. Neurodevelopmental disturbances in schizophrenia: evidence from genetic and environmental factors. 2023;130(3):195-205.
57. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. Schizophrenia bulletin. 2014;40(4):721-8.
58. ERTUĞRUL AJTKJoIMS. Şizofreni etiyolojisi. 2005;1(12):6-14.
59. Stahl SM, Alkın TJSTvPU, Dördüncü Baskı . İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi. Stahl'ın temel psikofarmakolojisi. 2015:308.
60. Lieberman JAJBp. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. 1999;46(6):729-39.
61. Yang AC, Tsai S-JJIjoms. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. 2017;18(8):1689.
62. McCutcheon RA, Marques TR, Howes ODJJp. Schizophrenia—an overview. 2020;77(2):201-10.
63. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. Schizophrenia. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL; 2024.
64. Aydın H, Bozkurt AJAGK. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Sadock Türkçe Baskı. 2007.
65. Benros ME, Mortensen PB, Eaton WWJAotNYAoS. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. 2012;1262(1):56-66.
66. Köroğlu E. Psikiyatri ders kitabı: HYB Yayıncılık; 2012.
67. Hu W, MacDonald ML, Elswick DE, Sweet RAJAotNYAoS. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. 2015;1338(1):38-57.
68. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Prescriber's guide: Cambridge university press; 2014.
69. Walker EF, Diforio DJPr. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. 1997;104(4):667.

70. Ferrero-Miliani L, Nielsen O, Andersen P, Girardin SJC, Immunology E. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. 2007;147(2):227-35.
71. Kumar V, Abbas A, Aster J. Inflammation and repair. Robbins basic Pathol., Ninth edit. Elsevier; 2013.
72. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins temel patoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.
73. Sperner-Unterweger B, Fuchs DJCoip. Schizophrenia and psychoneuroimmunology: an integrative view. 2015;28(3):201-6.
74. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJJFin. The role of inflammation in schizophrenia. 2015;9:372.
75. Nicholson LBJEib. The immune system. 2016;60(3):275-301.
76. Na K-S, Jung H-Y, Kim Y-KJPiN-P, Psychiatry B. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. 2014;48:277-86.
77. Anderson G, Berk M, Dodd S, Bechter K, Altamura AC, Dell'Osso B, et al. Immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and neuroprogressive pathways in the etiology, course and treatment of schizophrenia. 2013. p. 1-4.
78. Muller N, J. Schwarz MJCir. The role of immune system in schizophrenia. 2010;6(3):213-20.
79. Vitkovic L, Bockaert J, Jacque CJJon. "Inflammatory" cytokines: neuromodulators in normal brain? 2000;74(2):457-71.
80. Farooqui AA. Neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases: Springer Science & Business Media; 2010.
81. Monji A, Kato T, Kanba SJP, neurosciences c. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. 2009;63(3):257-65.
82. Salter MW, Stevens BJNm. Microglia emerge as central players in brain disease. 2017;23(9):1018-27.
83. Inta D, Lang UE, Borgwardt S, Meyer-Lindenberg A, Gass PJSb. Microglia activation and schizophrenia: lessons from the effects of minocycline on postnatal neurogenesis, neuronal survival and synaptic pruning. 2017;43(3):493-6.
84. Laskaris L, Di Biase MA, Everall I, Chana G, Christopoulos A, Skafidas E, et al. Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. 2016;173(4):666-80.

85. Meyer UJPiN-P, Psychiatry B. Developmental neuroinflammation and schizophrenia. 2013;42:20-34.
86. Takahashi N, Sakurai TJNod. Roles of glial cells in schizophrenia: possible targets for therapeutic approaches. 2013;53:49-60.
87. Meyer U, Schwarz MJ, Müller NJP, therapeutics. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. 2011;132(1):96-110.
88. Zamanpoor MJPg. Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. 2020;30(1):1-9.
89. Müller NJSb. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. 2018;44(5):973-82.
90. Aricioglu F, Ozkartal CS, Unal G, Dursun S, Cetin M, Müller NJKPB-BoCP. Neuroinflammation in schizophrenia: a critical review and the future. 2016;26(4):429-37.
91. Mondelli V, Ciufolini S, Belvederi Murri M, Bonaccorso S, Di Forti M, Giordano A, et al. Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. 2015;41(5):1162-70.
92. Tan Y, Li Y, Tan S, Wang Z, Yang F-D, Cao B, et al. Increased interleukin-2 serum levels were associated with psychopathological symptoms and cognitive deficits in treatment-resistant schizophrenia. 2015;169(1-3):16-21.
93. Maes M, Chiavetto LB, Bignotti S, Tura G-JB, Pioli R, Boin F, et al. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. 2002;54(3):281-91.
94. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PBJJp. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. 2014;71(10):1121-8.
95. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli VJMp. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . 2016;21(5):642-9.
96. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C reactive protein. 2017.

97. Lestra V, Romeo B, Martelli C, Benyamina A, Hamdani NJSR. Could CRP be a differential biomarker of illness stages in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis. 2022;246:175-86.
98. Fernandes B, Steiner J, Bernstein H, Dodd S, Pasco J, Dean O, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. 2016;21(4):554-64.
99. de Witte L, Tomasik J, Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Kahn RS, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. 2014;154(1-3):23-9.
100. Hakala BE, White C, Recklies AJJoBC. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. 1993;268(34):25803-10.
101. Rathcke CN, Vestergaard HJCD. YKL-40-an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. 2009;8:1-7.
102. Lee CG, Da Silva CA, Dela Cruz CS, Ahangari F, Ma B, Kang M-J, et al. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. 2011;73(1):479-501.
103. Chang M-C, Chen C-T, Chiang P-F, Chiang Y-CJP. The role of chitinase-3-like protein-1 (YKL40) in the therapy of cancer and other chronic-inflammation-related diseases. 2024;17(3):307.
104. Blazevic N, Rogic D, Pelajic S, Miler M, Glavcic G, Ratkajec V, et al. YKL-40 as a biomarker in various inflammatory diseases: A review. 2024;34(1).
105. Dichev V, Kazakova M, Sarafian VJRitN. YKL-40 and neuron-specific enolase in neurodegeneration and neuroinflammation. 2020;31(5):539-53.
106. Bonne-Barkay D, Bissel SJ, Kofler J, Starkey A, Wang G, Wiley CAJBp. Astrocyte and macrophage regulation of YKL-40 expression and cellular response in neuroinflammation. 2012;22(4):530-46.
107. Lananna BV, McKee CA, King MW, Del-Aguila JL, Dimitry JM, Farias FH, et al. Chi3l1/YKL-40 is controlled by the astrocyte circadian clock and regulates neuroinflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. 2020;12(574):eaax3519.
108. Villar-Piqué A, Schmitz M, Hermann P, Goebel S, Bunck T, Varges D, et al. Plasma YKL-40 in the spectrum of neurodegenerative dementia. 2019;16(1):145.

109. Zhang Y, Tian J, Ni J, Wei M, Li T, Shi JJBS. Peripheral blood and cerebrospinal fluid levels of YKL-40 in Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis. 2023;13(10):1364.
110. Malmeström C, Axelsson M, Lycke J, Zetterberg H, Blennow K, Olsson BJJon. CSF levels of YKL-40 are increased in MS and decrease with immunosuppressive treatment. 2014;269(1-2):87-9.
111. Rymo I, Kern S, Bjerke M, Zetterberg H, Marlow T, Blennow K, et al. CSF YKL-40 and GAP-43 are related to suicidal ideation in older women. 2017;135(4):351-7.
112. Akpınar Ö. *Depremzedelerde Travma Sonrası Stres Bozukluğu, Psikolojik Dayanıklılık ve Serum YKL-40 Düzeyleri* [Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi]. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı. YÖK Tez Merkezi.2024.
113. Rolstad S, Jakobsson J, Sellgren C, Isgren A, Ekman CJ, Bjerke M, et al. CSF neuroinflammatory biomarkers in bipolar disorder are associated with cognitive impairment. 2015;25(8):1091-8.
114. Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, Isgren A, Ekman CJ, Sellgren C, et al. Monocyte and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder. 2015;40(4):250-8.
115. Isgren A, Sellgren C, Ekman C-J, Holmén-Larsson J, Blennow K, Zetterberg H, et al. Markers of neuroinflammation and neuronal injury in bipolar disorder: Relation to prospective clinical outcomes. 2017;65:195-201.
116. Selahaddin E, Bahadır D, Sengul S, Seyithan T, Hasan U, Gülcin E, et al. Serum Galectin-1, Galectin-9, and YKL-40 levels in bipolar disorder and their relationship with cognitive functions. 2024;14(2):e3421.
117. Kalelioğlu T, Ünalın P, Kök B, Sözen Ş, Yüksel Ö, Akkuş M, et al. Atherogenic index of plasma as a cardiovascular risk marker in manic, depressive, and euthymic stages of bipolar disorder. 2018;46(1).
118. Tsai S-Y, Sajatovic M, Hsu J-L, Chung K-H, Chen P-H, Huang Y-JJAN. Peripheral inflammatory markers associated with brain volume reduction in patients with bipolar I disorder. 2022;34(4):191-200.
119. Zhang R, Song J, Isgren A, Jakobsson J, Blennow K, Sellgren CM, et al. Genome-wide study of immune biomarkers in cerebrospinal fluid and serum from patients with bipolar disorder and controls. 2020;10(1):58.

120. Yang MS, Morris DW, Donohoe G, Kenny E, O'Dushalaine CT, Schwaiger S, et al. Chitinase-3-like 1 (CHI3L1) gene and schizophrenia: genetic association and a potential functional mechanism. 2008;64(2):98-103.
121. Wang F, Huang Z-h, Ye Y, He X-Y, Wang S-B, Jia F-J, et al. Genome-wide association exploratory studies in individuals with ultra-high risk for schizophrenia in Chinese Han nationality in two years follow-up: A subpopulation study. 2024;97:104071.
122. Hidese S, Hattori K, Enokida T, Tatsumi M, Matsumura R, Kunugi HJP, et al. Cerebrospinal fluid neuromarker levels in patients with schizophrenia: a multiplex immunoassay study with a large sample. 2025.
123. Arslan A. *Şizofreni hastalarında kitinaz-3 benzeri protein 1 (YKL-40), beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), glial fibriler asidik protein (GFAP), interlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü (TNF-alfa) seviyeleriyle içgörü arasındaki ilişki.* [Yayımlanmamış tıpta uzmanlık tezi]. Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı. YÖK Tez Merkezi. 2023.
124. Pan X, Su W, Wang Z, Jin X, Chen Z, Jin H, et al. Correlations between Immunoinflammatory Factor Levels and Cognitive Functions and Brain Structural Magnetic Resonance Imaging Features among Patients with Primary Schizophrenia. 2024;52(4):464.
125. Sæther LS, Szabo A, Akkouch IA, Haatveit B, Mohn C, Vaskinn A, et al. Cognitive and inflammatory heterogeneity in severe mental illness: Translating findings from blood to brain. 2024;118:287-99.
126. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes—2024 %J Diabetes Care. 2024;47(Supplement_1):S20-S42.
127. Magliano DJ, Boyko EJ. IDF diabetes atlas. 2022.
128. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. 2020;21(17):6275.
129. AZAL Ö, BAŞKAL N, ÇORAKÇI A, SALMAN S, DEYNELİ O, DİNÇÇAĞ N, et al. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2018. 2018.
130. Arslan MJİh. Diabetes mellitusta tanı ve sınıflandırma. 2003;2:2279-91.
131. Steiner J, Bernstein H-G, Schiltz K, Müller UJ, Westphal S, Drexhage HA, et al. Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia: A chicken–egg dilemma. 2014;48:287-94.

132. MacKenzie NE, Kowalchuk C, Agarwal SM, Costa-Dookhan KA, Caravaggio F, Gerretsen P, et al. Antipsychotics, metabolic adverse effects, and cognitive function in schizophrenia. 2018;9:622.
133. Meyer JMJoCP. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. 2001;62(27):27-34.
134. Gianfrancesco F, White R, Wang R-h, Nasrallah HAJJocp. Antipsychotic-induced type 2 diabetes: evidence from a large health plan database. 2003;23(4):328-35.
135. Usta E, Metin Ö, Birsöz SJKPB. Şizofreni ve Diyabet: Yeni Kuşak Antipsikotiklerin Yol Açtığı Diyabet veya Metabolik Sendrom. 2007;17(4).
136. Ryan MC, Collins P, Thakore JHJAJoP. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. 2003;160(2):284-9.
137. Perry BI, McIntosh G, Weich S, Singh S, Rees KJTLP. The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: systematic review and meta-analysis. 2016;3(11):1049-58.
138. Dong K, Wang S, Qu C, Zheng K, Sun PJFiE. Schizophrenia and type 2 diabetes risk: a systematic review and meta-analysis. 2024;15:1395771.
139. Foley DL, Mackinnon A, Morgan VA, Watts GF, Castle DJ, Waterreus A, et al. Common familial risk factors for schizophrenia and diabetes mellitus. 2016;50(5):488-94.
140. Van Welie H, Derks E, Verweij K, De Valk H, Kahn R, Cahn WJSr. The prevalence of diabetes mellitus is increased in relatives of patients with a non-affective psychotic disorder. 2013;143(2-3):354-7.
141. Rødevand L, Rahman Z, Hindley GF, Smeland OB, Frei O, Tekin TF, et al. Characterizing the shared genetic underpinnings of schizophrenia and cardiovascular disease risk factors. 2023;180(11):815-26.
142. Lin P, Shuldiner AJSr. Rethinking the genetic basis for comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes. 2010;123(2-3):234-43.
143. Hansen T, Ingason A, Djurovic S, Melle I, Fenger M, Gustafsson O, et al. At-risk variant in TCF7L2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia. 2011;70(1):59-63.
144. Zhang X, Hui L, Liu Y, Wang Z-Q, You Y, Miao L-n, et al. The type 2 diabetes mellitus susceptibility gene IGF2BP2 is associated with schizophrenia in a Han Chinese population. 2013;74(4):21792.

145. Liu Y, Li Z, Zhang M, Deng Y, Yi Z, Shi TJBMg. Exploring the pathogenetic association between schizophrenia and type 2 diabetes mellitus diseases based on pathway analysis. 2013;6(Suppl 1):S17.
146. Calle M, Fernandez MJD, metabolism. Inflammation and type 2 diabetes. 2012;38(3):183-91.
147. Banks WJCPd. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. 2005;11(8):973-84.
148. Hawkins B, Lundeen T, Norwood K, Brooks H, Eggleton RJD. Increased blood-brain barrier permeability and altered tight junctions in experimental diabetes in the rat: contribution of hyperglycaemia and matrix metalloproteinases. 2007;50:202-11.
149. Prestwood TR, Asgariroozbehani R, Wu S, Agarwal SM, Logan RW, Ballon JS, et al. Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia. 2021;402:113101.
150. Pickup J, Mattock M, Chusney G, Burt DJD. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. 1997;40:1286-92.
151. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot NJDr, practice c. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. 2014;105(2):141-50.
152. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GRJM, endocrinology c. Adipose tissue as an endocrine organ. 2010;316(2):129-39.
153. Massaro M, Scoditti E, Pellegrino M, Carluccio MA, Calabriso N, Wabitsch M, et al. Therapeutic potential of the dual peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) α/γ agonist aleglitazar in attenuating TNF- α -mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes. 2016;107:125-36.
154. Özbayer C, Yağcı E, Kurt HJTfkd. Obezite, tip 2 diyabet ve insülin direnci arasındaki bağlantı: İnflamasyon. 2018;1(2):27-36.
155. Shoelson SE, Lee J, Goldfine ABJTJoci. Inflammation and insulin resistance. 2006;116(7):1793-801.
156. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BMJS. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. 1993;259(5091):87-91.

157. Chavey C, Lazennec G, Lagarrigue S, Clapé C, Iankova I, Teyssier J, et al. CXC ligand 5 is an adipose-tissue derived factor that links obesity to insulin resistance. 2009;9(4):339-49.
158. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PAJD. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. 2002;51(2):455-61.
159. Diabetes DPPRGJ. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. 2005;54(5):1566-72.
160. Libreros S, Garcia-Areas R, Shibata Y, Carrio R, Torroella-Kouri M, Iragavarapu-Charyulu VJIjoc. Induction of proinflammatory mediators by CHI3L1 is reduced by chitin treatment: decreased tumor metastasis in a breast cancer model. 2012;131(2):377-86.
161. Rathcke C, Vestergaard HJIR. YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. 2006;55(6):221-7.
162. Rathcke C, Johansen J, Vestergaard HJIR. YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. 2006;55:53-9.
163. Rathcke CN, Raymond I, Kistorp C, Hildebrandt P, Faber J, Vestergaard HJIjoc. Low grade inflammation as measured by levels of YKL-40: association with an increased overall and cardiovascular mortality rate in an elderly population. 2010;143(1):35-42.
164. Neels JG, Olefsky JMJTJoci. Inflamed fat: what starts the fire? 2006;116(1):33-5.
165. Nielsen AR, Erikstrup C, Johansen JS, Fischer CP, Plomgaard P, Krogh-Madsen R, et al. Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes. 2008;57(11):3078-82.
166. Żurawska-Płaksej E, Ługowska A, Hetmańczyk K, Knapik-Kordecka M, Adamiec R, Piwowar AJB. Proteins from the 18 glycosyl hydrolase family are associated with kidney dysfunction in patients with diabetes type 2. 2015;20(1):52-7.

167. First MBJ. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version (Administration Booklet). American Psychiatric Publishing, Inc. 1997.
168. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı A, Köroğlu EJİvTD. Adaptation to Turkish and reliability of Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I disorders. 1999;12:33-6.
169. Kay SR, Fiszbein A, Opler LAJSb. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. 1987;13(2):261-76.
170. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RRJSr. What does the PANSS mean? 2005;79(2-3):231-8.
171. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Göğüş AJTpd. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. 1999;14(44):23-32.
172. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service ...; 1976.
173. Goldsmith D, Rapaport M, Miller BJMp. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. 2016;21(12):1696-709.
174. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PBJTLP. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. 2015;2(3):258-70.
175. Tizaoui K, Yang JW, Lee KH, Kim JH, Kim M, Yoon S, et al. The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review. 2022;18(9):3731.
176. Zhao X, Tang R, Gao B, Shi Y, Zhou J, Guo S, et al. Functional variants in the promoter region of chitinase 3-like 1 (CHI3L1) and susceptibility to schizophrenia. 2007;80(1):12-8.
177. de Bartolomeis A, Barone A, Begni V, Riva MAJPr. Present and future antipsychotic drugs: A systematic review of the putative mechanisms of action for efficacy and a critical appraisal under a translational perspective. 2022;176:106078.
178. Kao Y-C, Ko C-Y, Wang S-C, Liu Y-PJCJP. Protective effects of quetiapine on metabolic and inflammatory abnormalities in schizophrenic patients during exacerbated stage. 2016;59(2):69-77.

179. Perry BI, Burgess S, Jones HJ, Zammit S, Upthegrove R, Mason AM, et al. The potential shared role of inflammation in insulin resistance and schizophrenia: a bidirectional two-sample mendelian randomization study. 2021;18(3):e1003455.
180. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. 2013;42:115-21.
181. Capuzzi E, Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carrà GJN, Reviews B. Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: A meta-analysis. 2017;77:122-8.
182. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay AJTii. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. 2004;25(1):4-7.
183. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H, Versnel MA, Drexhage HA, Cohen DJP. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. 2012;37(12):1901-11.
184. Starr J, Wardlaw J, Ferguson K, MacLulich A, Deary I, Marshall IJJoN, Neurosurgery, et al. Increased blood–brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. 2003;74(1):70-6.
185. Nielsen AR, Plomgaard P, Krabbe KS, Johansen JS, Pedersen BKJC. IL-6, but not TNF- α , increases plasma YKL-40 in human subjects. 2011;55(1):152-5.
186. Esser N, Paquot N, Scheen AJJEoid. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. 2015;24(3):283-307.
187. Esteghamati A, Rezvani S, Khajeh E, Ebadi M, Nakhjavani M, Noshad SJJoeI. Comparative effects of metformin and pioglitazone on YKL-40 in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. 2014;37:1211-8.
188. Matta CN, Abdel-Rahim MH, Youssri MM, Wazeery AEMJS-IJoMS. Comparative effects of oral hypoglycemic drugs on serum YKL-40 level in type 2 diabetic patients. 2020;3(2):41-7.
189. Vela D, Leshoski J, Vela Z, Jakupaj M, Mladenov M, Sopi RBJBE. Insulin treatment corrects hepcidin but not YKL-40 levels in persons with type 2 diabetes mellitus matched by body mass index, waist-to-height ratio, C-reactive protein and Creatinine. 2017;17:1-9.

190. Thomsen SB, Gjesing AP, Rathcke CN, Ekstrøm CT, Eiberg H, Hansen T, et al. Associations of the inflammatory marker YKL-40 with measures of obesity and dyslipidaemia in individuals at high risk of type 2 diabetes. 2015;10(7):e0133672.
191. Luo W, Zhang L, Sheng L, Zhang Z, Yang ZJD, Syndrome M. Increased levels of YKL-40 in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. 2021;13:1-9.
192. Marcinowicz P, Więdłocha M, Zborowska N, Dębowska W, Podwalski P, Misiak B, et al. A meta-analysis of the influence of antipsychotics on cytokines levels in first episode psychosis. 2021;10(11):2488.



8. EKLER

Ek 1: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS-TR)

POZİTİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
P1 Sanrılar							
P2 Düşünce dağınıklığı							
P3 Varsanılar							
P4 Taşkınlık							
P5Büyüklik Duyguları							
P6 Şüphencilik ve kötülük görme							
P7. Düşmanca Tutum							
POZİTİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
NEGATİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
N1. Duygulanımda Küntleşme							
N2. Duygusal İççekilme							
N3. İlişki Kurmada Güçlük							
N4. Pasif Biçimde Kendini Toplumdan çekme							
N5. Soyut Düşünme Güçlüğü							
N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcılığının Kaybı							
N7. Stereotipik Düşünme							
NEGATİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
GENEL PSİKOPATOLOJİ							
	1	2	3	4	5	6	7
G1. Bedensel Kaygı							
G2. Anksiyete							
G3. Suçluluk Duyguları							
G4. Gerginlik							
G5. Manyerizm							
G6. Depresyon							
G7. Motor Yavaşlama							
G8. İşbirliği Kuramama							
G9. Olağandışı Düşünce İçeriği							
G10. Yönelim Bozukluğu							
G11. Dikkat Azalması							
G12. Yargılama ve İçgörü Eksikliği							
G13. İrade Bozukluğu							
G14. Dürtü Kontrolsüzlüğü							
G15. Zihinsel Aşırı Uğraş							
G16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma							
GENEL PSİKOPATOLOJİ TOPLAM PUANI							
PANSS GENEL TOPLAM PUANI							

Ek 2: Klinik Global İzlenim Ölçeği

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

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)

HASTALIK ŞİDDETİ

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

1. Normal, hasta değil ☐
2. Hastalık sınırında ☐
3. Hafif düzeyde hasta ☐
4. Orta düzeyde hasta ☐
5. Belirgin düzeyde hasta ☐
6. Ağır hasta ☐
7. Çok ağır hasta ☐

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

1. Çok düzeldi ☐
2. Oldukça düzeldi ☐
3. Biraz düzeldi ☐
4. Hiç değişiklik yok ☐
5. Biraz kötüleşti ☐
6. Oldukça kötüleşti ☐
7. Çok kötüleşti ☐

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

1. Hiç yok ☐
2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor ☐
3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor ☐
4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor ☐