T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA Nrf 2 VE İNFLAMATUAR SİTOKİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sümeyya AKYILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Serap SARI

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 31.12.2019 tarih ve 42190979-01-02/1900379771 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş. Gör. Dr. Sümeyya AKYILDIRIM'ın "Şizofreni Tanılı Hastalarda Nrf2 Ve İnflamatuar Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 10.01.2020 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
Dr. Öğr. Üyesi Esat Fahri AYDIN
Jüri Başkanı

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Dr. Öğr. Üyesi Serap Sarı
Jüri Üyesi

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
Doç. Dr. Yüksel Kıvrak
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iv**
TEŞEKKÜR ..... **v**
ÖZET ..... **vi**
ABSTRACT ..... **vii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Şizofreninin Tanımı 3
2.2. Şizofreninin Tarihçesi 4
2.3. Şizofreninin Tanısı ve Sınıflandırılması 4
2.4. Epidemiyoloji 6
2.5. Etiyoloji 6
2.5.1. Kalıtım 6
2.5.2. Nörokimyasal Hipotez 7
2.5.2.1. Dopaminerjik Hipotez 7
2.5.2.2. Serotonin Hipotezi 8
2.5.2.3. Glutamat Hipotezi 8
2.5.2.4. Gamaaminobutirik Asit (GABA) Hipotezi 8
2.5.2.5. Noradrenalin Hipotezi 9
2.5.3. Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Hipotez 9
2.5.4. İnflamatuar Hipotez 10
2.5.4.1. IL-8 12
2.5.4.2. IL-10 12
2.5.4.3. Nrf2 14
2.5.4.4. Keap1 15
2.5.4.5. Hem Oksijenaz-1 (HO-1) 16
2.5.4.6. Nrf2 ve HO-1'in Nörodejeneratif Hastalıklarla İlişkisi 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM **19**
3.1. Araştırmanın Tasarımı 19
3.2. Örneklem ve Hasta Seçimi 19

3.3. Veri Toplama Araçları 21
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu 21
3.3.2. DSM-IV Eksen I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Kılavuzu (SCID-I) 21
3.3.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) 22
3.3.4. Uluslararası Fiziksel Aktivite Değerlendirme Anketi Kısa Formu (IPAQ Short Form - International Physical Activity Questionnaire Short Form) 22
3.3.5. Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) 22
3.3.6. Şizofrenide İşlevsel İyileşme Ölçeği (ŞİLO) 22
3.3.7. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) 23
3.4. Biyokimyasal Analiz 23
3.5. İstatistiksel Analiz 23
4. BULGULAR 25
4.1. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Özellikleri 25
4.2. Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikleri 27
4.3. Şizofreni Hastalarının Ölçek Skorlarının Karşılaştırılması 28
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 44
7. KAYNAKLAR 45
EKLER 59
EK-1. Etik Kurul Onayı 59
EK-2. Sosyodemografik Veri Formu 60
EK-3. Klinik Global İzlenim Ölçeği 65
EK-4. Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği 66
EK-5. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa Form) 69
EK-6. Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeği 70
EK-7. PANSS (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği) 74

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Şizofreni Hastalarının Tümü ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması 25
Tablo 2. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunun Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması 27
Tablo 3. Şizofreni Hastalarının Tümü ve Sağlıklı Kontrol Grubunun BMI, Enfeksiyon Sayısı ve Sedanter Yaşam Yönüyle Karşılaştırılması..... 28
Tablo 4. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda PANSS Ölçek Skorlarının Karşılaştırılması 28
Tablo 5. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda ŞİLO Ölçek Skorlarının Karşılaştırılması 29
Tablo 6. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda EDBÖ Ölçek Skorlarının Karşılaştırılması 29
Tablo 7. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması 30
Tablo 8. Şizofreni Hastalarının Tümü ve Kontrol Grubu Arasında Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması 31
Tablo 9. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin PANSS Ölçek Skorlarıyla Korelasyonu..... 31
Tablo 10. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin ŞİLO Ölçek Skorlarıyla Korelasyonu 32
Tablo 11. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin EDBÖ Ölçek Skorlarıyla Korelasyonu 33
Tablo 13. Şizofreni Hastalarının Tümünün Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin PANSS Skorlarıyla Korelasyonu 35
Tablo 14. Şizofreni Hastalarının Tümünün Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin Hastalık Başlangıç Yaşı, Toplam Hastalık Süresi, Hastaneye Yatış Sayısı, Yaşanan Toplam Psikotik Atak Sayısı İle Korelasyonu 35

KISALTMALAR DİZİNİ

ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
ARE	: Antioksidan Yanıt Elemanı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CO	: Karbon Monoksit
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FEP	: First Episode Psychosis (İlk atak psikoz)
HO-1	: Hem Oksijenaz-1
IL	: İnterlökin
Keap1	: Kelch-benzeri ECH-ilişkili protein 1
Maf	: Küçük Musküloaponeurotic Fibrosarkom Proteini
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NQO1	: Kinon Oksidoredüktaz I
Nrf2	: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2
SFN	: Sülforaphane
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü-β
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
UHR	: Ultra High Risk for Psychosis (Psikoz geliştirme riski yüksek bireyler)
α-SYN	: α-Sinüklein

TEŞEKKÜR

Hem uzmanlık eğitimimde hem de tez konumun belirlenmesinden proje başvurusuna çalışmanın tamamlanmasından tez yazımına kadar geçen tüm süreçte bilgisini ve desteğini benden esirgemeyen, bu süreçte karşılaştığım zorlukların çözümünde sürekli desteğini hissettiğim tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Serap Sarı'ya, biyokimya laboratuvarında yapılan tüm işlemlerde bilgisini ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr Nurinnisa ÖZTÜRK'e, uzmanlık eğitimimde bilgi ve becerilerini esirgemeyen kıymetli hocalarım Doç. Dr. Halil ÖZCAN'a, Doç. Dr. Mine ŞAHİNGÖZ'e,

Asistanlık hayatımda birlikte çalıştığım doktor arkadaşlarıma ama özellikle birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, karşılaştığım zorluklarda yardımını ve desteğini benden esirgemeyen kıymetli arkadaşım Dr. Nilifer GÜRBÜZER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen kliniğimizin hemşireleri, sekreterleri ve tüm personellerine,

Hayatım boyunca desteğini ve sevgisini esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan ve başarılarımda en büyük pay sahibi canımdan çok sevdiğim annem Bedriye AKYILDIRIM'a, gün geçtikçe kıymetini daha iyi anladığım, en zor zamanları birlikte atlattığımız, sevgisini ve ilgisini hayatımda sürekli hissettiğim, koşulsuz şartsız beni seven ve destekleyen, güvenle sırtımı yaslayabildiğim iki gözümün çiçeği ablam Demet AKYILDIRIM'a, sevgisini ve desteğini sürekli hissettiğim ailemizin en küçüğü canım kardeşim M.Çağrı AKYILDIRIM'a ve eğitim aşkını bana aşılayan halen yokluğunu hissettiğim canım babam Kadir AKYILDIRIM'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasını TTU-2019-7050 nolu BAP projesi ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür ederim.

Dr. Sümeyya AKYILDIRIM

ÖZET

Şizofreni Tanılı Hastalarda Nrf 2 ve İnflamatuar Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Şizofreni gelişiminde inflamatuar süreçlerdeki bozulmaların önemli rol oynadığı bilinmektedir. Nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonla ilgili çalışmalar Nrf2'nin santral sinir sisteminde inflamatuar sürecin düzenlenmesinde kilit rol oynadığını göstermiştir. Çalışmamızda şizofreni hastalığının fizyopatolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlamak için şizofreni hastalarında Nrf2-ARE yolağında bulunan Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 mediatörlerinin serum düzeyleri ve klinik özellikler ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya şizofreni tanılı, en az iki psikotik atak yaşamış olan akut psikotik alevlenme yaşayan 22 hasta ile akut psikotik alevlenme yaşamayan polikliniğimize başvuran 22 hasta ve 44 sağlıklı kontrol dahil edildi. Sosyodemografik verilerinin alınmasının ardından şizofreni hastalarına PANSS, CGI, Fiziksel Aktivite Ölçeği, Ekstrapiramidal Belirti Değerlendirme Ölçeği, Şizofrenide İşlevsel İyileşme Ölçeği dolduruldu. Tüm katılımcılardan alınan serum örneklerinde Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla Nrf2, HO-1, IL-8 seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu, IL-10 seviyesinin iki grup arasında farklılık göstermediği bulundu. IL-10 seviyesi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermese de IL-10 seviyesi ile poliklinik hastalarının hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, yaşanan toplam psikotik atak sayısı arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. IL-8 seviyesi ile akut alevlenme yaşayan hastaların toplam hastalık süresi arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışmanın bulguları şizofrenide Nrf2'nin aktivasyon yetersizliğini göstermiştir. Nrf2-ARE yolağı ve şizofreninin ilişkisinin araştırılması hem şizofreni fizyopatolojisinin anlaşılmasına hem de yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, Nrf2, Nrf2-ARE, HO-1, IL-8, IL-10, inflamasyon

ABSTRACT

Evaluation of Nrf 2 and Inflammatory Cytokine Levels in Patients with Diagnosis of Schizophrenia

Objective: It is known that the deterioration of inflammatory processes plays an important role in the development of schizophrenia. Studies on neuroinflammation and neurodegeneration have shown that Nrf2 plays a key role in regulating the inflammatory process in the central nervous system. The aim of this study was to determine the relationship between serum levels of Nrf2, HO-1, IL-8, and IL-10 mediators in the Nrf2-ARE pathway in schizophrenia patients and these mediators relation with clinical features in order to contribute to the elucidation of the physiopathology of schizophrenia.

Methods: Patients diagnosed with schizophrenia who had at least two psychotic episodes, 22 patients with acute psychotic exacerbations, 22 patients who applied to our outpatient clinic without acute psychotic exacerbations, and 44 healthy controls were included in the study. After obtaining sociodemographic data, PANSS, CGI, Physical Activity Scale, Extrapyramidal Symptom Assessment Scale and Functional Recovery Scale in Schizophrenia were administered to schizophrenia patients. All participant's serum Nrf2, HO-1, IL-8, and IL-10 levels were studied by the ELISA method.

Results: Nrf2, HO-1, IL-8 levels were significantly lower in schizophrenia patients compared to healthy controls, and IL-10 levels were not different between the two groups. Although IL-10 levels did not differ significantly between the groups, there was a negative correlation between IL-10 levels and age of onset, total disease duration, and the total number of psychotic episodes in outpatients. There was a positive correlation between IL-8 levels and total disease duration in patients with acute exacerbation.

Conclusion: The results of this study showed the lack of activation of Nrf2 in schizophrenia. Further investigation of the Nrf2-ARE pathway in schizophrenia may contribute to both understanding the pathophysiology of schizophrenia and developing new treatment options.

Keywords: Schizophrenia, Nrf2, Nrf2-ARE, HO-1, IL-8, IL-10, inflammation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni toplumda yaklaşık olarak %1 sıklıkta görülen, genellikle genç yaşta başlayan, sanrı, varsanı, katatoni, dezorganize konuşma ve davranışlar gibi pozitif belirtilerin, aloji, avolüsyon ve toplumsal katılımda azalma gibi negatif belirtilerin ve bilişsel işlevlerde gerilemenin görülebildiği kronik ilerleyici bir psikiyatrik bozukluktur (1, 2).

Şizofreninin fizyopatolojisine yönelik pek çok hipotez öne sürülmüştür. Genetik incelemeler, post-mortem çalışmalar, fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları ve biyokimyasal çalışmalara rağmen şizofreninin fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar ile inflamatuar hipoteze ilgi artmıştır.

Klinik çalışmalarda, inflamasyonun şizofreninin fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı, şizofreni hastalarında hem santral hem de periferik proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin seviyelerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir (3-6). Bu konuda yapılmış olan kırk çalışmanın incelendiği bir metaanalizde; akut psikoz atağındaki hastalarda kontrol grubuna kıyasla kan IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ, TGF-β ve IL-1RA seviyelerinin anlamlı olarak arttığı, IL-10 seviyelerinin ise anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (5).

İnflamatuar sürecin düzenlenmesinde önemli rol oynayan Nrf2 (Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2)-ARE (Antioksidan Yanıt Elemanı) yolağı hücreleri oksidatif strese karşı koruyan, indüklenebilen önemli hücresel savunma sistemlerinden biridir (7, 8). Fizyolojik koşullarda, Nrf2 sitozolde bulunan Keap1 (Kelch-benzeri ECH-ilişkili protein 1) ile bağlı olması nedeniyle inaktiftir (9). Oksidatif stres koşullarında, serbest kalan Nrf2 sitozolden çekirdeğe yer değiştirir ve ARE gen bölgesini aktifleştirerek antioksidan enzimlerin sentezini arttırır. Bu yolla sentezi artan HO-1 proinflamatuar sitokinleri (IL-6, IL-8, TNF- α) inhibe eder, anti-inflamatuar sitokinleri (IL-10) aktive eder ve açığa çıkan bilirubin ve karbon monoksit (CO) metabolitleri vücutta antioksidan olarak görev alır (7). Bu nedenle

hem inflamatuar sürecin dengelenmesinde hem de oksidatif sistemin düzenlenmesinde Nrf2 ve HO-1'in önemli rol oynadığı düşülmektedir.

Yapılan çalışmalarda; Nrf2 knock out farelerin lipopolisakkarit tarafından indüklenen nöroinflamasyona daha duyarlı oldukları ve inflamatuar mediatörlerin daha yüksek olduğu, Nrf2-ARE yolağının aktivatörleri kullanıldığında (sülforaphane, timokinon gibi) ise HO-1 düzeyinde artış olduğu ve nöroinflamasyonun azaldığı gösterilmiştir (10, 11). Ayrıca Nrf2 regülasyonundaki bozulmalar Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve ALS gibi kronik nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (12, 13). Bu durumun altında yatan temel mekanizmalar tam olarak anlaşılamamakla birlikte proteinopatiler ve Nrf2 yolağındaki kinazların aşırı aktivasyonunun sorumlu olabileceği düşünülmüştür (14).

Çalışmamızda şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında Nrf2, HO-1, IL-8, IL-10 kan seviyeleri açısından fark olup olmadığını, bu parametrelerin seviyeleri ile şizofreni hastalarının klinik özellikleri arasında ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda; Nrf2'nin aktivasyon yetersizliği ve bu yetersizliğe bağlı olarak HO-1 seviyesinde düşüklük ile inflamatuar sistemin regülasyonunda bozulma olacağı hipotezini öne sürdük.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreninin Tanımı

Şizofreni; pozitif ve negatif belirtiler gibi psikotik bulguların yanı sıra, bilişsel işlevlerde gerileme ve işlevsellikte azalma gibi bulgularla karakterize, farklı klinik görünümlerde ortaya çıkabilen heterojen semptomlar kümesidir (15, 16). Kronik ilerleyici bir seyir gösteren, toplumsal ve iş alanlarında işlevsellik kaybının belirgin olduğu şizofreni, Dünya Sağlık Örgütü tarafından en çok iş gücü kaybı ve ekonomik yük oluşturan on hastalıktan biri olarak kabul edilmiştir (17). Şizofreni oluş nedenleri tam olarak aydınlatılamasa da genetik ve çevresel risk etkenlerinin (gebelik döneminde annenin geçirmiş olduğu enfeksiyonlar, oksidatif stres gibi) birleşiminden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (6, 18).

Şizofreni sağaltımında 1950'li yıllardan beri antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır (19). İlk kullanılan tipik antipsikotikler, dopamin D2 reseptörlerine yüksek oranda bağlanarak özellikle pozitif psikotik belirtileri azaltmakta ancak yüksek oranda ekstrapiramidal yan etkilere yol açmaktadır (20). Daha sonra geliştirilen atipik antipsikotik ilaçlar ise D2 reseptörlerinden ziyade serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} reseptörlerine daha çok affinite göstermekte olup, hem pozitif hem de negatif belirtilere etkili, daha düşük oranlarda ekstrapiramidal yan etkilere ancak daha yüksek oranda kilo artışına, obeziteye, metabolik sendroma ve kardiyovasküler hastalıklara, kan lipitlerinde artışa neden olmaktadır (20, 21). Her iki gruptaki ilaçların da ciddi yan etkileri olduğundan hastanın risk faktörleri belirlenmeli, metabolik durumu, hastalık gidişatı, eşlik eden ek hastalıkları göz önüne alınarak ilaç seçimi hastaya özel yapılmalıdır (22).

Şizofreni hastalarının yaklaşık yarısının tedaviyi erken evrelerde bıraktıkları, bu hastaların tedaviye uyumu iyi olan hastalara göre klinik anlamda daha az iyileşme gösterdikleri bildirilmiştir. İlaçların, yan etkileri nedeniyle bırakılması tedaviyi bırakma nedenleri arasında ilk sıralardadır. Hekimin değerlendirmesinden ziyade kendi algısına göre semptomlarının kötüleştiğini düşünen hastaların ve ilaçlara daha zayıf yanıt veren hastaların ilaç uyumunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (23). Bu

nedenle hasta ile işbirliği sağlanması, ilaç yan etkilerinin sıkı takibi ve tedavisi, hastaların süreç hakkında bilgilendirilmesi hastaların tedaviye uyumlarını arttırabilir.

Şizofreni hastalığının seyrinde az sayıda hasta remisyona ulaşmaktadır. Hastaların yarısından fazlasında süreç kronikleşmekte, belirtilerde alevlenme ve tekrarlayan hastane yatışları olmakta, depresif şikayetlerin eklenmesi ile kötü bir gidiş görülebilmektedir (24).

2.2. Şizofreninin Tarihçesi

Şizofreni hastaları uzun yıllar şeytani varlıklar olarak görülmüş, toplumdan dışlanmıştır. 1793'te Philippe Pinel bu hastalara "düşünme kabiliyetinin bozulması ya da yok olması" olarak tanımladığı "demans" terimini kullanmıştır (25). Emil Kraepelin ve Eugen Bleuler hastalığın araştırılmasında ve tanımlanmasında önemli rol oynamıştır. 1896'da Kraepelin daha önce tanımlanmış olan hebefreni ve katatoni kavramlarına paranoid ve basit tipleri eklemiş ve hepsini erken yaşta başlama ve bunamayla sonuçlandığını düşündüğü "dementia precox" tanımı altında birleştirmiştir. Eugen Bleuler ise, 1911 yılında Kraepel'in önerdiği gibi erken yaşlarda başlama ve bunamanın bu hastalar için zorunlu olmadığını öne sürerek dementia precox yerine halen kullanılmakta olan "Şizofreni" yani zihin bölünmesi kavramını kullanmıştır (26). Yirminci yüzyılda Kurt Schneider şizofrenide "birincil" ve "ikincil" belirtilerden söz etmiştir (25).

2.3. Şizofreninin Tanısı ve Sınıflandırılması

Şizofreni hastalığında tanı koydurucu ya da tanıda yol gösterici bir biyobelirteç bulunmamaktadır, bu nedenle şizofreni tanısına klinik olarak karar verilmektedir. Şizofreni tanısı için yaygın olarak kullanılan tanı ölçütleri Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından hazırlanan DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından hazırlanan ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) tanı kriterleridir. Daha önce kullanılan DSM-IV'ten farklı olarak DSM-5'te şizofreninin alt tipleri kaldırılmıştır.

DSM-5 Şizofreni Tanı Kriterleri:

A. Aşağıdaki belirtilerden en az ikisi (ya da daha fazlası), bir aylık bir sürenin önemli bir bölümünde (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) bulunur. Bunlardan en az biri ilk üç maddeden olmalıdır.

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Dezorganize konuşma (konudan sapma, dağınık ve anlaşılmaz konuşma)
4. İleri derecede dağınık davranış ya da katatoni davranışı
5. Negatif belirtiler (duygusal katılımda azalma ya da kalkışamama)

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

C. Bu bozukluğun süregiden bulguları en az altı ay sürer. Bu altı aylık evre, A tanı ölçütünü karşılayan, en az bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa süreli) belirtileri (açık evre belirtilerini) kapsamalıdır ve ön (prodromal) ve artakalan (rezidüel) belirti evrelerini kapsayabilir. Bu bozukluk, ön ya da artakalan evreleri sırasında, yalnızca negatif belirtilerle ya da bu hastalığın A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha çok belirtinin eşikaltı biçimleriyle (örn. yadırganacak denli olağana aykırı inançlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendini gösterebilir.

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

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

F. Otizm açılımı kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta başlayan bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni tanısı konabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra belirgin sanrılar ya da varsanılar da en az bir aylık (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konur (27).

2.4. Epidemiyoloji

Yapılan araştırmalarda şizofreni yıllık insidansı yaklaşık 1.1/1000 ve yaşam boyu yaygınlığı ise 4/1000 olarak saptanmıştır (18).

Ülkemizde, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar için epidomiyolojik araştırmalar yeterli olmamakla birlikte İzmir'de yapılan bir çalışmada, şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı 7.4/1000 olarak saptanmıştır (28).

Şizofreni kadınlarda ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmekle birlikte hastalığın ortaya çıkışı erkeklerde 10-25, kadınlarda ise 25-35 yaş aralığındadır, daha az sıklıkta 45 yaşından sonra (geç başlangıçlı şizofreni) da başlayabilmektedir. Kadınların yaklaşık %3-10'unda erkeklerden farklı olarak şizofreni başlangıcı kırklı yaşlarda görülmektedir (29).

2.5. Etiyoloji

Özellikle son yüzyılda şizofreni etiyolojisine yönelik çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Şizofreni etiyolojisi ile ilgili hipotezler şunlardır:

2.5.1. Kalıtım

Şizofrenide genetik geçiş ile ilgili yapılan çalışmalar akrabalık derecesi ne kadar yakınsa ve ailede şizofreni tanılı birey sayısı ne kadar fazla ise riskin o kadar

arttığını göstermiştir. Şizofreni tanılı bireylerin birinci derece yakınlarında şizofreni görülme olasılığının on kat kadar arttığı bildirilmiştir (30). Şizofrenide genetik yatkınlık kabul edilmiş, kalıtım özelliklerinin aydınlatabilmesi için çok sayıda aile, ikiz, evlat edinme, bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları yapılmıştır (30-33)

Ebeveynlerinden birinde şizofreni bulunan bireylerde şizofreni gelişme riski %13, her iki ebeveynde şizofreni olması durumunda ise yaklaşık %40 olarak saptanmıştır (33). Şizofreninin kalıtım özellikleri ile ilgili yapılan ikiz çalışmalarında monozigot ikizlerde eş hastalanma oranı %31-78 olarak bildirilmiştir (34).

Moleküler genetik araştırmalar çok genli-çok etkenli geçiş modelini desteklemiştir. Şizofrenide kalıtımın 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 13q, 18q ve 22q numaralı kromozomlar ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (35, 36). İlişkilendirme çalışmalarında; NRG1 (nörogulin-1), disbindin, DAOA/G72 (D-amino acid oxidase activator), DISC1 (distrupted in schizophrenia-1), RGS4 (Regulator of G-protein signaling 4) genlerinin şizofreni ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (30).

Kalıtım önemli bir risk etkeni olmakla birlikte genetik yatkınlığı olan tüm bireylerde şizofreni gelişmemesi, şizofreni gelişiminde sadece genetik yatkınlığın rolünün olmadığını, çevresel etkenlerin de şizofreni gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir.

2.5.2. Nörokimyasal Hipotez

2.5.2.1. Dopaminerjik Hipotez

Dopamin haz duyma, hareket kontrolü, bağımlılık gibi süreçlerde rol oynayan bir nörotransmitterdir. Amfetamin, metilfenidat gibi merkezi sinir sisteminde dopaminerjik etkinlikte artış yapan maddelerin psikotik tablolara yol açması, antipsikotiklerin postsinaptik dopamin blokajıyla psikotik belirtileri azaltması şizofreninin fizyopatolojisinde “dopamin hipotezini” desteklemektedir (25). Bu hipoteze göre; şizofrenideki pozitif belirtiler mezolimbik dopaminerjik nöronlarda

etkinlik artışıyla, negatif belirtiler ise mezokortikal dopaminerjik nöronlarda etkinlik azalmasıyla ilişkilidir (37).

2.5.2.2. Serotonin Hipotezi

Negatif belirtileri ön planda olan şizofreni hastalarında serotonin metabolizması ile ilgili bozuklukların daha sık gözlendiği bildirilmiştir (25). Dopamin reseptörlerine göre güçlü 5-HT_{2A} antagonizması yapan klozapin, şizofreninin hem pozitif hem de negatif semptomları üzerine etkili bir antipsikotiktir. Bu durum anatomik ve işlevsel olarak etkileşim halinde olan dopamin ve serotonin yolakları arasındaki etkileşimin bozulmasının şizofreninin fizyopatolojisinde rolü olduğunu düşündürmektedir (38, 39).

2.5.2.3. Glutamat Hipotezi

Glutamat merkezi sinir sistemindeki ana eksitatör nörotransmitterdir ve nörodejeneratif hastalıkların bir kısmında görülen eksitotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (40). NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör blokajı yapan fensiklidin, sağlıklı bireylerde şizofrenide gözlenen hem pozitif hem de negatif belirtilere benzeyen bir klinik tablo ortaya çıkarmakta, şizofreni hastalarına verildiğinde psikotik tabloyu ağırlaştırmaktadır (25). Bu sebeple şizofrenide NMDA reseptör hipofonksiyonu olduğu düşünülmüş, hipofonksiyonel NMDA reseptörlerinin glutamat nöronları üzerindeki inhibisyon etkisinin azaldığı ve bu sebeple glutamat salınımında artış olduğu, artan glutamatın dopamin salınımında düzensizliğe yol açtığı, glutamat eksitotoksisitesinin de şizofreni hastalarındaki birçok beyin bölgesinde görülen hacim azalmasına neden olduğu öne sürülmüştür (41).

2.5.2.4. Gamaaminobutirik Asit (GABA) Hipotezi

GABA merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteridir. Dopamin ve glutamat artışının şizofreninin fizyopatolojisinde önemli rol oynaması, bu nörotransmitterler üzerine inhibitör etki gösteren GABA nöronlarında azalma ve/ve ya fonksiyon kaybı olabileceğini akla getirmiştir. Şizofreni hastalarında mezolimbik

bölgedeki dopaminerjik hiperaktivasyonun GABAerjik nöron aktivitesindeki azalmayla ilişkili olduğu bildirilmiştir (42).

2.5.2.5. Noradrenalin Hipotezi

Nöroadrenalin ve dopaminerjik sistem arasındaki ilişki tam olarak gösterilemese de noroadrenalin artışının dopamin artışını tetiklediği öne sürülmüştür (43).

2.5.3. Nörogelişimsel ve Nörodejeneratif Hipotez

Şizofreni hastalarının beyin görüntüleme bulgularının ve klinik belirtilerinin birlikte değerlendirilmesi ile 'nörogelişimsel hipotez' öne sürülmüştür (44). Bu hipoteze göre; etiyolojide rol alan genetik ve çevresel faktörler şizofreni bulguları ortaya çıkmadan çok daha önce erken beyin gelişimini ve olgunlaşmasını bozmakta, yıllar sonra şizofreniye neden olmaktadır (41). Bu hipoteze göre; nöronların oluşum süreci ve çoğalması, hücresel farklılaşma, nöronal ve glial hücrelerin göçü, nöronal devrelerin oluşumu, aksonal ve dentritik dallanma, programlı hücre ölümü süreçlerinin bir veya birden çok aşamasında gelişebilecek bir hasar yıllar sonra şizofreni gelişimine neden olabilmektedir (45). Ergenlik döneminde hatalı nöronal devre oluşumunun engellenmesi amacıyla sinaptik budanma gerçekleşmektedir. Sinaptik budanmanın belli bir seviyenin üstünde olmasının daha önce tolere edilen nörogelişimsel anormaliklerin artık tolere edilememesine ve psikozun ilk belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olduğu da öne sürülmüştür (46, 47).

Şizofreni hastalarında nöroanatomi ile ilgili çalışmalarda kortikal hacimde azalma, üçüncü ve lateral ventriküllerde genişleme en sık bildirilen nöroanatomik bozukluklardandır (48). Kortikal hacimde saptanan azalma özellikle hipokampus, talamus, prefrontal ve temporal kortekste görülmekte olup bu durumun hipoplazi mi yoksa atrofi mi olduğu konusu tartışmalıdır (49). Şizofreni hastalarında kallozal agenezi, araknoid ve septal kistler, geniş kavum septum pellisidum, gri cevher heterotipisi sık gözlenen nörogelişimsel anormalliklerdir (44, 48).

Şizofreni oluşumunda öne sürülen bir diğer hipotez nörodejeneratif hipotezdir (50). Diğer nörodejeneratif hastalıklarda gözlenen gliozis, nörofibriler yumaklar ve plaklar şizofrenide izlenmemiştir. Ancak yeni araştırmalar ışığında nörojenerasyon için sadece nöron kaybının gerekmediği, nöronların akson ve dentritlerindeki yapısal değişikliklerin de nörodejenerasyonu gösterebildiği düşünülmektedir (51). Nörodejenerasyona yol açtığı düşünülen mekanizmalar içinde; NMDA reseptör işlevlerinde bozulma ve buna bağlı kalsiyum eksitotoksisitesi ve apopitoz, GABAerjik nöron işlev bozukluğu, membran metabolizmasında bozulmalar, antioksidatif sistemlerde yetersizlik ve oksijen radikallerinde artış yer almaktadır (52).

2.5.4. İnflamatuar Hipotez

İnflamasyon latince "ateşe vermek" anlamına gelmektedir (53). Organizmanın devamlılığı için hücre hasarına yol açabilecek canlı ve cansız her türlü etkene karşı verilen koruyucu yanıttır (54). İnflamasyonun amacı, etkenin neden olduğu hücresel hasarı sınırlandırmak, oluşan hücresel hasarı onarmak, hasar sonucu ortaya çıkan yabancı cisimleri ve doku artıklarını ortamdan uzaklaştırmak yoluyla organizmada daha fazla hasar oluşmasını engellemektir (53).

İmmün sistem doğal ve adaptif immünite olarak sınıflandırılır. Bu sistemler de kendi içinde hücresel ve hümoral komponentlere ayrılırlar. Doğal immünitede; hücresel komponentte natural killer (NK) hücreler, granülosit, monosit/makrofaj yer alırken hümoral komponentte kompleman sistem ve akut faz reaktanları vardır. Adaptif immünitede; T ve B lenfositler hücresel komponentte yer alırken, hümoral komponentte özgün antikorlar bulunmaktadır (55).

Inflamasyon akut veya kronik olabilir. Akut inflamasyon hızlı başlar ve daha kısa sürer, etken ortamdan uzaklaştırıldığında immün yanıt sona ermektedir. Kronik inflamasyon daha geç başlamakta, daha uzun sürmekte, dokularda daha çok lenfosit ve makrofaj hücreleri görülmekte, fibrozis ve doku yıkımına neden olmaktadır (56). Şizofrenide, kronik düşük dereceli inflamasyonun olduğu görüşü kabul edilmektedir (57).

İmmün sistemde önemli rol oynayan sitokinler, hem periferik hücreler (monositler, makrofajlar, dentritik hücreler gibi) hem de santral sinir sistemindeki nöronlar ve glial hücreler (astrositler ve mikroglialar) tarafından sentezlenebilen, multifonksiyonel, birden çok hücre tipi üzerine etki edebilen glikoproteinlerdir. Sitokinler sinaptik plastisite, sinir iletimi gibi çeşitli nöral etkileşimlerde ve inflamatuar süreçlerde önemli rol oynarlar (58). Sitokinlerin inflamatuar süreçlerde hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminin dengelenmesinde, diferansiasyonunda, lenfositlerin aktivasyonunda ve bir bölgeye yöneliminde önemli işlevleri bulunmaktadır (59, 60). Sitokinler arasında; interlökinler (IL), interferonlar (IFN), tümör nekroz faktörü (TNF), koloni uyarıcı faktör, kemokinler ve büyüme faktörleri bulunur. Sitokinler proinflamatuar sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) ve antiinflamatuar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β) olarak iki gruba ayrılmaktadır. Proinflamatuar sitokinler immün sistemi aktive ederken antiinflamatuar sitokinler immün yanıtı baskılar ve doku onarımında görev alırlar (61, 62).

Beyin gelişiminin erken dönemlerinde genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda nörogelişimsel süreçte yaşanan anormalliklerin, şizofreni gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (63-65). Gebelik döneminde viral veya bakteriyel patojenlere maruziyetin maternal immün sistemi aktive ettiği, bu aktivasyon sonrası artan maternal sitokinlerin plesantayı geçerek yavruda inflamasyonu tetiklediği, yavrudaki artan sitokinlerin erişkinlere göre daha frajil olan beyin dokusunu etkileyerek normal nörogelişimsel süreci bozduğu, bu bozulmanın şizofreni gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (64). Çalışmalarda influenza, *Toxoplazma gondii* ve rubella etkenlerine prenatal maruziyet şizofreni gelişimi ile ilişkilendirilse de (65) güncel yaklaşım patojenden ziyade annede gelişen immün aktivasyonun bu sürece neden olduğudur (66, 67).

Şizofreni hastalarında periferik kan sitokin düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalarda; IL-6, IL-2R ve IL-8 seviyelerinin PANSS ile ölçülen şiddetli klinik semptomlarla ilişkili olduğu (68), IL-8 düzeyindeki yüksekliğin kronisiteyle ilişkilendirilebileceği (6), IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ, TGF-β, IL-1RA seviyelerindeki yükselmenin ve IL-10 seviyesindeki azalmanın akut psikotik alevlenmeyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (5).

Çalışmamızda hem kronisite hem de akut alevlenme ile ilişkilendirilmiş olan IL-8 ve IL-10 düzeyleri araştırılmıştır.

2.5.4.1. IL-8

Lökositler ve fibroblastlar üzerinde kemoatraktan aktivite gösteren sitokinler kemokin olarak isimlendirilmiştir. Kemokinler kendi aralarında %20-50 oranında aminoasit diziliminde benzerlik gösterebilir ve IL-8 kemokin ailesinin bir üyesidir (69). Inflamasyona cevapta çok önemli yeri olan lökositlerin inflamasyon bölgesine çekilmesi sırasındaki hücre hareketleri kemokinler tarafından düzenlenmektedir. Kemokinler çoğunlukla aktive olmuş monosit-makrofaj ve endotel hücrelerinden sentezlenmektedir. IL-1, LPS, TNF- α, IFN- γ ve IL-4 kemokinlerin sentezini en çok arttıran mediatörlerdir, bu da lökositlerin dokuya daha çok gelmesine ve birikmesine neden olmaktadır. Kemokinler ayrıca anjiyogenez ve lökosit degranülasyonunda da rol almaktadır (69, 70).

2.5.4.2. IL-10

İnflamatuar süreçteki en önemli antiinflamatuar sitokin olan IL-10; Th2 hücreleri, aktive makrofajlar ve B lenfositler tarafından sentezlenmektedir. IL-10 Th1 hücrelerinden IL-2 ve IFN-γ üretimini, monosit ve aktive makrofajlardan sitokin üretimini inhibe eder. Ayrıca TNF-α, IL-8, IL-6, IL-1 mediyatörlerine inhibitör etkileri vardır (71, 72). Ek olarak intestinal immün yanıtta IL-10'un düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, IL-10 knock out farelerde spontan inflamatuvar enterokolit geliştiği görülmüştür, bu da endojen IL-10 seviyesinin enterik inflamatuar yanıtı sınırlandırmak için önemli olduğunu göstermiştir (73).

Klinik çalışmalarda, şizofreni hastalarında plazma periferal sitokin değerlerinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda şizofreni hastalarında monosit ve toplam beyaz kan hücrelerinin sayısında anlamlı düzeyde artış olduğu bildirilmiştir (74). İlk atak psikoz (FEP) ve psikoz geliştirme riski yüksek bireylerin (UHR) kan sitokin düzeyleri karşılaştırılmış, FEP grubunda UHR grubuna kıyasla hem proinflamatuar (TNF- α, IL-2, IL-12, IFN-γ) hem de antiinflamatuar sitokin (IL-

10) düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (75). Antiinflamatuar sitokin düzeylerinin pro-inflamatuvar sitokin düzeylerindeki artışı dengelemek ve inflamasyonu sınırlandırabilmek için arttığı düşünülmektedir (76).

İlk atak psikoz grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla serum IL-2 ve IL-6 seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (77). Psikoz hastalarında kan sitokin düzeylerinin araştırıldığı yaklaşık kırk çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, akut psikotik alevlenme yaşayan hastalarda kontrol grubuna kıyasla kan IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-γ, transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β) ve IL-1RA seviyelerinin arttığı, IL-10 düzeylerinin ise azaldığı bildirilmiştir (5). Bu metaanalizde, ilk atak psikoz hastalarında ise kontrol grubuna kıyasla kan IL-1β, IL-6, IL-12, IFN-γ, TNF-α, TGF-β ve sIL-2R seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (5). Şizofreni hastalarında artmış serum IL-6, IL-2R ve IL-8 seviyelerinin PANSS skoru ile değerlendirilen şiddetli klinik semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

Santral sinir sisteminde, kalıcı makrofajlar olarak adlandırılan mikroglialar, doğal bağışıklığı uyararak inflamatuar süreçte ve hasarlı hücrelerin bölgeden uzaklaştırılmasında önemli rol oynamaktadır (78). Santral sinir sistemine etki eden her tür patolojik değişikliğe hızla yanıt veren mikroglialar, proinflamatuar sitokin (IL-6, TNFa ve IFNγ) ve serbest radikal üretimini arttırarak nöronal dejenerasyonda ve hasarlı nöronların bölgeden uzaklaştırılmasında görev alır (79). Şizofreni tanılı bireylerde post-mortem yapılan çalışmaların bir kısmında artmış mikroglia hücre yoğunluğu bildirilmişken bazı çalışmalarda ise mikroglia hücre yoğunluğunda farklılık olmadığı bildirilmiştir (74). Pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak yapılan bir çalışmada ise kontrol grubuna kıyasla şizofreni hastalarında özellikle hipokampüste artmış mikroglia aktivitesi olduğu bildirilmiştir (80). Mikroglia hücre yoğunluğunun artıp artmadığı konusu netlik kazanmasa da mikroglia aktivitesinin arttığı düşünülmektedir (78). Periferik sistemdeki artmış proinflamatuar sitokinlerin santral mikroglia aktivasyonu yaptığı, bunun sonucunda santral sistemde proinflamatuar sitokinlerin arttığı ve şizofrenide görülen nörodejenerasyonun bu süreçle bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir (79). Astrositler, santral sinir sisteminde inflamatuar süreçte görev alan, mikroglia fonksiyonlarını düzenleyen ve sitokin üretiminde etkin olan hücrelerdir (81). Astrosit

fonksiyonlarındaki bozulmaların (hipo/hiperaktivasyon) şizofrenideki nöroinflamasyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (82).

Şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) IL-1β ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (3, 4). Şizofreni hastalarında postmortem yapılan bir çalışmada; dorsolateral prefrontal kortekte IL -6, IL-8, IL-1β ve inflamatuar mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (83) .

Şizofrenide inflamasyonun önemli rol oynadığı bu nedenle mevcut antipsikotik tedavilere antiinflamatuar ilaçlar eklenmesinin semptomlar üzerine etkili olabileceği düşünülerek COX-2 inhibitörü olan aspirinin antipsikotik tedaviye eklenmesinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 70 şizofreni hastası Aspirin 1000 mg/gün ya da plasebo verilerek üç ay takip edilmiş, sonuçta aspirin kullanan grupta plasebo kullanan gruba göre toplam ve pozitif PANSS skorlarında daha fazla azalma olduğu bulunmuştur (84).

Tüm bu bilgiler ışığında inflamasyonun, hem fizyopatolojide rol oynadığı hem de klinik görünümleri etkilediği söylenebilir.

2.5.4.3. Nrf2

Nrf2-ARE yolağı, hücreleri oksidatif strese karşı koruyan, indüklenebilen önemli hücresel savunma sistemlerinden biridir (7, 8). Cap'n'collar (CNC) alt ailesinin üyesi olan Nrf2 yedi işlevsel alt birime sahiptir; Neh1-Neh7 (85).

Neh1 alt birimi; Nrf2'nin Maf (küçük musküloaponeurotic fibrosarkom proteini), ARE gen bölgesi ve DNA'daki diğer transkripsiyon faktörleri ile heterodimerize olmasını ve Nrf2'nin stabilizasyonu için UbcM2 (ubikuitin-konjuge enzim) ile etkileşimini sağlayan bazik lösin fermuar alanını (CNC-bZIP) içermektedir (86).

Neh2 alt birimi; N-terminal bölgesinde yer alır, DLG ve ETGE olarak bilinen Nrf2'nin negatif regülatörü olan Keap1'e (Kelch-benzeri ECH-ilişkili protein 1)

bağlanmasını sağlayan iki önemli yapı içermektedir (87). Fizyolojik koşullarda, Nrf2 sitozolde bulunan Keap1 ile bağlı olması nedeniyle inaktiftir (9).

Neh3; transkripsiyon ko-aktivatörü olarak bilinen CHD6 (kromo-ATPase / helicaz DNA-bağlama proteini) ile etkileşime girerek transkripsiyon aktivasyonunda görev alır (88).

Neh4 ve Neh5 de transkripsiyon aktivasyon (TA) alanlarıdır. Ancak Neh3'ten farklı olarak bu etkilerini CBP (cAMP-yanıt elemanı bağlama proteini) ile bağlanarak gösterirler. Sonuçta Nrf2'nin transkripsiyonunu ve ARE gen bölgesinin ekspresyonunu arttırırlar (9, 89). Ayrıca Neh5 alanı, Nrf2'nin hücresel lokalizasyonu ve regülasyonunda rol oynamaktadır (90).

Neh6; serin aminoasidinden zengin olan DSGIS ve DSAPGS alanlarını içermektedir. Bu yapılar ile β-TrCP'ye (β-transducin repeat protein) bağlanır ve Keap1'den bağımsız bu alternatif yolla Nrf2 ubikuitinasyon ve proteazomal yıkımında görev alır (91, 92).

Neh7 alanı, yakın tarihte tanımlanmış olup retinoik X reseptörü alfa (RXRa) ile etkileşerek Nrf2'nin baskılanmasında rol oynar (85).

2.5.4.4. Keap1

Keap1, Nrf2'nin ana hücre içi düzenleyicisi ve negatif regülatörüdür. Keap1 beş alt birimi içermektedir: N-terminal alanı (NTR), Dimerizasyon alanı (BTB) , Sistein yoğun alan (IVR), Kelch tekrar ve glisin tekrarı alanı (DGR), C-terminal alanı (CTR) (93). BTB alanı, Cul3 bazlı E3 ubiquitin ligaz kompleksi ile etkileşim için çok önemlidir, çünkü Cul3 bazlı E3 ubiquitin ligaz kompleksi Nrf2 ubikuitinasyonunu düzenlemektedir (94). IVR alanı Nrf2 aktivitesinin baskılanmasında rol oynamaktadır (95). DGR alanı, NRF2'nin Neh2 alanına bağlanan Kelch yapısını içermektedir (96) .

Fizyolojik koşullarda, Nrf2 sitozolde bulunan Keap1 ile bağlı olması nedeniyle inaktiftir (97). Keap1, E3 ubikuitin ligaz için bir substrat görevi görür (98). Fizyolojik koşullarda E3 ubikuitin ligaz ubikuitinasyon ve proteazomal yıkımı yoluyla Nrf2'nin transkripsiyonunu inhibe eder (7).

Nrf2, oksidatif stres ve/veya Nrf2 aktivatörlerine maruziyet sonrası Keap1 bağlanmasından ayrılır. Bu ayrılma Keap1 sistein zengin bölgenin tiyol modifikasyonu sonucu oluşur (99). Böylece Nrf2'nin ubikuitinasyon ve proteazomal yıkımı önlenmiş olur. Bu durumda, serbest kalan Nrf2 sitozolden çekirdeğe yer değiştirir, küçük Maf proteinleri ile heterodimerize olur ve ARE gen bölgesini aktifleştirir (100, 101). ARE gen bölgesi antioksidan enzimlerin prometerini içerdiği için oldukça önemlidir (7). Aktifleşen ARE gen bölgesi antioksidan enzimlerin sentezini arttırır. Bu enzimlerden birkaçı; heme-oksijenaz-1 (HO-1) , glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, kinon oksidoredüktaz I (NQO1)'dir (102).

2.5.4.5. Hem Oksijenaz-1 (HO-1)

ARE gen bölgesinin aktivasyonu ile düzeyi artan antioksidan enzimlerden HO-1, heme molekülünü katalize ederek serbest demir, bilirubin ve CO açığa çıkarır. Ortaya çıkan bilirubin ve CO vücutta antioksidan olarak görev alır. HO-1 molekülü direk olarak proinflamatuar sitokinleri (IL-6, IL-8, TNF- α) inhibe eder, anti-inflamatuar sitokinleri (IL-10) aktive eder (7). Bu durum hem HO-1'in hem de metabolitlerinin inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinlerin dengelenmesinde önemli rolünün olduğunu göstermektedir.

Nrf2 regülasyonunda Keap1 dışındaki moleküller de rol oynamaktadır. Glikojen Sentaz kinaz-3 (GSK-3), serin aminoasidinden zengin bölge olan Neh6 alt biriminde fosforilasyon yaparak Nrf2'nin E3 ligaz reseptörü olan β-TrCP tarafından tanınmasını kolaylaştırır ve böylece Nrf2'nin CUL1 bazlı ubikuitin ligaz tarafından proteozomal yıkımı gerçekleşir. GSK-3 bu yolla Keap1'den bağımsız olarak Nrf2 regülasyonunda rol oynar (85). p62 (sequestosome 1), Keap1 ile etkileşerek onun yıkımına yol açıp Nrf2'nin serbest kalmasını ve böylece Nrf2 ve Nrf2 bağımlı genlerin aktivasyonunu sağlamış olur (103).

NF-κB (Nükleer Faktör Kappa B) oksidatif stres koşullarında aktive olduğunda pro-enflamatuar sitokin üretimini arttırmaktadır ayrıca proinflamatuar sitokinler de NF-κB aktivasyonunu arttırmakta ve böylece inflamasyon artarak devam etmektedir. Nrf2 / ARE yolağının aktivasyonu, NF-κB inhibisyonu yaparak da antiinflamatuar etkinlik göstermektedir (7, 12).

2.5.4.6. Nrf2 ve HO-1'in Nörodejeneratif Hastalıklarla İlişkisi

Fare hipokampusunda LPS (lipopolisakkarit) kaynaklı inflamasyon ile Nrf2 arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; hipokampüslerinde Nrf2 knock out farelerin kontrol grubundaki farelere kıyasla LPS tarafından indüklenen nöroinflamasyona daha duyarlı oldukları, mikroglial hücre sayısında artışı gösteren F4/80 mRNA ve proteinlerinde ve inflamasyon markerlarında (indüklenebilir NO sentaz, IL-6 ve TNF- α) artış olduğu gösterilmiştir (10).

Nrf2 aktivitesindeki azalma sonrası nöroinflamasyonun arttığı görüldükten sonra Nrf2 aktivatörü olan antioksidan moleküllerin nöroinflamasyon üzerine etkileri araştırılmıştır. Antioksidan bir fitokimyasal olan Nrf2 aktivatörü timokinonun LPS kaynaklı nöroinflamasyon üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; timokinonun BV2 mikroglia hücresinde hem NF-κB inhibisyonu, hem de Nrf2'nin transkripsiyonel aktivitesinin artması yoluyla HO-1 ve NQO1 sentezini arttırdığı ve böylece nöroinflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (11). Hayvan modelinde Lipopolisakkarit (LPS) tarafından aktive edilmiş mikroglia hücrelerinde Nrf2 aktivatörü olan ve antioksidan etkinlik gösteren sülforaphane (SFN) verilmesinin hem Nrf2 ve HO-1 ekspresyonunu hem de IL-10 ve IL-4 seviyesini arttırdığı, NF-κB inhibisyonu ve inflamatuar mediatörlerin (IL-6, iNOS IL-1, COX-2) ekspresyonunu azalttığı, sonuç olarak nöroinflamasyonu azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (104).

Yapılan hayvan modelindeki çalışmalar sonrası Nrf2'nin nöroinflamasyon ve oksidatif stresi düzenlemede kilit rol oynadığı görülmüştür. Bu bilgiler ışığında nörodejeneratif hastalıklarda Nrf2 aktivatörlerinin kullanımı ile ilgili hayvan modelinde çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalarda nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için Nrf2'nin hedef molekül olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (105-108).

Travmatik beyin hasarına bağlı önce primer beyin hasarı gelişmekte ilerleyen süreçte inflamasyon, vasküler geçirgenlikte artış ve ödem, oksidatif stres ve eksitotoksisiteye bağlı sekonder beyin hasarı oluşmakta ve klinik tablo daha da ağırlaşmaktadır. Hücrelerde gerçekleşen tüm bu hasarlanmaların sonucunda serbest oksijen radikalleri artmakta ve hücresel hasar kötüleşmektedir. Hem antiinflamatuar hem de antioksidatif etkiyle serbest oksijen radikallerini düzenleyen Nrf2'nin, travmatik beyin hasarı sonrası gelişen sekonder hasara karşı nöro-protektif etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (109-111).

Nörodejeneratif bir hastalık olan amyotrofik lateral sklerozda (ALS) Nrf2 aktivasyonu yapan apomorfininin etkinliğinin değerlendirildiği hayvan modelinde yapılan bir çalışmada; apomorfinin Nrf2 aktivasyonu sağlayarak oksidatif stresi azalttığı ve böylece ALS'de görülen motor nöron hasarının azaldığı gösterilmiştir (112).

Bir diğer nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığının hayvan modelinde yapılan bir çalışmada; Aβ birikimi sırasında Nrf2-ARE yolağı zayıflatılan farelere daha sonra bu yolağın aktivitesinin artması için tert-butilhidrokinon verilmiş veya adenoviral Nrf2 gen transferi yapılmıştır. Farelerin Nrf2 hedef genlerinin ekspresyonunun artması ve oksidatif strese duyarlılığının azalması yoluyla Aβ toksisitesinden korunduğu bildirilmiştir. Bu çalışma Alzheimer hastalığının gelişiminde Nrf2-ARE yolağının regülasyonundaki bozulmanın rol oynadığı hipotezini öne sürmüştür (113).

Nrf2 knock out farelerde α-sinüklein (α-SYN) sentezi sağlanarak oluşturulan Parkinson hastalığı hayvan modeli çalışmasında; Nrf2 knock out farelerin kontrol grubundaki farelere kıyasla nöroinflamasyon ve glioziste artışa bağlı Lewy nöritlerine benzeyen nigral dopaminerjik nöronlarda dejenerasyon ve distrofik dentritler gibi patolojileri daha çok gösterdiği, ekzojen olarak eklenen α-SYN'e yanıtta HO-1 ve NQO1 aktivasyonu sağlayamadığı, mikroglial aktivasyona bağlı IL-6, IL-1β ve iNOS sentezinin daha fazla olduğu görülmüştür (114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 29.11.2018 tarih ve 325 sayılı kararı ile onaylandı. Ayrıca, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonu tarafından desteklendi.

3.1. Araştırmanın Tasarımı

Bu araştırma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran şizofreni hastalarında Nrf2-ARE yolağında bulunan Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 mediatörlerinin serum düzeyleri ve klinik özellikler ile ilişkisinin belirlenmesini amaçlayan kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Örneklem ve Hasta Seçimi

Araştırmamızın örneklemi; Aralık 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine ve Polikliniği'ne başvuran, muayenelerinin ve SCID-I ile değerlendirilmelerinin sonucunda DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre şizofreni tanılı, araştırmayı gönüllü olarak kabul eden, bilgilendirilmiş yazılı onam alınan, dışlama ve dahil etme kriterlerini karşılayan, en az iki psikotik atak yaşamış olan hastalardan halihazırda psikotik alevlenme yaşamayan, hastaneye yatışı gerekmeyen, polikliniğimize başvuran 22 hasta ile akut psikotik alevlenme ile kliniğimize yatış kararı verilen 22 hasta ve 44 sağlıklı kontrolden oluşturuldu.

Katılımcıların sosyodemografik verilerinin alınmasının ardından hepsine SCID (Structured Clinical İnterview for DSM Disorders) görüşme envanteri uygulandı. Şizofreni hastaları için ek olarak Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)), Fiziksel Aktivite Ölçeği, Ekstrapiramidal Belirti Değerlendirme Ölçeği, Şizofrenide İşlevsel İyileşme Ölçeği, Klinik Global İzlenim Ölçeği (Birinci ve üçüncü boyutu) dolduruldu. Tüm katılımcıların boy, kilo, bel çevresi, ateş ölçümleri yapıldı ve ardından kan numuneleri alındı.

Çalışmaya dahil olma ve dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Hastaların dahil edilme kriterleri:

1) DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı olup en az iki psikotik atak yaşamış olmak
2) 18-65 yaş aralığında olmak
3) Çalışmaya katılmak için yazılı ve sözlü onam vermiş olmak

Sağlıklı kontrollerin dahil edilme kriterleri:

1) 18-65 yaş aralığında olmak
2) SCID-I ile tarama sonrası psikiyatrik bir hastalığın saptanmamış olması
3) Çalışmaya katılmak için yazılı ve sözlü onam vermiş olmak

Hastaların ve kontrollerin dışlanma kriterleri:

1) Mental retardasyon tanısının olması
2) Major bir affektif bozukluğa sahip olmak (şizoaffektif, bipolar, majör depresif bozukluk v.b)
3) İnflamatuar süreçleri etkileyebilecek fiziksel komorbiditenin bulunması (otoimmün hastalıklar, kanser, diabetes mellitus, akut enfeksiyon, ateş, akut alerji) (bu durumlar hastaların kendilerine ve aile bireylerine sorularak öğrenilmiştir)
4) Nörodejeneratif bir hastalık tanısının bulunması (Demans Hastalığı, ALS, Parkinson Hastalığı)
5) Antidepresan veya duygudurum dengeleyici ilaç tedavisi alıyor olmak
6) Son iki hafta içerisinde antibiyotik tedavisi almış olmak
7) Son bir hafta içerisinde nonsteroid antiinflamatuar ilaç tedavisi almış olmak
8) Anamnezinde alkol ve madde kullanım bozukluğunun olması (sigara hariç)

9) İmmünsüpresif tedavi, kortikosteroid, immunmodülatör tedavi alıyor olmak
10) Kafa travması geçirmiş olmak
11) Sağlıklı kontroller için halihazırda ve daha önce kendilerinde psikiyatrik bir hastalığın bulunması, halihazırda ve daha önce psikiyatrik bir tedavi kullanmış olmak
12) Sağlıklı kontroller için birinci derece akrabalarında şizofreni, bipolar bozukluk, major depresyon, şizoaffektif bozukluk, kısa psikotik bozukluğun bulunması
13) Son bir ay veya daha yakın bir zaman içerisinde Elektrokonvülsif Tedavisi (EKT) almış olmak
14) Çalışmaya katılmak için yazılı ve sözlü onam vermemiş olmak

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacı tarafından geliştirilen sosyodemografik veri formu ile hastaların ve kontrol grubunun yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, çalışma durumu, medeni durumu, alkol-madde-sigara kullanımı gibi sosyodemografik özellikleri ve toplam psikotik atak sayısı, hastalık süresi, halihazırda kullanılan tedaviler, kendisinde ve ailesinde ek tıbbi hastalıkların varlığı gibi klinik özellikleri içeren bilgiler toplandı.

3.3.2. DSM-IV Eksen I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Kılavuzu (SCID-I)

Hekim tarafından doldurulan, toplam 6 modülden oluşan 38 DSM-IV eksen I bozukluğunu tanı ölçütleri ile, 10 eksen I bozukluğunu tanı ölçütleri olmadan araştıran, bu sayede konulan tanıların daha güvenilir olmasını sağlayan, yapılandırılmış klinik görüşme formudur, bu yapılandırılmış görüşme formu Türkçe için uyarlanmıştır (115).

3.3.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS))

30 madde ve üç alt ölçekten oluşan, yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Ölçekteki 30 psikiyatrik parametreden 7'si pozitif sendrom alt ölçeğine, 7'si negatif sendrom alt ölçeğine ve geri kalan 16'sı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir. Ölçekteki her madde 1-7 arası puanla değerlendirilir (1=yok, 2=çok hafif, 3=hafif, 4=orta, 5=orta-ağır, 6=ağır, 7=çok ağır). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (116).

3.3.4. Uluslararası Fiziksel Aktivite Değerlendirme Anketi Kısa Formu (IPAQ Short Form - International Physical Activity Questionnaire Short Form)

Fiziksel aktivite düzeyini 15-65 yaş aralığındaki katılımcılar için belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (117).

3.3.5. Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ)

Chouinard ve Ross-Chouinard tarafından geliştirilen, nöroleptik kullanan kişilerde ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilmesi ve ölçülmesi amacıyla kullanılan toplam 4 bölümde 22 sorudan oluşan bir ölçektir. Türkçe'ye uyarlaması Oğuz Arkonaç tarafından yapılmış olup geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır (118).

3.3.6. Şizofrenide İşlevsel İyileşme Ölçeği (ŞİLO)

Şizofreni hastalığının belirtilerinden bağımsız olarak işlevsel iyileşme düzeyini ölçen bu ölçek toplam 19 maddeden oluşmaktadır, görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (119).

3.3.7. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

Guy ve arkadaşları (1976) tarafından geliştirilmiştir. Klinik araştırmalar için tüm psikiyatrik bozuklukların seyrini değerlendirmek amacıyla her yaş grubu hastada kullanılmaktadır. Yarı yapılandırılmış, hekim tarafından yürütülen, görüşme sırasında doldurulan bir ölçektir. Üç boyutu vardır, bunlardan birincisinde hastalığın şiddeti, ikincisinde iyileşme, üçüncüsünde ise ilaç yan etkisinin şiddeti değerlendirilir (120).

3.4. Biyokimyasal Analiz

Kan örnekleri, sağlıklı kontroller ve şizofreni hastalarından oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacuteiner kullanılarak biyokimya tüpüne alındı. Kan örnekleri alındıktan ve pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra 3000 rpm'de, on dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri alikotlanarak -80˚ derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Analiz işlemleri için serum örnekleri uygun koşullarda çözülmeleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Serum örneklerinde Nrf2 (Kat No: KTE63294, Abbkine, Inc, China), HO-1 (Kat No: KTE62914, Abbkine, Inc, China), IL-8 (Kat No: KET6018, Abbkine, Inc, China), IL-10 (Kat No: KET6019, Abbkine, Inc, China) serum düzeyleri ticari olarak satın alınan kitlerle üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile analizler yapıldı. Veriler minimum, maksimum, ortalama, medyan, standart sapma, sayı ve yüzde olarak sunuldu. Shapiro Wilk testi ile sürekli değişkenlerin normal dağılımına bakıldı.

İndependent Samples T testi normal dağılım şartı sağlandığında iki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda kullanıldı. Mann Whitney U testi ise normal dağılım şartı sağlanmadığı durumda iki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda uygulandı. ANOVA testi normal dağılım şartı sağlandığında ikiden fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında uygulandı. Kruskal Wallis testi ise normal dağılım şartı sağlanmadığında ikiden fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında kullanıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testleri kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer>5 ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer 3-5 arasında ise Ki-kare Yates testi ve beklenen değer<3 ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2 den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer>5 olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer<5 olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. İki sürekli değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson, sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Şizofreni Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmamıza 44 şizofreni hastası (kliniğimizde yatan 22 şizofreni hastası, polikliniğimize başvuran 22 şizofreni hastası) ve 44 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Tablo 1. Şizofreni Hastalarının Tümü ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Şizofreni Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Cinsiyet n (%)	Kadın	13 (%30)	13 (%30)
	Erkek	31 (%70)	31 (%70)
Medeni Durum n (%)	Evli	7 (%16)	24 (%55)
	Bekar	33 (%75)	20 (%45)
	Boşanmış	2 (%5)	0,00
	Dul	2 (%5)	0,00
Eğitim Durumu n (%)	Okur yazar değil	1 (%2)	0,00
	Okur yazar	0,00	1 (%2)
	İlkokul	10 (%23)	3 (%7)
	Ortaokul	10 (%23)	5 (%11)
	Lise	12 (%27)	11 (%25)
	Üniversite	11 (%25)	24 (55)
Çalışma Durumu n (%)	Çalışıyor	7 (%16)	32 (%73)
	Çalışmıyor	37 (%84)	4 (%9)
	Öğrenci	0,00	7 (%16)
	Emekli	0,00	1 (%2)
Toplam Çalışma Süresi (yıl)	Hiç çalışmamış	20 (%45)	10 (%23)
	<1 yıl çalışmış	9 (%20)	2 (%5)
	1-5 yıl çalışmış	7 (%16)	7 (%16)
	>5 yıl çalışmış	8 (%18)	23 (%52)
Ailede psikoz öyküsü	Var	8 (%18)	0,00
	Yok	36 (%82)	44 (%100)
Ailede duygudurum bozukluğu öyküsü	Var	4 (%9)	0,00
	Yok	40 (%91)	44 (%100)
İntihar girişimi	Var	8 (%14)	0,00
	Yok	38 (%86)	44 (%100)
Sigara kullanımı	Var	24 (%55)	24 (%55)
	Yok	20 (%45)	20 (%45)
Annenin gebelikte hastaneye yatış öyküsü	Evet	0,00	0,00
	Hayır	10 (%23)	20 (%45)
	Hatırlanmıyor	34 (%77)	24 (%55)
Annesinde gebelikte enfeksiyon	Evet	0,00	0,00
	Hayır	1 (%2)	0,00
	Hatırlanmıyor	43 (%98)	44 (%100)
En az 10 dk yürüyüş	Yaptım	20 (%45)	35 (%80)
	Yapmadım	24 (%55)	9 (%20)

Çalışmamıza katılan hastaların %25'inin üniversite mezunu, %27'sinin lise mezunu, %23'ünün ortaokul mezunu ve %23'ünün ilkokul mezunu olduğu; hastaların %52'sinin lise ve üniversite düzeyinde eğitim almış olmasına rağmen sadece %16'sının çalışıyor olduğu, hastaların %84'ünün ise çalışmıyor olduğu görüldü. Şizofreni hastalarının %45'inin şimdiye kadar hiç çalışmamış, %20'sinin bir yıldan az çalışmış, %16'sının 1-5 yıl arası çalışmış ve %18'inin beş yıldan uzun süre çalışmış olduğu tespit edildi.

Çalışmamıza katılan şizofreni hastalarının %75'inin bekar, %16'sının evli, %5'inin boşanmış, %5'inin dul olduğu saptandı. Hastaların %68'inin ebeveynleri ile %18'inin ise eşi ve çocuklarıyla yaşamakta olduğu belirlendi. Şizofreni hastalarının annelerinin gebelikleri sırasında yüksek ateşe neden olan herhangi bir enfeksiyon geçirip geçirmediğinin %98 oranında hatırlanmadığı tespit edildi. Ayrıca katılımcıların annelerinin gebelik sırasında %23'ünün hiç hastaneye yatışının olmadığı, %77'sinin ise hastaneye yatışının olup olmadığının hatırlanmadığı saptandı.

Uluslararası fiziksel aktivite anketi ile ölçülen gün içerisinde tek seferde en az on dakika yürüme oranı şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,001$). Şizofreni hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda sigara kullanım oranı benzerdi ve %55 olarak saptandı. Sigara kullanım miktarı açısından şizofreni hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,956$).

4.2. Şizofreni Hastalarının Klinik Özellikleri

Tablo 2. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunun Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Klinikte Yatan Hastalar		**Poliklinik Hastaları**		
	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	P
Hastalık başlangıç yaşı	25±9,7	26,19 (14-45)	22±7,82	24,57 (16-47)	0,751
Hastalık süresi (yıl)	6±8,09	8,86 (2-32)	6±4,98	7,61 (2-20)	0,953
Toplam hastaneye yatış sayısı	4±1,88	3,62 (1-8)	2±1,54	2,22 (0-7)	**0,011**
Toplam psikotik atak sayısı	4±1,97	4,52 (2-10)	3±1,56	3,48 (2-8)	**0,038**
Düzenli AP kullanım süresi (ay)	4±9,51	8,48 (0-24)	12±10,7	13,43 (1-36)	**0,050**
Klorpromazin Eşdeğer AP dozları (mg/g)	600±295	685(250-1275)	600±249	663(240-1200)	0,859

Hastalık başlangıç yaşı; klinikte yatan hastalarda 25±9,7 yıl, poliklinik hastalarında 22±7,82 yıl olarak bulundu. Gruplar arasında hastalık başlangıç yaşında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,751). Hastalık süresi ise klinikte yatan hastalarda 6±8,9 yıl, poliklinik hastalarında 6±4,98 yıl olarak bulundu. Gruplar arasında hastalık süresinde de anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,953).

Toplam hastaneye yatış sayısı klinikte yatan hastalarda poliklinik hastalarına kıyasla daha fazla olarak tespit edildi (p=0,011). Toplam psikotik atak sayısı da klinikte yatan hastalarda poliklinik hastalarına kıyasla daha fazla bulundu (p=0,038). Düzenli antipsikotik kullanım süresi klinikte yatan hastalarda 4±9,51 ay, poliklinik hastalarında ise 12±10,7 ay olarak saptandı. Klinikte yatan hastalarda düzenli antipsikotik kullanım süresi poliklinik hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha kısa bulundu (p=0,050). Klinikte yatan hastalar ve poliklinik hastalarının kullanılmakta oldukları toplam antipsikotik dozları arasında (Klorpromazin eşdeğer doz olarak hesaplanan doz) anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,859).

Tablo 3. Şizofreni Hastalarının Tümü ve Sağlıklı Kontrol Grubunun BMI, Enfeksiyon Sayısı ve Sedanter Yaşam Yönüyle Karşılaştırılması

	Şizofreni Hasta Grubu		**Kontrol Grubu**		
	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	P
Yaş (yıl)	34±10	32 (19-57)	34±10	31 (19-57)	0,884
Enfeksiyon sayısı	2±0,93	2,02 (1-4)	2±0,94	2,23 (1-4)	0,113
BMI	26,3±4,34	26,3 (17,4-36,3)	25,78±3,93	26,01 (18,7-35,6)	0,744
Oturarak geçen zaman (saat)	9,16±1,83	10 (5-12)	7,16±1,4	7 (4-10)	**p<0,0001**

Şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollerin beden kitle indeksleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,744). Gün içerisinde oturularak geçirilen zaman şizofreni hastalarında ortalama dokuz saat olup sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak bulundu (p<0,0001). Gruplar arasında, son bir yıl içerisinde geçirilen enfeksiyon sayısında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,113).

4.3. Şizofreni Hastalarının Ölçek Skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 4. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda PANSS Ölçek Skorlarının Karşılaştırılması

	Klinikte Yatan Hasta		**Poliklinik Hastası**		
	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	p
PANSS Pozitif	24±6,25	25,19 (15-37)	15±4,61	14,57 (7-23)	**p<0,0001**
PANSS Negatif	28±5,67	28,52 (19-41)	22±6,35	21,09 (8-34)	**p<0,0001**
PANSS Genel Psikopatoloji	45±7,15	44,19 (36-64)	33±7,51	31,96 (18-52)	**p<0,0001**
PANSS Toplam	99±16,36	98 (78-141)	69±16,63	67,52 (34-103)	**p<0,0001**

Klinikte yatan hastaların PANSS Pozitif, PANSS Negatif, PANSS Genel Psikopatoloji, PANSS Toplam skorları poliklinik hastalarından anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi (p<0,0001).

Tablo 5. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda ŞİLO Ölçek Skorlarının Karşılaştırılması

	Klinikte Yatan Hastalar		**Poliklinik Hastaları**		
	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	P
ŞİLO1. Sosyal İşlevsellik	13±2,2	13,43 (9-18)	16±4,90	17,13 (11-27)	**0,010**
ŞİLO2.Sağlık ve Tedavi	9±1,88	8,95 (4-11)	11±3,28	11,3 (7-18)	**0,028**
ŞİLO3.Günlük Yaşam Becerileri	13±2,06	13,14 (9-17)	16±4,84	17,09 (10-27)	**0,006**
ŞİLO4.Mesleki İşlevsellik	3±1	2,9 (2-6)	4±1,6	4,26 (2-8)	**0,001**

Klinikte yatan hastaların Şizofrenide İşlevsel İyileşme Ölçeği ile değerlendirilen sosyal işlevsellik, sağlık ve tedavi, günlük yaşam becerileri, mesleki işlevsellik skorları poliklinik hastalarından anlamlı derecede düşük bulundu.

Tablo 6. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda EDBÖ Ölçek Skorlarının Karşılaştırılması

	Klinikte Yatan Hasta		**Poliklinik Hastası**		
	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	P
EBDÖ 1. Bölüm	2±2,55	2,24 (0-10)	1±2,46	1,83 (0-9)	0,317
EBDÖ 2. Bölüm	6±3,41	6,38 (0-17)	5±3,61	5,78 (1-14)	0,492
EBDÖ 3. Bölüm	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000
EBDÖ 4. Bölüm	0,00	0,00	0±0,21	0,04 (0-1)	0,339
EBDÖ Toplam	7±5,74	8,62 (0-25)	6±5,98	7,65 (1-23)	0,350

Klinikte yatan hastalar ile poliklinik hastalarının Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği skorları arasında anlamlı fark saptanmadı.

4.4. Şizofreni Hastalarının Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeyleri ve Klinik Değişkenlerle Karşılaştırılması

Tablo 7. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Klinikte Yatan Hastalar		**Poliklinik Hastaları**		**Sağlıklı Kontroller**		
	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	P
Nrf2	5,95±32,8	19,36 (0,15-130,6)	2,67±52,4	18,34 (0,15-252)	31,76±96,9	84,1 (0,16-289)	**p<0,0001**
HO-1	18±83,2	55,7 (7,3-318)	18±142,8	62,77 (5,8-677)	109,2±344,1	274,8 (5,6-1118)	**p<0,0001**
IL-8	20,3±405	112,7 (11,3-1880)	25,5±16,9	28,5 (10,3-79,4)	31,9±50,8	43 (18,1-346,7)	**0,007**
IL-10	2,87±0,65	3,06 (2,17-4,3)	3,12±1,47	3,32 (1,55-9,17)	2,79±0,37	2,8 (2,38-4,34)	0,613

Klinikte yatan hastalar, polikliniğimize başvuran hastalar ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında Nrf2, HO-1, IL-8 seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Ancak IL-10 düzeyinde üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Post hoc testlerde; Nrf2 seviyesinin klinikte yatan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği, poliklinik hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ancak klinikte yatan hastalar ve poliklinik hastaları arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

Post hoc testlerde; HO-1 seviyesinin klinikte yatan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği, poliklinik hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ancak klinikte yatan hastalar ve poliklinik hastaları arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi.

Post hoc testlerde; IL-8 seviyesinin klinikte yatan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ancak hem poliklinik hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında hem de klinikte yatan hastalar ve poliklinik hastaları arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi.

Tablo 8. Şizofreni Hastalarının Tümü ve Kontrol Grubu Arasında Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Şizofreni Hasta Grubu		**Kontrol Grubu**		
	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	Medyan±SS	Mean (Min-Max)	P
Nrf2	3,26±43,70	18,83 (0,15-252,62)	31,76±96,98	84,18 (0,16-289)	**p<0,0001**
HO-1	18±116,92	59,42 (5,85-677,62)	109,2±344,17	274,85 (5,60-1118,6)	**p<0,0001**
IL-8	22,7±279,78	68,78 (10,34-1880)	31,9±50,88	43 (18,13-346,74)	**0,002**
IL-10	2,92±1,15	3,19 (1,55-9,17)	2,79±0,37	2,88 (2,38-4,34)	0,341

Nrf2 düzeyi şizofreni hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,0001). HO-1 düzeyi de şizofreni hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi (p<0,0001). IL-8 düzeyi de şizofreni hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,002). Ancak IL-10 düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,341).

Kadın ve erkek cinsiyet ile Nrf2 (p=0,628), HO-1 (p=0,528), IL-8 (p=0,735), IL-10 (p=0,714) parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 9. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin PANSS Ölçek Skorlarıyla Korelasyonu

			PANSS Pozitif	**PANSS Negatif**	**PANSS Genel Psikopatoloji**	**PANSS Toplam**
Klinikte Yatan Hastalar	Nrf2	r	-0,265	-0,344	-0,406	-0,346
		p	0,245	0,127	0,068	0,124
	HO-1	r	-0,193	-0,158	-0,255	-0,269
		p	0,402	0,493	0,265	0,238
	IL-8	r	0,053	-0,124	0,142	-0,007
		p	0,818	0,592	0,538	0,975
	IL-10	r	0,010	0,050	0,195	0,019
		p	0,964	0,831	0,398	0,933
Poliklinik Hastaları	Nrf2	r	-0,270	0,107	-0,067	-0,111
		p	0,212	0,628	0,762	0,616
	HO-1	r	-0,127	-0,132	0,201	0,048
		p	0,565	0,549	0,359	0,827
	IL-8	r	0,064	-0,181	0,199	0,029
		p	0,773	0,410	0,362	0,895
	IL-10	r	-0,067	-0,271	0,230	-0,019
		p	0,762	0,210	0,291	0,930

Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 düzeyleri ile PANSS skorları arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 10. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin ŞİLO Ölçek Skorlarıyla Korelasyonu

			ŞİLO 1	**ŞİLO 2**	**ŞİLO 3**	**ŞİLO 4**
Klinikte Yatan Hastalar	Nrf2	r	0,095	0,219	-0,013	0,009
		p	0,682	0,341	0,957	0,970
	HO-1	r	0,057	0,090	-0,247	-0,269
		p	0,805	0,697	0,280	0,239
	IL-8	r	0,047	-0,321	-0,299	-0,326
		p	0,840	0,156	0,187	0,149
	IL-10	r	-0,214	-0,257	**-0,444**	-0,264
		p	0,351	0,262	**0,044**	0,248
Poliklinik Hastaları	Nrf2	r	-0,129	0,056	0,027	0,228
		p	0,557	0,801	0,903	0,296
	HO-1	r	0,187	0,090	0,133	0,093
		p	0,392	0,681	0,545	0,674
	IL-8	r	-0,029	0,032	0,039	-0,063
		p	0,895	0,884	0,861	0,777
	IL-10	r	-0,001	-0,114	-0,078	-0,130
		p	0,995	0,606	0,722	0,555

Nrf2, HO-1, IL-8 parametreleri ile Şizofrenide İşlevsel İyileşme Ölçeği skorları arasında korelasyon saptanmadı.

IL-10 seviyesi ile klinikte yatan akut alevlenme yaşayan hastaların Şizofrenide İşlevsel İyileşme Ölçeği Günlük yaşam becerileri alt-bölümü arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon tespit edildi (p=0,044).

Tablo 11. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin EDBÖ Ölçek Skorlarıyla Korelasyonu

			EBDÖ 1. Bölüm	**EBDÖ 2. Bölüm**	**EBDÖ 4. Bölüm**	**EBDÖ Toplam**
Klinikte Yatan Hasta	Nrf2	r	0,312	0,116	-	0,246
		p	0,168	0,615	-	0,282
	HO-1	r	0,490	0,256	-	0,375
		p	**0,024**	0,262	-	0,093
	IL-8	r	0,126	-0,019	-	0,052
		p	0,588	0,936	-	0,822
	IL-10	r	0,320	0,293	-	0,317
		p	0,157	0,197	-	0,161
Poliklinik Hastası	Nrf2	r	-0,006	0,053	0,065	0,043
		p	0,978	0,810	0,769	0,846
	HO-1	r	-0,233	-0,165	-0,016	-0,179
		p	0,284	0,453	0,942	0,414
	IL-8	r	-0,098	-0,052	-0,064	-0,072
		p	0,656	0,813	0,771	0,743
	IL-10	r	-0,044	-0,034	0,289	-0,036
		p	0,843	0,877	0,181	0,872

HO-1 seviyesi ile klinikte yatan akut alevlenme yaşayan hastaların Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği Parkinsonizm ve Distoni alt-bölümü arasında zayıf negatif korelasyon saptandı (p=0,024).

Tablo 12. Şizofreni Hastalarının İki Alt Grubunda Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin Hastalık Başlangıç Yaşı, Toplam Hastalık Süresi, Hastaneye Yatış Sayısı, Yaşanan Toplam Psikotik Atak Sayısı İle Korelasyonu

			Hastalık Başlangıç Yaşı	**Hastalık Süresi**	**Hastaneye Yatış Sayısı**	**Yaşanan Toplam Psikotik Atak Sayısı**
Klinikte Yatan Hastalar	Nrf2	r	-0,309	-0,051	-0,211	-0,038
		p	0,173	0,825	0,359	0,869
	HO-1	r	-0,201	0,341	-0,117	-0,042
		p	0,383	0,130	0,614	0,857
	IL-8	r	-0,152	**0,444**	0,089	0,100
		p	0,512	**0,044**	0,701	0,666
	IL-10	r	-0,174	0,343	-0,068	0,093
		p	0,450	0,128	0,768	0,689
Poliklinik Hastaları	Nrf2	r	0,016	0,148	0,253	0,060
		p	0,941	0,501	0,244	0,785
	HO-1	r	-0,235	-0,153	0,103	-0,259
		p	0,280	0,487	0,640	0,233
	IL-8	r	-0,217	-0,170	-0,077	-0,362
		p	0,319	0,437	0,727	0,090
	IL-10	r	**-0,504**	**-0,523**	-0,337	**-0,655**
		p	**0,014**	**0,010**	0,116	**0,001**

Nrf2, HO-1, IL-8 parametreleri ile hastalık başlangıç yaşı arasında korelasyon saptanmadı. Nrf2, HO-1 parametreleri ile toplam hastalık süresi arasında da korelasyon tespit edilmedi. Ancak IL-8 seviyesi ile klinikte yatan hastalarının toplam hastalık süresi arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı (p=0,044).

IL-10 seviyesi ile poliklinik hastalarının hastalık başlangıç yaşı arasında (p=0,014), toplam hastalık süresi arasında (p=0,010), yaşanan toplam psikotik atak sayısı arasında (p=0,001) orta düzeyde negatif korelasyon olduğu tespit edildi.

Tablo 13. Şizofreni Hastalarının Tümünün Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin PANSS Skorlarıyla Korelasyonu

			PANSS Pozitif	PANSS Negatif	PANSS Genel Psikopatoloji	PANSS Toplam
Tüm hastalar	Nrf2	r	-0,032	0,034	0,003	0,008
		p	0,837	0,827	0,987	0,956
	HO-1	r	-0,122	-0,140	-0,019	-0,084
		p	0,429	0,366	0,904	0,589
	IL-8	r	0,014	-0,125	0,025	-0,053
		p	0,929	0,420	0,872	0,732
	IL-10	r	-0,032	-0,113	0,058	-0,056
		p	0,835	0,464	0,707	0,716

Klinikte yatan hastalar ve polikliniğimize başvuran hastalar birlikte değerlendirildiğinde; Nrf2, HO-1, IL-8, IL-10 seviyeleri ile PANSS skorları arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 14. Şizofreni Hastalarının Tümünün Nrf2, HO-1, IL-8 ve IL-10 Düzeylerinin Hastalık Başlangıç Yaşı, Toplam Hastalık Süresi, Hastaneye Yatış Sayısı, Yaşanan Toplam Psikotik Atak Sayısı İle Korelasyonu

			Hastalık Başlangıç Yaşı	Hastalık Süresi	Hastaneye Yatış Sayısı	Yaşanan Toplam Psikotik Atak Sayısı
Tüm Hastalar	Nrf2	r	-0,099	0,066	0,104	0,107
		p	0,522	0,672	0,500	0,490
	HO-1	r	-0,185	0,119	-0,023	-0,127
		p	0,229	0,442	0,884	0,413
	IL-8	r	-0,149	0,135	-0,049	-0,183
		p	0,335	0,383	0,752	0,233
	IL-10	r	**-0,306**	-0,147	-0,195	**-0,296**
		p	**0,043**	0,341	0,206	**0,051**

Klinikte yatan hastalar ve polikliniğimize başvuran hastalar birlikte değerlendirildiğinde; IL-10 seviyesi ile hastalık başlangıç yaşı arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon olduğu (p=0,043), yaşanan toplam psikotik atak sayısı arasında ise sınırda anlamlılık olduğu saptandı (p=0,051).

Kullanılan toplam antipsikotik dozu (klorpromazin eşdeğer doz) ile Nrf2, HO-1 ve IL-10 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak kullanılan toplam antipsikotik dozu ile IL-8 seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da zayıf negatif korelasyon gösterdiği bulundu.

5. TARTIŞMA

Kırk dört şizofreni hastası ve 44 sağlıklı kontrol arasında Nrf2, HO-1, IL-8, IL-10 mediatörlerinin serum seviyelerini araştırdığımız çalışmamızda; şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla Nrf2, HO-1, IL-8 seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu, IL-10 seviyesinin iki grup arasında farklılık göstermediği bulundu. Literatür incelenebildiği kadarıyla çalışmamız şizofreni hastalarında hem Nrf2 hem de HO-1'in serum düzeylerini araştıran ilk çalışmadır.

Nrf2 ve HO-1 düzeyi hipotezimizle uyumlu olarak şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derece düşük saptanmıştır. Hayvan modelindeki çalışmaların Nrf2'nin nöroinflamasyon ve oksidatif sistemde bozulma ile ilişkili olduğuna dair bulguları çalışmamızın bulgularını desteklemektedir (10, 11, 114).

Antioksidan etki gösteren ve Nrf2 aktivasyonu yapan moleküllerin nörodejeneratif hastalıklarda etkisinin olup olmadığı pek çok çalışmada araştırılmıştır (11, 104, 112, 113, 121). Antioksidan bir fitokimyasal olan timokinonun BV2 mikroglia hücrelerinde Nrf2 aktivasyonu yaparak nöroinflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (11). Antioksidan bir molekül olan sulforaphane (SNF) kullanımının hayvan modelindeki bir çalışmada Nrf2 ve HO-1 ekspresyonunu arttırdığı bu yolla nöroinflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (104). Nörodejeneratif bir hastalık olan ALS'de Nrf2 aktivatörü olan apomorfin kullanımının oksidatif stresi azaltarak motor nöron hasarını azalttığı bildirilmiştir (112). Parkinson hastalığı hayvan modelinde, Nrf2 aktivatörü dimetil fumarat (DMF) kullanımının dopaminerjik nöronları α-SYN toksisitesinden koruduğu ve mikroglia aktivasyonunu azalttığı bulunmuştur (121). Nörodejeneratif bir hastalık olan travmatik beyin hasarında, travma sonrası Nrf2 aktivitesinin arttırılmasının nöroinflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili olan sekonder beyin hasarını azaltabileceği bildirilmiştir (109-111). Bir diğer nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığında Nrf2-ARE yolağının regülasyonunun bozulduğu, bu yolağın aktivasyonu ile Alzheimer hastalığı benzeri patolojilerin geciktirebileceği veya önleyebileceği öne sürülmüştür (113). Bu çalışmalar nörodejeneratif hastalıklarda

Nrf2'nin rolünü ortaya koymuş olup Nrf2 aktivatörlerinin kullanımının hastalıkların gidişatında olumlu etkiler gösterdiğini bildirilmiştir (109-113, 121). Bu sonuçlar şizofreni hastalığında görülen nöroinflamasyon ve oksidatif stresteki artışın Nrf2 regülasyonunda bozulmalarla ilişkili olduğu görüşünü ve çalışmamızda saptadığımız bulguları desteklemektedir.

Antioksidan bir molekül olan SFN'nin yedi şizofreni hastasının antipsikotik tedavilerine 8 hafta boyunca eklendiği bir çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası kognitif fonksiyonlar karşılaştırılmış ve SFN kullanımı sonrası kognitif fonksiyonlarda iyileşme olduğu, SFN'nin şizofreni hastalarında bilişsel işlevi geliştirebileceği bildirilmiştir (122). Bu çalışmada Nrf2 düzeyine bakılmamıştır ancak Nrf2 aktivatörü olan bir molekülün kullanımı sonrası kognitif fonksiyonda gözlenen bu iyileşme şizofreni hastalığında santral sinir sisteminde Nrf2 aktivasyonunda azalma olabileceği görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda santral Nrf2 düzeyi değerlendirilmemiş olup santral ve periferik sistemlerin etkileşimi düşünüldüğünde; Nrf2'nin hem periferik hücrelerde hem de santral sinir sistemindeki hücrelerde aktivasyon yetersizliğinin şizofreni fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülebilir.

Çalışmamızda araştırılan bir diğer parametre olan IL-8 seviyesi, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmıştır. IL-8 ile ilgili çalışma bulgularımızla uyumlu sonuç saptanan, postmortem beyin dokusunda sitokinlerin anormal gen ve protein ekspresyonlarının araştırıldığı, 31 şizofreni hastası ve 24 sağlıklı bireyin dahil edildiği bir çalışmada, IL-8'in protein ekspresyon seviyelerinin anlamlı ölçüde düşük olduğu, gruplar arasında IL-8 mRNA seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmediği bildirilmiştir (123). Bizim çalışmamızda santral nöroinflamasyon değerlendirilmemiş olup periferik kandan ölçülen IL-8 düzeyi sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. Periferik ve santral inflamasyonun etkileşim halinde olduğu düşünüldüğünde; bu sonuç çalışmamızda saptadığımız IL-8 düzeyindeki azalmayı destekler niteliktedir.

IL-8 ile ilgili çalışma bulgularımızdan farklı sonuç saptanan, antipsikotik kullanımı olmayan 34 şizofreni hastası ve 23 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir

çalışmada IL-8 seviyesinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (124). Bu çalışmada dahil edilen şizofreni hastalarının tamamı akut alevlenme döneminde olup toplam kaç psikotik atak geçirdikleri ile ilgili veri bulunmamaktadır, ayrıca bu hastalar öncesinde tipik antipsikotiklerle tedavi altındayken antipsikotik tedavileri kesilmiş ve bir hafta sonra alınan kan düzeyleri değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamıza ise hem akut alevlenme hem de kısmi remisyon durumunda olan hastalar dahil edilmiş olup hastalarımızın kullanmakta olduğu antipsikotik tedavilere müdahale edilmemiştir. Çalışmamızda saptanan IL-8 düzeyindeki düşüklük hem antiinflamatuar etkinliği olduğu öne sürülen antipsikotiklerin (125-127) kullanılması ile hem de sitokinlerin akut alevlenme ve kısmi remisyon dönemlerindeki semptomların şiddetine göre farklı sonuçlar gösterebilmesiyle ilişkili olabilir.

IL-8 ile ilgili çalışma bulgularımızın tersine IL-8 seviyesinde yükseklik saptanan bir çalışmada, artmış serum IL-8 seviyelerinin PANSS skoru ile ölçülmüş olan şiddetli klinik semptomlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (68). Bu çalışmaya; daha önce şizofreni tanısı olan psikotik alevlenme yaşayanlar ve ilk atak şizofreni hastaları dahil edilmiştir, bizim çalışmamıza ise ilk atak psikoz hastaları dahil edilmemiştir. Ayrıca bu çalışmaya bizim çalışmamızdan farklı olarak duygudurum dengeleyici ve antidepresan ilaç kullanan hastalar da dahil edilmiştir. Duygudurum dengeleyici ve antidepresan ilaç kullanımının sitokin düzeylerini etkileyebileceği çalışmalarda gösterilmiş (128-131) olup bizim farklı sonuç bulmamız duygudurum dengeleyici ve antidepresan kullanımı olan hastaları çalışmamıza dahil etmememizle ilgili olabilir.

IL-8 ile ilgili çalışma bulgularımızın tersine yaklaşık olarak kırk çalışmanın dahil edildiği bir derlemede akut psikoz atağındaki hastalarda kontrol grubuna kıyasla kan IL-8 seviyesinin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (5). Bu derlemede; şizofreni hastalarının yanı sıra başka türlü adlandırılamayan psikotik bozukluklar, şizoaffektif bozukluk, kısa psikotik atak tanısına sahip olan hastaların da dahil edildiği çalışmalar gözden geçirilmiştir. Çalışmamızda IL-8 seviyesinin düşük saptanması, çalışmamıza en az iki psikotik atak yaşamış şizofreni hastalarını dahil etmemiz ve diğer psikotik hastalıkları dışlamış olmamızla, yani şizofreni ve diğer

psikotik bozuklukların gidiş ve sonlanım özelliklerinin farklı olması ve semptom şiddetindeki farklılıklarla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda kliniğimizde yatan şizofreni hastalarında IL-8 düzeyinin toplam hastalık süresiyle zayıf düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu sonuç proinflamatuar bir sitokin olan IL-8'in hastalık prognozu üzerine etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda araştırılan bir diğer parametre olan IL-10 seviyesinde şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda alt grup analizlerinde de kliniğimizde yatan psikotik alevlenme yaşayan hastalar, polikliniğimize başvuran hastalar ve sağlıklı kontrol grupları arasında da IL-10'da anlamlı farklılık saptanmamıştır. IL-10 ile ilgili çalışma bulgularımızla uyumlu olarak 22 akut alevlenme yaşayan şizofreni hastası ve 24 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada gruplar arasında IL-10 düzeyinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir (132). Bu sonuç çalışmamızı destekler niteliktedir.

IL-10 ile ilgili çalışma bulgularımızla uyumlu olan 75 şizofreni hastası ve 102 sağlıklı kontrolün dahil edildiği başka bir çalışmada IL-10 düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (133). Çalışmamızda da sadece şizofreni hastaları dahil edilmiş olup bu sonuç, çalışmamızı desteklemektedir.

IL-10 ile ilgili çalışma bulgularımızdan farklı sonuç saptanan, ilk atak psikoz (FEP) hastaları ve psikoz geliştirme riski yüksek kişilerin (UHR) kan sitokin değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; FEP grubunda UHR grubuna kıyasla IL-10 düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (75). Bu çalışmaya sadece erkek hastalar alınmış olup tanı olarak kısa psikotik atak, şizofreni, şizofreniform bozukluk, başka türlü adlandırılamayan psikotik bozuklukların ilk psikotik atağı dahil edilmiştir. Kadın ve erkeklerde sitokin değerlerinin farklı olabileceği çalışmalarda bildirilmiş (134, 135) olup bizim bu çalışmadan farklı bir sonuç bulmamız hem kadın hem de erkek katılımcıları dahil etmemizle ve prognozu şizofreniden farklı olan diğer psikotik bozuklukları dışlamamızla ilişkili olabilir.

IL-10 ile ilgili çalışma bulgularımızdan farklı olarak bir derlemede akut psikoz atağındaki hastalarda kontrol grubuna kıyasla IL-10 seviyesinin azaldığı bildirilmiştir. Bu derlemede yaklaşık olarak kırk çalışma gözden geçirilmiş ve bu çalışmalara sadece şizofreni hastaları değil başka türlü adlandırılamayan psikotik bozukluklar, şizoaffektif bozukluk, kısa psikotik atak yaşayan hastalar da dahil edilmiştir (5). Farklı sonuç bulmamızın nedeni sadece şizofreni hastalarını dahil etmemizle diğer psikotik hastalıkları dışlamış olmamızla, yani şizofreni ve diğer psikotik bozuklukların gidiş ve sonlanım özelliklerinin farklı olması ve semptom şiddetindeki farklılıklarla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda IL-10 seviyesi gruplar arasında istatistiki olarak farklılık göstermese de IL-10 seviyesi ile kısmi remisyonda olan poliklinik hastalarının hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, yaşanan toplam psikotik atak sayısı arasında negatif korelasyon olduğu ve klinikte yatan akut alevlenme yaşayan hastaların Şizofrenide İşlevsel İyileşme Ölçeği Günlük Yaşam Becerileri alt-bölümü arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde; IL-10 seviyesi ile hastalık başlangıç yaşı arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon, yaşanan toplam psikotik atak sayısı ile sınırda anlamlılık gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuçlar antiinflamatuar etkinlik gösteren IL-10'un şizofreni hastalığında prognozun kötüleşmesine engel olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak hayvan modelinde yapılan hem nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonla ilgili çalışmalar hem de Nrf2 aktivasyonu sağlayan moleküllerin kullanıldığı çalışmalar, Nrf2'nin santral sinir sisteminde inflamatuar sürecin düzenlenmesinde, yaşlanmada, oksidatif strese yanıtın düzenlemesinde kilit rol oynadığını, Nrf2 regülasyonunun tekrar sağlanmasının oksidatif strese duyarlılıkta ve serbest oksijen radikallerinde ve nöroinflamasyonda azalma yoluyla nörodejenerasyonu azaltabileceğini ileri sürmüştür (10, 11, 109-114, 121). Bu nedenle Nrf2, fizyopatolojisinde nöroinflamasyon-nörodejenerasyon-oksidatif streste artışın rol oynadığı hastalıklarda tedavi için potansiyel bir hedef molekül olabilir. Biz de çalışmamızda bu sistemlerde kilit rol oynayan Nrf2 düzeyinin şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğunu gösterdik. Santral ve periferik

sistemlerin birbiriyle ilişkili olduğu düşünüldüğünde; Nrf2'nin santral sinir sisteminde de aktivasyonunun azalmış olabileceği akla gelmektedir. Şizofrenide hem periferik hem de santral inflamatuar süreçlerde bozulmalar olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiş olup (3-6) bu durum Nrf2-ARE yolağındaki bozulma ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda saptadığımız sitokin değerlerindeki normalden sapmalar Nrf2 aktivasyonundaki azalmayla ilişkili olabilir. Sitokinlerin şizofrenide şiddetli klinik semptomlarla ilişkili olabileceği gösterilmiş olup (68) biz de çalışmamızda IL-10 düzeyinin hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, yaşanan toplam psikotik atak sayısı ile ilişkili olduğunu saptadık. Bu bilgiler ışığında sitokinlerin şizofreni prognozunda etkili olabileceği söylenebilir. Hastalarımızın antiinflamatuar özellikleri olduğu iddia edilen antipsikotik tedaviler (125-127) alıyor olmalarına rağmen Nrf2 düzeyinin düşük saptanması bu mediatörün şizofreni fizyopatolojisinde bir yerinin olabileceğini göstermektedir. Nrf2 ile hastalık başlangıç yaşı, yaşanan psikotik atak sayısı, hastalık süresi, PANSS skorlarının korelasyon göstermemesi Nrf2'nin klinik belirti şiddetinden bağımsız bir mediatör olabileceğini düşündürmektedir. Şizofreni hastalığının başlamasına yaşamın erken dönemlerinde gelişen Nrf2 regülasyonundaki bozulmanın mı yol açtığı yoksa şizofreni gelişimine neden olan çevresel etkenlerin hastalığın ilerleyen dönemlerinde mi Nrf2 regülasyonunu bozduğu, bu sürecin sitokin regülasyonunu nasıl etkilediği araştırılması gereken önemli bir konudur.

Çalışmamıza dahil edilen şizofreni hastalarının, evlilik ve ebeveynlerle yaşama durumu, çalışma durumu, sigara içme oranı, intihar girişimi oranı, ailede psikotik bozukluk ve duygudurum bozukluğu görülme sıklığının literatürdeki bilgilerle uyumlu olması (136-141), çalışmamıza sağlıklı kontrol grubunun dahil edilmesi, sitokin düzeylerini etkileyebilecek tüm kronik hastalıkların dışlanmış olması, istatistiki olarak belirlenen örneklem büyüklüğüne uygun sayıda hasta ve sağlıklı kontrol alınmış olması çalışmamızın güçlü yönleridir. Bu sayede örneklemimizde saptanmış olan sonuçların genel popülasyonu yansıttığı düşünülebilir.

Hastalarımızın antipsikotik kullanımının olması, literatürde antipsikotiklerin sitokinler üzerinde etkisinin olabileceğine dair verilerin olması (125-127),

çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması, hastaların izleminin yapılmamış olması ve ilk atak şizofreni hastalarını dışlamış olmamız çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Çalışmamızda parametrelerimizi etkileyebilecek beslenme özellikleri de ele alınmamıştır. Son olarak periferik kan serum örneklerini değerlendirdiğimiz için, parametrelerimizin santral sinir sistemindeki düzeyleri ne ölçüde yansıttığı net olarak bilinmemektedir. Gebelik sırasında maternal enfeksiyöz ajanlara maruziyetin yavruda şizofreni gelişimi ile yüksek oranda birliktelik gösterdiği literatürde bildirilmiş olup (64, 142) çalışmamızda, gebelik döneminde maternal enfeksiyöz ajanlara maruziyet ve annenin hastaneye yatış öyküsünün hasta ve yakınları tarafından çoğunlukla hatırlanmadığı görüldü. Hastaları prenatal dönemden başlayarak yaşam boyu takip edilebileceğimiz bir sistemimizin olmaması, hastalarımızın ve yakınlarının eğitim ve sosyokültürel seviyelerinin düşük olması, tıbbi hastalıklarla ilgili soruların, gebelik döneminde geçirilen enfeksiyonlar ve hastaneye yatış gibi bilgilerin hastaların ve/veya yakınlarının beyanına dayalı olması da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışma sonucunda; şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla Nrf2, HO-1, IL-8 seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu, IL-10 seviyesinin iki grup arasında farklılık göstermediği bulunmuştur.

2. IL-10 seviyesi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermese de IL-10 seviyesi ile poliklinik hastalarının hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, yaşanan toplam psikotik atak sayısı arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.

3. IL-10 seviyesi ile klinikte yatan akut alevlenme yaşayan hastaların Şizofrenide İşlevsel İyileşme Ölçeği Günlük yaşam becerileri alt-bölümü arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır.

4. IL-8 seviyesi ile klinikte yatan akut alevlenme yaşayan hastaların toplam hastalık süresi arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır

Şizofreni hastalarında gelecekte yapılacak çalışmaların daha geniş örneklemde gerçekleştirilmesi, antipsikotik kullanmayan ilk atak psikotik bozukluğu olan hasta grubunun, şizofreni gelişimi için yüksek riskli grubun ve şizofreni hastalarının sağlıklı kardeşlerinden oluşan grubun dahil edildiği, hem periferik hem de santral sinir sistemindeki etkilenmeyi eş zamanlı gösterebilecek şekilde dizayn edilmesi, Nrf2, HO-1 ve IL-8, IL-10'un yanı sıra diğer sitokinlerin de araştırılması şizofreni fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ve potansiyel tedaviler için yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. Nature Reviews Drug Discovery. 2016;15(7):485.
2. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. World Psychiatry. 2017;16(1):14-24.
3. Garver DL, Tamas RL, Holcomb JA. Elevated interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of a previously delineated schizophrenia subtype. Neuropsychopharmacology. 2003;28(8):1515.
4. Söderlund J, Schröder J, Nordin C, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Karlsson H, et al. Activation of brain interleukin-1β in schizophrenia. Molecular psychiatry. 2009;14(12):1069.
5. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. Biol Psychiatry. 2011;70(7):663-71.
6. Frydecka D, Krzystek-Korpacka M, Lubeiro A, Stramecki F, Stanczykiewicz B, Beszlej JA, et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. Brain Behav Immun. 2018;71:28-36.
7. Ahmed SM, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(2):585-97.
8. Suzuki T, Yamamoto M. Molecular basis of the Keap1–Nrf2 system. Free Radical Biology and Medicine. 2015;88:93-100.
9. Jung K-A, Kwak M-K. The Nrf2 system as a potential target for the development of indirect antioxidants. Molecules. 2010;15(10):7266-91.
10. Innamorato NG, Rojo AI, García-Yagüe ÁJ, Yamamoto M, De Ceballos ML, Cuadrado A. The transcription factor Nrf2 is a therapeutic target against brain inflammation. The Journal of Immunology. 2008;181(1):680-9.
11. Velagapudi R, Kumar A, Bhatia HS, El-Bakoush A, Lepiarz I, Fiebich BL, et al. Inhibition of neuroinflammation by thymoquinone requires activation of Nrf2/ARE signalling. International immunopharmacology. 2017;48:17-29.

12. Yang Y, Jiang S, Yan J, Li Y, Xin Z, Lin Y, et al. An overview of the molecular mechanisms and novel roles of Nrf2 in neurodegenerative disorders. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2015;26(1):47-57.
13. Kaidery NA, Ahuja M, Thomas B. Crosstalk between Nrf2 signaling and mitochondrial function in Parkinson's disease. Molecular and Cellular Neuroscience. 2019:103413.
14. Sandberg M, Patil J, D'Angelo B, Weber SG, Mallard C. NRF2-regulation in brain health and disease: implication of cerebral inflammation. Neuropharmacology. 2014;79:298-306.
15. Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein J, Newman L. Social cognition in schizophrenia. Psychological bulletin. 1997;121(1):114.
16. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, De Bartolomeis A, Van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. American Journal of Psychiatry. 2016;174(3):216-29.
17. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: Clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. UpToDate Wolters Kluwer. 2016.
18. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13 ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 190 p.
19. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. Annals of Clinical Psychiatry. 2005;17(3):113-35.
20. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. New England Journal of Medicine. 2005;353(12):1209-23.
21. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet. 2013;382(9896):951-62.
22. Çetin M. Şizofreni Tedavisi: Geçmişi, Bugünü ve Geleceği. Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2015;25(2):95-9.

23. Liu-Seifert H, Adams DH, Kinon BJ. Discontinuation of treatment of schizophrenic patients is driven by poor symptom response: a pooled post-hoc analysis of four atypical antipsychotic drugs. BMC medicine. 2005;3(1):21.
24. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. 11 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2016.
25. Karakuş G, Kocal Y, Sert D. Şizofreni: Etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2017;26(2):251-67.
26. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13 ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 189 p.
27. Birliği AP. Ruhsal bozuklukların tanısal ve sayımsal elkitabı, beşinci baskı (DSM-5). Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı Çeviri editörü: Köroğlu E Ankara: Hekimler Yayın Birliği. 2013.
28. Binbay T, Alptekin K, Elbi H, Zağlı N, Drukker M, Tanık F, et al. İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler. Turk Psikiyatri Derg. 2012;23:149-60.
29. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri. 11 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2016. 301 p.
30. Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. Current Opinion in Psychiatry. 2006;19(2):158-64.
31. Tienari P, Lahti I, Sorri A, Naarala M, Moring J, Wahlberg K-E. The Finnish adoptive family study of schizophrenia: Possible joint effects of genetic vulnerability and family environment. The British Journal of Psychiatry. 1989;155(S5):29-32.
32. Tienari P, Wynne LC, Läksy K, Moring J, Nieminen P, Sorri A, et al. Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2003;160(9):1587-94.
33. Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. Schizophrenia research. 2005;79(1):45-57.

34. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13 ed. Nobel Tıp Kitabevleri: Ankara; 2015. 216 p.
35. Ng MY, Levinson DF, Faraone SV, Suárez BK, DeLisi LE, Arinami T, et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. Molecular psychiatry. 2009;14(8):774.
36. Berry N, Jobanputra V, Pal H. Molecular genetics of schizophrenia: a critical review. Journal of psychiatry & neuroscience. 2003.
37. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13 ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 223 p.
38. Yavaşcı EÖ, Akkaya C. Şizofrenide Serotoninin Rolü. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2012;4(2):237-59.
39. Abi-Dargham A, Laruelle M, Aghajanian GK, Charney D, Krystal J. The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 1997;9(1):1-17.
40. Özdemir O, Özdemir PG. Glutamat sistemi ve şizofreni. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2016;8(4):394-405.
41. Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. Molecular interventions. 2003;3(1):27.
42. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE, et al. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. Archives of general psychiatry. 1995;52(4):258-66.
43. Yamamoto K, Hornykiewicz O. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2004;28(5):913-22.
44. Ceylan ME, Çetin M. Biyolojik Psikiyatri Şizofreni. 4 ed. İstanbul2009. 239 p.
45. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Suggestion of roles for both common and rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. Archives of general psychiatry. 2010;67(7):667-73.

46. Faludi G, Mirnics K. Synaptic changes in the brain of subjects with schizophrenia. International Journal of Developmental Neuroscience. 2011;29(3):305-9.
47. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? Journal of psychiatric research. 1982;17(4):319-34.
48. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2000;157(1):16-25.
49. Waddington JL, Lane A, Larkin C, O'Callaghan E. The neurodevelopmental basis of schizophrenia: clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease. Biological Psychiatry. 1999;46(1):31-9.
50. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? Nordic journal of psychiatry. 2009;63(3):196-201.
51. Csernansky JG. Neurodegeneration in schizophrenia: evidence from in vivo neuroimaging studies. The Scientific World Journal. 2007;7:135-43.
52. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. Indian journal of psychiatry. 2010;52(1):21.
53. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1β generation. Clinical & Experimental Immunology. 2007;147(2):227-35.
54. Sentürk N. Kütanöz inflamasyon/Cutaneous inflammation. Turkderm. 2013;47(1):28.
55. Ceylan ME, Çetin M. Biyolojik Psikiyatri Şizofreni. 4 ed. İstanbul2009. 583 p.
56. Cotran R, Kumar V, Collins T. Robbins pathology basis of disease 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania. 1999:P1425.
57. Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Schizophrenia and psychoneuroimmunology: an integrative view. Current opinion in psychiatry. 2015;28(3):201-6.
58. Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C. "Inflammatory" cytokines: neuromodulators in normal brain? J Neurochem. 2000;74(2):457-71.

59. Kesikli SA, Dicle G. Steril İnflamasyon ve İnflamazom. ANKEM Derg. 2011;25:102-9.
60. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014;48:277-86.
61. Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018;3:36-45.
62. Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. Genel Tıp Derg. 2006;16(3):143-52.
63. Altamura AC, Pozzoli S, Fiorentini A, Dell'Osso B. Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2013;42:63-70.
64. Scola G, Duong A. Prenatal maternal immune activation and brain development with relevance to psychiatric disorders. Neuroscience. 2017;346:403-8.
65. Brown AS. Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. Frontiers in psychiatry. 2011;2:63.
66. Flinkkilä E, Keski-Rahkonen A, Marttunen M, Raevuori A. Prenatal inflammation, infections and mental disorders. Psychopathology. 2016;49(5):317-33.
67. Allswede DM, Cannon TD. Prenatal inflammation and risk for schizophrenia: A role for immune proteins in neurodevelopment. Development and Psychopathology. 2018;30(3):1157-78.
68. Dahan S, Bragazzi NL, Yogev A, Bar-Gad M, Barak V, Amital H, et al. The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. Psychiatry Res. 2018;268:467-72.
69. Çıtak FE, Çıtak EÇ, Karadeniz C. Kemokinler Ve Hastalıklardaki Yeri. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2002;22(2):210-6.
70. Çalar M, Kansu E. Kemokinler, Kemokin Reseptörleri ve İnflamasyon. ANKEM. 2004;18:164-8.

71. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. Chest. 2000;117(4):1162-72.
72. Burdin N, Peronne C, Banchereau J, Rousset F. Epstein-Barr virus transformation induces B lymphocytes to produce human interleukin 10. Journal of Experimental Medicine. 1993;177(2):295-304.
73. Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. Cell. 1993;75(2):263-74.
74. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. Pharmacology & therapeutics. 2011;132(1):96-110.
75. Karanikas E, Griveas I, Ntouros E, Floros G, Garyfallos G. Evidence for increased immune mobilization in First Episode Psychosis compared with the prodromal stage in males. Psychiatry Res. 2016;244:333-8.
76. Erkmen T, Şahin C, Arıcıoğlu F. Şizofreni'de İnflamatuvar Mekanizmaların Yeri. Journal of Marmara University Institute of Health Sciences. 2015;5(2).
77. Petrikis P, Voulgari PV, Tzallas AT, Archimandriti DT, Skapinakis P, Mavreas V. Cytokine profile in drug-naive, first episode patients with psychosis. J Psychosom Res. 2015;79(4):324-7.
78. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. Psychiatry and clinical neurosciences. 2009;63(3):257-65.
79. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2013;42:115-21.
80. Doorduin J, De Vries EF, Willemsen AT, De Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. Journal of Nuclear Medicine. 2009;50(11):1801-7.
81. Rothermundt M, Ahn JN, Jorgens S. S100B in schizophrenia: an update. Gen Physiol Biophys. 2009;28(1):F76-81.
82. Takahashi N, Sakurai T. Roles of glial cells in schizophrenia: possible targets for therapeutic approaches. Neurobiology of disease. 2013;53:49-60.

83. Fillman S, Cloonan N, Catts V, Miller L, Wong J, McCrossin T, et al. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. Molecular psychiatry. 2013;18(2):206.
84. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2010;71(5):520-7.
85. Krajka-Kuźniak V, Paluszczak J, Baer-Dubowska W. The Nrf2-ARE signaling pathway: an update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment. Pharmacological reports. 2017;69(3):393-402.
86. Keum Y-S, Choi BY. Molecular and chemical regulation of the Keap1-Nrf2 signaling pathway. Molecules. 2014;19(7):10074-89.
87. Tong KI, Padmanabhan B, Kobayashi A, Shang C, Hirotsu Y, Yokoyama S, et al. Different electrostatic potentials define ETGE and DLG motifs as hinge and latch in oxidative stress response. Molecular and cellular biology. 2007;27(21):7511-21.
88. Nioi P, Nguyen T, Sherratt PJ, Pickett CB. The carboxy-terminal Neh3 domain of Nrf2 is required for transcriptional activation. Molecular and cellular biology. 2005;25(24):10895-906.
89. Kim J-H, Yu S, Chen JD, Kong A-N. The nuclear cofactor RAC3/AIB1/SRC-3 enhances Nrf2 signaling by interacting with transactivation domains. Oncogene. 2013;32(4):514.
90. Li W, Yu S-W, Kong A-NT. Nrf2 possesses a redox-sensitive nuclear exporting signal in the Neh5 transactivation domain. Journal of Biological Chemistry. 2006;281(37):27251-63.
91. Chowdhry S, Zhang Y, McMahon M, Sutherland C, Cuadrado A, Hayes JD. Nrf2 is controlled by two distinct β-TrCP recognition motifs in its Neh6 domain, one of which can be modulated by GSK-3 activity. Oncogene. 2013;32(32):3765.
92. Xiang M, Namani A, Wu S, Wang X. Nrf2: bane or blessing in cancer? Journal of cancer research and clinical oncology. 2014;140(8):1251-9.

93. Lu MC, Ji JA, Jiang ZY, You QD. The Keap1–Nrf2–ARE pathway as a potential preventive and therapeutic target: an update. Medicinal research reviews. 2016;36(5):924-63.
94. Furukawa M, Xiong Y. BTB protein Keap1 targets antioxidant transcription factor Nrf2 for ubiquitination by the Cullin 3-Roc1 ligase. Molecular and cellular biology. 2005;25(1):162-71.
95. Wakabayashi N, Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, Kang M-I, Kobayashi A, Yamamoto M, et al. Protection against electrophile and oxidant stress by induction of the phase 2 response: fate of cysteines of the Keap1 sensor modified by inducers. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004;101(7):2040-5.
96. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. Genes & development. 1999;13(1):76-86.
97. Kobayashi A, Kang M-I, Okawa H, Ohtsuji M, Zenke Y, Chiba T, et al. Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2. Molecular and cellular biology. 2004;24(16):7130-9.
98. Cullinan SB, Gordan JD, Jin J, Harper JW, Diehl JA. The Keap1-BTB protein is an adaptor that bridges Nrf2 to a Cul3-based E3 ligase: oxidative stress sensing by a Cul3-Keap1 ligase. Molecular and cellular biology. 2004;24(19):8477-86.
99. Hayes JD, McMahon M, Chowdhry S, Dinkova-Kostova AT. Cancer chemoprevention mechanisms mediated through the Keap1–Nrf2 pathway. Antioxidants & redox signaling. 2010;13(11):1713-48.
100. Theodore M, Kawai Y, Yang J, Kleshchenko Y, Reddy SP, Villalta F, et al. Multiple nuclear localization signals function in the nuclear import of the transcription factor Nrf2. Journal of Biological Chemistry. 2008;283(14):8984-94.
101. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, Ishii T, Igarashi K, Katoh Y, et al. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying

enzyme genes through antioxidant response elements. Biochemical and biophysical research communications. 1997;236(2):313-22.

102. Abed DA, Goldstein M, Albanyan H, Jin H, Hu L. Discovery of direct inhibitors of Keap1–Nrf2 protein–protein interaction as potential therapeutic and preventive agents. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2015;5(4):285-99.
103. Copple IM, Lister A, Obeng AD, Kitteringham NR, Jenkins RE, Layfield R, et al. Physical and functional interaction of sequestosome 1 with Keap1 regulates the Keap1-Nrf2 cell defense pathway. Journal of Biological Chemistry. 2010;285(22):16782-8.
104. Subedi L, Lee JH, Yumnam S, Ji E, Kim SY. Anti-Inflammatory Effect of Sulforaphane on LPS-Activated Microglia Potentially through JNK/AP-1/NF-κB Inhibition and Nrf2/HO-1 Activation. Cells. 2019;8(2):194.
105. Foresti R, Bains SK, Pitchumony TS, de Castro Brás LE, Drago F, Dubois-Randé J-L, et al. Small molecule activators of the Nrf2-HO-1 antioxidant axis modulate heme metabolism and inflammation in BV2 microglia cells. Pharmacological research. 2013;76:132-48.
106. Wang X, Li M, Cao Y, Wang J, Zhang H, Zhou X, et al. Tenuigenin inhibits LPS-induced inflammatory responses in microglia via activating the Nrf2-mediated HO-1 signaling pathway. European journal of pharmacology. 2017;809:196-202.
107. Okorji UP, Velagapudi R, El-Bakoush A, Fiebich BL, Olajide OA. Antimalarial drug artemether inhibits neuroinflammation in BV2 microglia through Nrf2-dependent mechanisms. Molecular neurobiology. 2016;53(9):6426-43.
108. Liu S, Li G, Tang H, Pan R, Wang H, Jin F, et al. Madecassoside ameliorates lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in rats by activating the Nrf2-HO-1 pathway. Neuroscience letters. 2019;709:134386.
109. Sivandzade F, Bhalerao A, Cucullo L. Cerebrovascular and neurological disorders: protective role of NRF2. International journal of molecular sciences. 2019;20(14):3433.

110. He Y, Yan H, Ni H, Liang W, Jin W. Expression of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 following traumatic brain injury in the human brain. NeuroReport. 2019;30(5):344-9.
111. Zhou Y, Tian M, Wang H-D, Gao C-C, Zhu L, Lin Y-X, et al. Activation of the Nrf2-ARE signal pathway after blast induced traumatic brain injury in mice. International journal of neuroscience. 2019:1-7.
112. Mead RJ, Higginbottom A, Allen SP, Kirby J, Bennett E, Barber SC, et al. S [+] Apomorphine is a CNS penetrating activator of the Nrf2-ARE pathway with activity in mouse and patient fibroblast models of amyotrophic lateral sclerosis. Free Radical Biology and Medicine. 2013;61:438-52.
113. Kanninen K, Malm TM, Jyrkkänen H-K, Goldsteins G, Keksa-Goldsteine V, Tanila H, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protects against beta amyloid. Molecular and Cellular Neuroscience. 2008;39(3):302-13.
114. Lastres-Becker I, Ulusoy A, Innamorato NG, Sahin G, Rábano A, Kirik D, et al. α-Synuclein expression and Nrf2 deficiency cooperate to aggravate protein aggregation, neuronal death and inflammation in early-stage Parkinson's disease. Human molecular genetics. 2012;21(14):3173-92.
115. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Esen Danacı A, Köroğlu IV E. DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmenin Türkçe'ye uyarlanması ve güvenilirlik çalışması. İlaç ve tedavi dergisi. 1999;12(4):233-6.
116. Kostakoğlu A, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi. 1999;14(44):23-32.
117. Saglam M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. Perceptual and motor skills. 2010;111(1):278-84.
118. Chouinard G. The extrapyramidal symptoms rating scale. Can J Neurol Sci. 1980;7:233-44.
119. Emiroğlu B, Karadayı G, Aydemir Ö, Üçok A. Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeğinin Türkçe Versiyonunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi. 2009;46.

120. Haro J, Kamath S, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al. The Clinical Global Impression–Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2003;107:16-23.
121. Lastres-Becker I, García-Yagüe AJ, Scannevin RH, Casarejos MJ, Kügler S, Rábano A, et al. Repurposing the NRF2 activator dimethyl fumarate as therapy against synucleinopathy in Parkinson's disease. Antioxidants & redox signaling. 2016;25(2):61-77.
122. Shiina A, Kanahara N, Sasaki T, Oda Y, Hashimoto T, Hasegawa T, et al. An open study of sulforaphane-rich broccoli sprout extract in patients with schizophrenia. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 2015;13(1):62.
123. Pandey GN, Rizavi HS, Zhang H, Ren X. Abnormal gene and protein expression of inflammatory cytokines in the postmortem brain of schizophrenia patients. Schizophrenia research. 2018;192:247-54.
124. Erbağci AB, Herken H, Köylüoglu O, Yilmaz N, Tarakçioglu M. Serum IL-1β, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-α in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. Mediators of inflammation. 2001;10(3):109-15.
125. Sobiś J, Rykaczewska-Czerwińska M, Świętochowska E, Gorczyca P. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. Pharmacological Reports. 2015;67(2):353-9.
126. Noto C, Ota VK, Gouvea ES, Rizzo LB, Spindola L, Honda PH, et al. Effects of risperidone on cytokine profile in drug-naive first-episode psychosis. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2015;18(4).
127. Jeon S, Kim SH, Shin SY, Lee YH. Clozapine reduces Toll-like receptor 4/NF-κB-mediated inflammatory responses through inhibition of calcium/calmodulin-dependent Akt activation in microglia. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2018;81:477-87.
128. Valvassori SS, Tonin PT, Varela RB, Carvalho AF, Mariot E, Amboni RT, et al. Lithium modulates the production of peripheral and cerebral cytokines in an

animal model of mania induced by dextroamphetamine. Bipolar disorders. 2015;17(5):507-17.

129. Himmerich H, Bartsch S, Hamer H, Mergl R, Schönherr J, Petersein C, et al. Modulation of cytokine production by drugs with antiepileptic or mood stabilizer properties in anti-CD3-and anti-Cd40-stimulated blood in vitro. Oxidative medicine and cellular longevity. 2014;2014.
130. Xia B, Beckmann N, Winer L, Pugh A, Pritts T, Nomellini V, et al. Amitriptyline Reduces Inflammation and Mortality in a Murine Model of Sepsis. Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology. 2019;52(3):565-79.
131. Liu F-y, Cai J, Wang C, Ruan W, Guan G-p, Pan H-z, et al. Fluoxetine attenuates neuroinflammation in early brain injury after subarachnoid hemorrhage: a possible role for the regulation of TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway. Journal of neuroinflammation. 2018;15(1):347.
132. O'Brien SM, Scully P, Dinan TG. Increased tumor necrosis factor-alpha concentrations with interleukin-4 concentrations in exacerbations of schizophrenia. Psychiatry research. 2008;160(3):256-62.
133. Kalmady SV, Shivakumar V, Jose D, Ravi V, Keshavan MS, Gangadhar BN, et al. Plasma cytokines in minimally treated schizophrenia. Schizophrenia research. 2018;199:292-6.
134. Lee EE, Hong S, Martin AS, Eyler LT, Jeste DV. Inflammation in schizophrenia: cytokine levels and their relationships to demographic and clinical variables. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2017;25(1):50-61.
135. O'Connell KE, Thakore J, Dev KK. Pro-inflammatory cytokine levels are raised in female schizophrenia patients treated with clozapine. Schizophrenia research. 2014;156(1):1-8.
136. Yildiz M, Yazici A, Böke Ö. Demographic and clinical characteristics in schizophrenia: A multi center cross-sectional case record study. Turk Psikiyatri Dergisi. 2010;21(3).

137. Çelikbaş Z, Ergün S. Şizofrenide nörobilişsel bozukluklar ve işlevsellikle ilişkisi. Çağdaş Tıp Dergisi. 2018;8(2):183-7.
138. Karakuş G, Evlice YE, Tamam L. Psikiyatri kliniğinde yatan hastalarda alkol ve madde kullanım bozukluğu sıklığı. Cukurova Medical Journal. 2012;37(1).
139. Sher L, Kahn RS. Suicide in schizophrenia: an educational overview. Medicina. 2019;55(7):361.
140. Tang Y-l, Gillespie CF, Epstein MP, Mao P-x, Jiang F, Chen Q, et al. Gender differences in 542 Chinese inpatients with schizophrenia. Schizophrenia Research. 2007;97(1-3):88-96.
141. Belli H, Özçetin A, Ertem Ü, Alpay E, Bahçebaşı T, Kıran Ü, et al. Şizofreni hastalarında bazı sosyodemografik özellikler ve tedavi ile ilişkili etkenler. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2007;8(2):102-12.
142. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. American Journal of Psychiatry. 2009;167(3):261-80.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Dr.Öğr.Üy.Serap SARI**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Şizofreni Tanılı Hastalarda Nrf 2 ve İnflamatuar Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 07 Karar No: 09**	**Tarih:** 29.11.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **BAP tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Prof.Dr.M.Hamidullah UYANIK
Üye

Doç.Dr.Ayşenur AKSOY
Üye

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Üye

Dr.Öğr.Üy.Bihali FIRINCI
Üye

Dr.Öğr.Üy.Zahide KOŞAN
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye

EK-2. Sosyodemografik Veri Formu

Adı Soyadı	
Dosya no	
Doğum tarihi(gün/ay/yıl)	
Cinsiyet	1. Kadın ( )
	2. Erkek ( )
Telefon	
Adres	
Tarih	...../…../…...
Medeni durum	1.Bekar( )
	2.Evli( )
	3.Boşanmış( )
	4.Dul( )
Eğitim Durumu	1.Okur yazar değil( )
	2.Okur yazar( )
	3.İlkokul mezunu( )
	4.Ortaokul mezunu( )
	5.Lise mezunu( )
	6.Üniversite ve üzeri( )
Kimlerle yaşadığı	1.Ebeveynleri ile( )
	2.Yakınları ile( )
	3.Eş ve çocukları ile ( )
	4.Yalnız( )
	5.Sosyal kurum( )
	6.Evsiz( )
Kardeş sayısı	
Çocuk sayısı	
Çalışma durumu	1.Çalışıyor( )
	2.Çalışmıyor( )
	3.Öğrenci( )
	4. Emekli ( )

Daha önce çalışmış olduğu toplam süre	1.Hiç çalışmamış( )
	2.Bir yıldan az çalışmış( )
	3.1-5 yıl çalışmış( )
	4.Beş yıldan uzun süre çalışmış( )
Yaşadığı hanenin aylık gelir miktarı (TL)	1.0-1500 lira arası( )
	2.1500-3000 lira arası( )
	3.3000-5000 lira arası( )
	4.5000 lira ve üzeri( )
Hastalık başlangıç yaşı	
Hastalık süresi	
Hastanede yatış sayısı	
Yaşanılan toplam psikotik atak sayısı	
Şu an klinik	1. Alevli ( )
	2. Kısmi remisyon ( )
	3. Tam remisyon ( )
Şu an antipsikotik tedavi kullanıyor mu?	1.Evet( )
	2.Hayır( )
Antipsikotik tedavi alıyor ise	1.monoterapi( )
	2.polifarmasi( )
Halen kullanmakta olduğu antipsikotik ilaçlar ve dozları nelerdir	
Antipsikotik tedavi kullanmıyor ise süresi	……./gün veya ay
En son kullandığı düzenli kullanmış olduğu antipsikotik tedavinin süresi:	……./ay
Psikiyatri poliklinik kontrolü sıklığı	**1)** Haftada bir **2)** On beş günde bir **3)** Ayda bir **4)** 3 ayda bir **5)** Diğer(……..)
Poliklinik kontrollerinde yaşanılan son bir yıldaki doktor değişikliği sayısı	

Görüşme sırasında enfeksiyon var mı?	1.Hayır( ) 2.Evet( ) Tanı:
Görüşme sırasında ateş yüksekliği var mı	1.Hayır( ) 2.Evet( ) Kaç derece:
Görüşme sırasında akut alerji durumu var mı?	1.Hayır( ) 2.Evet( ) Süresi:
Duygudurum dengeleyici tedavi kullanıyor mu?	1.Hayır( ) 2.Evet( ) Hangi ilaç:
Antidepresan tedavi kullanıyor mu?	1.Hayır( ) 2.Evet( ) Hangi ilaç:
Kafa travması öyküsü var mı?	1.Hayır( ) 2.Evet( ) Ne zaman:
İmmünsüpresif tedavi kullanıyor mu?	1. Hayır( ) 2. Evet( ) Ne zaman:
Kortikosteroid tedavisi kullanıyor mu?	1. Hayır( ) 2. Evet( ) Ne zaman:
İmmunmodülatör tedavi kullanıyor mu?	1. Hayır( ) 2. Evet( ) Ne zaman:
Son iki hafta içerisinde antibiyotik kullanımı var mı?	1. Hayır( ) 2. Evet( ) Ne zaman:
Son bir hafta içerisinde non steroid antiinflamatuar kullanımı var mı?	1. Hayır( ) 2. Evet( ) Ne zaman:

Elektrokonvülsif tedavi(EKT) uygulanmış mı?	1.Hayır( )
	2.Evet( ) Kaç seans: En son alınan tarih:
Ailede psikotik bozukluk öyküsü var mı?	1.yok( )
	2.var( ) Kimlerde:
Ailede duygudurum bozukluğu öyküsü var mı?	1.yok( )
	2.var( ) Kimlerde:
İntihar öyküsü var mı?	1.yok( )
	2.var( ) Ne zaman:
Kendine zarar verici davranış-self mutilizm var mı?	1.yok( )
	2.var( ) Ne yapmış:
Kendisinde sürekli ilaç kullanımı gerektiren kronik bir hastalık var mı? varsa nedir? kullandığı bir tedaviler?	
Son bir yıl içerisinde geçirilen enfeksiyon sayısı	
Annesi gebelik döneminde enfeksiyon geçirmiş miydi?	1.Hayır( )
	2.Evet( ) Tanısı: Hastalık süresi: Kullandığı tedaviler:
	3.Hatırlanmıyor( )
Annesinin gebelik sırasında hastane yatışı olmuş muydu?	1.Hayır( )
	2.Evet( ) Tanısı: Yatış süresi: Kullandığı tedaviler:
	3.Hatırlanmıyor( )
Sigara kullanımı var mı?	1.yok( )
	2.var( ) ……..adet/gün

Annesinin gebelik döneminde sigara kullanımı var mıydı?	1.Hayır( )
	2.Evet( ) ……..adet/gün
	3.Hatırlanmıyor( )
Annesi veya babası sigara kullanıyor mu?	1.Hayır( )
	2.Evet( ) Varsa kim: Miktarı:……..adet/gün
Madde kullanımı var mı?	1.yok( )
	2.alkol( )
	3.esrar( )
	4.metamfetamin( )
	5.kokain( )
	6.eroin( )
	7.diğer:
Ailede birince dereceden akrabalarında(anne, baba, kardeş veya çocuk) otoimmün bir hastalık öyküsü var mı?	1.yok( )
	2.var( ) Varsa nedir
Boyu	……../cm
Kilosu	……./kg
BMI	
Bel çevresi	……/cm
Ateş	
Uluslararası Fiziksel Aktivite Değerlendirme Anketi Kısa Formu	
Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği puanı	
Şizofrenide İşlevsel İyileşme Ölçeği puanı	
Klinik Global İzlenim Ölçeği puanı	
PANSS skoru	1. Pozitif Ölçek:
	2. Negatif Ölçek:
	3. Genel Psikopatoloji Ölçeği:
	4.Toplam Puan:

EK-3. 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 ☐

EK-4. Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

Her semptomu derecesine uygun olarak işaretleyiniz	Yok	Hafif	Orta	Ağır
1.PARKİNSONİZM VE DİSTONİ SORU FORMU				
1.Rutin işlerin yapılmasında yavaşlama,zafiyet ve güçlük çekildiği izlenimi	0	1	2	3
2.Yürüme ve denge güçlüğü	0	1	2	3
3.Yutma ve konuşma güçlüğü	0	1	2	3
4.Sertlik	0	1	2	3
5.Ekstremitelerde,sırtta ve ensede kramp veya ağrılar	0	1	2	3
6.Huzursuzluk,sinirlilik,sakin duramama	0	1	2	3
7.Titreme ve sallanma	0	1	2	3
8.Okülojirik kriz ve distonik reaksiyonlar	0	1	2	3
9.Salya ifrazında artış	0	1	2	3

2.PARKİNSONİZM: HEKİMİN MUAYENESİ	
1.Ekspressif otomatik hareketler	0:Normal
	1:Yüz ifadesinde çok hafif azalma
	2:Yüz ifadesinde hafif azalma
	3:Nadiren kendiliğinden gülümseme göz kırpmada azalma, sesin hafif monotonlaşması
	4:Spontan gülümsems yok, boş bakışlar, alçak sesle monoton konuşma, anlaşılmaz tarzda mırıldanma
	5:Bariz maske yüz, kaş çatmama, dizartrik konuşma
	6:Anlaşılamayan bir konuşma ile birlikte şiddetli maske yüz
2.Bradikinezi	0:Normal
	1:Hareketlerde yavaşlık izlenimi
	2:Hareketlerde bariz yavaşlık
	3:Hareketlere başlamada çok hafif güçlük
	4:Hareketlere başlamada orta derecede güçlük
	5:Herhangi bir hareketi başlatmada ve durdurmada güçlük veya istemli işlerin yapımında güçlük
	6:İstemli hareketlerin nadir olması, hemen hemen tüm hareketsizlik
3.Rijidite	
Sağ kol_____	0:Normal kas tonusu
Sol kol_____	1:Çok hafif,belli belirsiz
Sağ bacak_____	2:Hafif (pasif hareketlere biraz direnç)
Sol bacak_____	3:Orta derecede (pasif hareketlere bariz direnç)
	4:Orta şiddetli (orta şiddette direnç fakat ekstremiteler kolaylıkla hareket ettirilebilmektedir

	5:Şiddetli (ekstremiteleri hareket ettirmede belli bir güçlükle beraber görülen bariz derecede direnç
	6:Çok şiddetli (hemen hemen tam hareketsizlik
4.Yürüyüş ve postür	**0:Normal**
	1:Kolların sallanma hareketinde hafif azalma
	2:Kolların sallanma hareketinde orta derecede azalma
	3:Kolların sallanma hareketi yok,baş eğilmiş, adımlar aşağı yukarı normal
	4:Kalıp gibi postür (ense ve sırt),küçük adımlar(ayaklar sürünür şekilde)
	5:Daha göze çarpar biçimde yürüme eğilimi veya dönüş hareketlerinde donma
	6:Üçlü fleksiyon (boyun, kol ve bacaklarda) zorlukla yürüyebilme
5.Tremor	**Seyrek Sık Devamlı**
Sağ kol_____Baş_____	**Hiç yok: 0**
Sol kol_____Çene_____	**Sınırda: 1**
Sağ bacak_____Dil_____	**Küçük amplitüdlü: 2 3 4**
Sol bacak_____	**Orta amplitüdlü: 3 4 5**
	Geniş amplitüdlü: 4 5 6
6.Akatizi	**0:Hiç yok**
	1:Sınırda
	2:Huzursuz, rahatsız, sinirli, sabırsız görünüyor
	3:Sık sık hareket etme veya pozisyonunu değiştirme ihtiyacı duyuyor
	4:Otururken bir ekstremitesini devamlı hareket ettiriyor, bir ayağını devamlı yere vuruyor
	5:Uzun bir süre oturamama
	6:Devamlı olarak yürüyor ve hareket ediyor
7.Salya akması	**0:Yok**
	1:Çok hafif
	2:Hafif
	3:Orta
	4:Orta şiddetli
	5:Ağır
	6:Çok ağır,salyanın ağızdan akması

3.DİSTONİ:HEKİMİN MUAYENESİ	
1.Akut distoni	**0:Yok 2:Hafif 4:Orta şiddetli**
Lokasyon_____	**1:Çok hafif 3:Orta 5:Ağır**
	6:Çok ağır
2.Akut olmayan distoni	**0:Yok 2:Hafif 4:Orta şiddetli**
Lokasyon_____	**1:Çok hafif 3:orta 5:Ağır**
	6:Çok ağır
4.DİSKİNETİK HAREKETLER:	
HEKİMİN MUAYENESİ	
1.Dil hareketleri(dilin yavaş lateral veya torsiyon hareketleri)	**Seyrek Sık Devamlı (hemen hemen devamlı)**
Hiç yok	**0**
Sınırda	**1**
Ağız içinde belirli bir şekilde mevcut	**2 3 4**
Dilin kısmen ağız dışına çıkması	**3 4 5**
Dilin tam dışarı çıkması	**4 5 6**
2.Çene hareketleri(lateral hareketler, çiğneme, ısırma, dişleri sıkma)	
Hiç yok	**0**
Sınırda	**1**
Az miktarda,belirli bir şekilde mevcut	**2 3 4**
Orta amplitüdlü,ağız açmadan	**3 4 5**
Geniş amplitüdlü,ağız açık	**4 5 6**
3.Dil ve yanak hareketleri(dudakları büzmek, bükmek, şapırdatmak)	
Hiç yok	**0**
Sınırda	**1**
Bariz bir şekilde mevcut,küçük Amplitüdlü	**2 3 4**
Orta amplitüdlü,dudakların ileri doğru hareketi var	**3 4 5**
Geniş amplitüdlü, dudakların oldukça belirgin, gürültülü, şapırdatma hareketi	**4 5 6**
4.Gövde haraketleri (sallanma, bükülme pelvik kıvrılma)	
Hiç yok	**0**
Sınırda	**1**
Açıkça belirgin,küçük amplitüdlü	**2 3 4**
Orta amplitüdlü	**3 4 5**
Geniş amplitüdlü	**4 5 6**

EK-5. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi(Kısa Form)

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa)

International Physical Activity Questionnaire (Short)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/_____

İnsanların günlük yaşayış içinde yaptıkları fiziksel aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen, kendinizi çok hareketli bir kişi olarak görmeseniz bile her soruyu cevaplayın. Ev ve bahçe işlerinizi, işyerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptıklarınızı, boş zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün.

Son 7 gün içinde 10 dakika veya üstünde süren, nefesinizi hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

1 Son bir hafta içinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız?

❑ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (3. Soruya Geçiniz) | Haftada _____ gün

2 Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

❑ Bilmiyorum/Emin değilim | Günde _____ dakika | Günde _____ saat

Geçen bir hafta içinde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Bunlar 10 dakika veya daha uzun süren, orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.

3 Son bir hafta içinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? (Yürüme hariç.)

❑ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (5. Soruya Geçiniz) | Haftada _____ gün

4 Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

❑ Bilmiyorum/Emin değilim | Günde _____ dakika | Günde _____ saat

Geçen bir hafta içinde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu; işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5 Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

❑ Yürümedim. (7. Soruya Geçiniz) | Haftada _____ gün

6 Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

❑ Bilmiyorum/Emin değilim | Günde _____ dakika | Günde _____ saat

Son soru, son bir hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7 Son bir hafta içinde günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

❑ Bilmiyorum/Emin değilim | Günde _____ dakika | Günde _____ saat

EK-6. Şizofreni Hastalarında İşlevsel İyileşme Ölçeği

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA İŞLEVSEL İYİLEŞME ÖLÇEĞİ (ŞİLÖ)

1. Sosyal işlevsellik

Sosyal ilişkilerde kendini ortaya koyabilme (Sosyal ortamlarda hastanın kendisini ortaya koyma, kendini ifade edebilme becerisi.)

1. Yok: Hasta kendini ortaya koyamaz. Hasta bazen etrafındakiler tarafından kötü muamele görmeye ses çıkarmaz.
2. Kısmen var: Hasta sosyal ortamlarda pasiftir ve sadece arkadaş canlısı ortamlarda kendini ortaya koyabilir.
3. Yeterince var: Hasta herhangi bir ortamda kendisini yalnızca kısmen ortaya koyabilir.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta her ortamda kendisini ortaya koyabilir.
5. Mükemmel derecede var: Hasta her ortamda kendisini ortaya koyabilir hatta etrafındakiler üstünde etki bırakabilir.

1 2 3 4 5

Sosyal hayata ve / veya bir derneğe katılım (Politik olaylardan haberdar olmak, oy kullanmak, derneklere üye olmak vb.)

1. Yok: Hasta sosyal veya politik olaylarla hiç ilgilenmez.
2. Kısmen var: Hastanın sosyal ya da politik olaylara ilgisi belli belirsizdir ve kişisel olarak bu olaylara dâhil olmaz.
3. Yeterince var: Hasta sosyal ve politik olaylarla ilgilidir ancak katılımı sınırlıdır.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta sosyal ve politik olaylarla ilgilidir ve eğer katılması istenirse katılır.
5. Mükemmel derecede var: Hasta sosyal ve politik olaylarla ilgilidir ve aktif olarak katılır; dernek etkinliklerine katılır.

1 2 3 4 5

Kişisel aktiviteler (Kişisel ilgi alanlarına zaman ayırma, boş zamanları değerlendirebilme becerisi, örneğin; sportif faaliyetler, kitap okuma, el becerilerini geliştirme gibi hobiler.)

1. Yok: Hastanın hiçbir kişisel ilgi alanı yoktur veya hobilerini sürdüremez. Hasta, boş zamanlarında hareketsizdir.
2. Kısmen var: Hastanın birkaç ilgi alanı vardır ve kişisel aktiviteleri sınırlı ya da basmakalıptır veya dışarıdan zorlamayla gerçekleşir.
3. Yeterince var: Hasta, boş zamanlardaki etkinliklere kendiliğinden katılma konusunda belirli bir isteksizlik gösterir. Bazı ilgi alanları vardır ama bunları sürdürmekte zorlanırlar.
4. Neredeyse tamamen var: hastanın kendiliğinden başlattığı ve zaman içinde sürdürebildiği kişisel ilgi alanları vardır. İlgi alanları görece sınırlıdır.
5. Mükemmel derecede var: Hasta, farklı türlerde birkaç etkinliğe gönüllü olarak kendiliğinden ve düzenli olarak katılır.

1 2 3 4 5

İletişim ve bilgilenme (Yaygın bilgi kaynaklarının kullanımı. Örneğin; gazete, dergi, televizyon, radyo gibi ya da iletişim kaynaklarının kullanılması, telefon, posta, elektronik posta gibi.)

1. Yok: Hasta yaygın bilgi ve iletişim kaynaklarını kendi başına kesinlikle kullanamaz.
2. Kısmen var: Hasta sadece kesinlikle gerekli olduğu hallerde bilgi ve iletişim kaynaklarını kullanır.
3. Yeterince var: Hasta zaman zaman bazı iletişim ve bilgi kaynaklarını kullanır.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta çoğu yaygın iletişim ve bilgi kaynaklarını kullanır.
5. Mükemmel derecede var: Hasta erişiminin olduğu tüm iletişim ve bilgi kaynaklarını düzenli olarak kullanır.

1 2 3 4 5

Aile ve arkadaşlar (Aile bireyleri ve arkadaşlarla olan iletişim kalitesi, görüşme sıklığı)

1. Yok: Hastanın ailesiyle iletişimi yoktur ve arkadaşı yoktur.
2. Kısmen var: Hastanın ailesi ve arkadaşlarıyla nadir ve/veya pasif iletişimi vardır ve ilişkileri yüzeysel ve/veya düşük niteliklidir (agresif).
3. Yeterince var: Hastanın ailesi ve arkadaşlarıyla iletişimi vardır. İletişim düzensiz ve/veya seyrektir. İyi nitelikli olabilen bazı ilişkilere kısmen dâhil olurlar.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta aile üyeleri ve arkadaşlarıyla ilişkilerini sürdürür ve bu ilişkilerde bazen inisiyatifi alır.
5. Mükemmel derecede var: Hastanın aile üyeleri ve arkadaşlarıyla iyi nitelikli ilişkileri vardır. İletişim sıklıkla kurulur ve genellikle hasta iletişim kurma girişiminde bulunur.

1 2 3 4 5

Yaşam için gerekli olan sosyal çevre (mağazalar, hizmetler, komşular…): uyumlu sosyal entegrasyon için gerekli olan ilişkiler

1. Yok: Hastanın herhangi bir sosyal çevreyle hiçbir teması ya da etkileşimi yoktur.
2. Kısmen var: Hastanın komşularıyla olan etkileşimi çok azdır ve kesinlikle gerekli olan dışında çok nadiren temasta bulunur.
3. Yeterince var: Hastanın komşularıyla bazı etkileşimleri olur. Bu etkileşimler mesafelidir ve nadiren hasta tarafından başlatılır. Hasta hayatı için gerekli olan sosyal çevresini sadece kısmen kullanır.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta sıklıkla komşularıyla etkileşim halindedir. Hasta, hayatı için gerekli olan sosyal çevresini düzenli olarak kullanır ancak kişisel ilişkiden kaçınır.
5. Mükemmel derecede var: Hasta komşularıyla ve hayatı için gerekli olan sosyal çevresiyle kendisinin başlattığı düzenli ve neşeli etkileşimlerde bulunur.

1 2 3 4 5

Duygusal ve cinsel ilişkiler (Duygusal bir ilişki isteği ve bunu başarmak. Tatmin edici cinsel hayat)

1. Yok: Hastanın duygusal bir ilişkisi yoktur ve olması için aramaz. Hastanın ne fantezilerinde ne de gerçekte cinsel bir etkinliği yoktur.
2. Kısmen var: Hastanın duygusal bir ilişkisi yoktur ama olmasını ister. Cinsel etkinlik tatmin edici değildir ve nadirdir.
3. Yeterince var: Hastanın verimsiz ve düzensiz duygusal ilişkileri vardır. Cinsel hayatı aralıklıdır.
4. Neredeyse tamamen var: Hastanın yeterince istikrarlı duygusal bir ilişkisi vardır. Cinsel etkinlik her zaman tatmin edici değildir.
5. Mükemmel derecede var: Hastanın, istekleri doğrultusunda, tatmin edici duygusal bir ilişkisi vardır. Cinsel hayatı tatmin edicidir.

1 2 3 4 5

2. Sağlık ve Tedavi

Hastalığın ve tedavinin idaresi (Hastalıklarını, belirtilerini, tedavi programlarını, nüksetme işaretlerini bilme ve tedaviye uyum.)

1. Yok: Hasta, hastalığının adını bilmez veya belirtilerini ve tedavisini anlamaz; tedavi programına uymaz.
2. Kısmen var: Hastanın, hastalığı ve sonuçları hakkında çok sınırlı bilgisi vardır. Belirtilerin bazılarının farkındadırlar ancak bu belirtileri hastalığıyla ilişkilendiremez. Tedaviyi yeterince kavramaz ve uyumun gerekli olduğunu düşünmez.
3. Yeterince var: Hasta ilaçlarının isimlerini söyleyebilir ancak onları kullanmanın önemini gerçekten kavramaz.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta hastalığını, temel belirtilerini ve sonuçlarını kavrar. İlaçlarının isimlerini söyleyebilir ve onları kullanmanın önemini anlar.
5. Mükemmel derecede var: Hasta, hastalığını, temel belirtilerini ve sonuçlarını kavrar. İlaçlarının isimlerini söyleyebilir ve tedavi programına tamamen uyar.

1 2 3 4 5

Sağlık İdaresi (Sağlığını korumak için gerekli önlemleri almak.)

1. Yok: Hasta sağlığını ve kişisel temizliğini tamamen ihmal etmiştir.
2. Kısmen var: Hasta, yalnızca acı hissederse veya işlevsel bir bozulma yaşarsa sağlığıyla ilgilenir.
3. Yeterince var: Hasta, özellikle de acı hissederse veya işlevsel bir bozulma yaşarsa kendi sağlığıyla ilgilenir. Kişisel temizliğin asgari kurallarına uymaya çalışır.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta kendi sağlığıyla ilgilidir. Genel olarak temizlik ve beslenmenin temel kurallarına uyarlar.
5. Mükemmel derecede var: Hasta kendi sağlığıyla ilgili olarak endişelidir ve aktif bir biçimde tedavi ve önleyici tedbirler alır. Hasta temizlik ve beslenme kurallarına tamamen uyar.

1 2 3 4 5

Empati ve başkalarına yardım

1. Yok: Hasta etrafındaki kişilere dikkat etmez ve başkalarıyla ilgilenmez.
2. Kısmen var: Hastanın etrafındaki kişilere karşı dikkati çok azdır ve hasta başkalarının sorunlarıyla ilgilenmez.
3. Yeterince var: Hasta etrafındaki kişilere ilgi gösterir ancak bu kişilerin sorunlarına karışmaz.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta başkalarının sorunlarıyla aktif olarak ilgilenir ancak onlara yardım etmek için aldığı sorumluluk sınırlıdır.
5. Mükemmel derecede var: Hasta başka insanların sorunlarıyla kişisel olarak ilgilenir ve yardım etmekten memnuniyet duyar.

1 2 3 4 5

Tedavinin yan etkilerini idare etme (Tedavinin yan etkilerini bilme, tanıma ve bu etkilerle başa çıkma becerisi.)

1. Yok: Hasta, Tedavisinin yan etkileriyle tamamen ilgisiz görünür.
2. Kısmen var: Hasta tedavisinin yan etkileriyle yalnızca muğlâk biçimde alakalıdır, yan etkileri tanımakta zorluk yaşar ve bunlarla baş etmek için yardım istemez.
3. Yeterince var: Hasta, tedavisinin yan etkileri konusunda yeterince alakalıdır. Yalnızca en rahatsız edici yan etkileri tanıyıp onlarla başa çıkabilir.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta tedavisinin tüm yan etkileriyle alakalıdır. Neredeyse hepsini tanır ancak onlarla nasıl başa çıkacağını bilmesi şart değildir.
5. Mükemmel derecede var: Hasta tedavisinin olası tüm yan etkileriyle alakalıdır ve bu etkiler hakkında araştırma yapar. Tüm yan etkileri tanır ve onlarla başa çıkabilir.

1 2 3 4 5

3. Günlük Yaşam Becerileri

Biyolojik ritimlere uyum (hastanın uyanma/uyku, yemek saatleri gibi biyolojik ritimlere uyumu)
1. Yok: Hastanın yaşamla ilgili alışkanlıkları kesinlikle düzensizdir.
2. Kısmen var: Hasta, yalnızca başkası tarafından açıkça istendiğinde biyolojik ritimlere uyar.
3. Yeterince var: Hasta biyolojik ritimlere kendiliğinden ancak düzensiz biçimde uyar.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta biyolojik ritimlere genellikle uyar ancak temel değişikliklere uyum sağlamakta zorlanır.
5. Mükemmel derecede var: Hasta her alanda ve her durumda biyolojik ritimlere uyar.

1 2 3 4 5

Beslenme (Yemek hazırlığı yapma; alış-veriş, düzenleme ve/veya (ailenin veya yaşanılan yerin) yemek saatlerine uyma becerisi)

1. Yok: Hasta kendiliğinden tek başına alış-verişe çıkmaz ve yalnız yaşıyorsa kendi yemeğini hazırlamaz; ailesiyle ya da bir bakım evinde yaşıyorsa yemek saatlerine uymaz.
2. Kısmen var: Hasta nadiren yemek alış-verişine veya yemek hazırlığına dâhil olur. Yalnızca, ondan uyulması istenirse yemek saatlerine uyar.
3. Yeterince var: Hasta kendi yemeğini öyle ya da böyle yeterli biçimde hazırlar ancak yemek kalitesi ve düzeni yetersizdir.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta kendi yemeğini sağlamak konusunda görece kendine yeterlidir. Besin kalitesi ve yemek düzeni çoğu zaman yeterlidir.
5. Mükemmel derecede var: Hasta yemeğini hazırlamak konusunda kendine yeter. Besin kalitesi ve yemek düzeni yeterlidir.

1 2 3 4 5

İdari ve finansal yönetim (Olağan harcamaların idaresi, fatura ödemeleri, idari işler, sahip olduğu hakları bilme, mal varlığının idaresi)

1. Yok: Hasta olağan harcamalarını kontrol edemez ve tüm idari işlerde dışarıdan yardıma ihtiyaç duyar.
2. Kısmen var: Hasta günlük harcamalarını idare edebilir ama bütçe ve çoğu idari iş konusunda yardıma ihtiyaç duyar.
3. Yeterince var: Hasta kendi kişisel bütçesini ayarlayabilir. Tek başına faturalarını ödeyebilir ve harcamalarını ve giderlerini kontrol edebilir.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta tüm faturaları ve idari işleri kendi başına halledebilir. Hasta tüm haklarından ve mal varlığından haberdar değildir.
5. Mükemmel derecede var: Hasta tüm faturalarını ve idari işlemleri kendi başına halledebilir. Hasta haklarından ve mal varlığından haberdardır.

1 2 3 4 5

Kişisel görünüm ve bakım (görünüş, kişisel hijyen, kıyafetlerin temizliği)

Daha önceki alışkanlıklar ve sosyal-kültürel ortamla kıyaslanarak değerlendirilecektir.

1. Yok: Hasta kirli ve dağınıktır, kokmaktadır. Görünüşünü ve bakımını ihmal eder. Birbirleriyle uyumsuz ve uygun olmayan kıyafetler giyer.
2. Kısmen var: Hastanın görünüşü ve/veya bakımı vasatın altındadır. Görünüşü oldukça ihmal edilmiştir ve kıyafetleri birbirleriyle uyumsuz olabilir veya uygun olmayabilir.
3. Yeterince var: Uygun bir bakım düzeyini sürdürmekte zorluk yaşıyor gibi görünmesine rağmen hastanın görünüşünde sadece hafifçe bir ihmal vardır.
4. Neredeyse tamamen var: Hastanın zaman zaman bakımla ilgili problemleri olur veya bazen görünüşünü ihmal eder. Bu çok nadiren olur ve önemli sonuçlar doğurmaz.
5. Mükemmel derecede var: Hastanın iyi bir görünüşü vardır ve bakımlıdır; giyimine dikkat eder.

1 2 3 4 5

Agresif, saldırgan veya anti sosyal davranışın kontrolü (agresif davranış ve/veya kanunların ve toplum hayatının kurallarının hiçe sayılması)

1. Yok: Hasta agresif duygularına hakim olmaz. Kanunları sıklıkla ve/veya ciddi biçimde çiğner.
2. Kısmen var: Hasta agresif duygularına sadece kısmen hakim olur. Kanunlara veya toplum hayatının kurallarına her zaman uymaz.
3. Yeterince var: Hasta neredeyse her zaman agresif davranışına hakim olur. Kanunlara uyar ve toplum hayatının kurallarıyla ilgili nadiren sorun yaşar.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta agresif duygularına hakim olur, bu duyguları sadece sözel olarak ifade eder. Kanunlara uyar ve genellikle toplum hayatının kurallarına da uyar.
5. Mükemmel derecede var: Hasta tüm agresif davranışlarına ve sözel agresyonuna hakim olur. Kanunlara ve toplum hayatının kurallarına harfi harfine uyar.

1 2 3 4 5

Strese ve beklenmeyen durumlara uyum sağlama (Uyabilme becerisi, duygusal kontrol, başa çıkma mekanizmaları)

1. Yok: Hasta, en ufak sıkıntıya uygunsuz biçimde tepki verir. Ortaya çıkabilecek beklenmedik herhangi bir problemle başa çıkmak için hazırlıklı değillerdir.
2. Kısmen var: Hasta bazı problemlerle başa çıkabilir ama hemen bunalır.
3. Yeterince var: Hasta stresle başa çıkabilir ancak sorunlar tekrarladığında ya da ciddi bir hal aldığında bunalır.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta, günlük hayattaki stres ve sorunlarla iyi bir biçimde başa çıkar ancak büyük ve beklenmedik strese karşı oldukça hassastır.
5. Mükemmel derecede var: Hastanın duygusal kontrolü iyidir ve her durumda etkili baş etme mekanizmaları kullanır.

1 2 3 4 5

4. Mesleki İşlevsellik

Ev işi etkinlikleri (Ev idaresi ile ilgili işler; toparlama, çamaşır, bulaşık, temizlik, çöpü dışarı çıkarma, genel bakım, mobilyanın durumu vb.)

1. Yok: Hasta evine hiç bakmaz (temizliği asla kendisi yapmaz, nevresimleri değiştirmez, çöpü dışarı çıkarmaz…).
2. Kısmen var: Hasta çok az ev işi yapar ve sadece mutlaka gerekli olan şeyleri yapar.
3. Yeterince var: Hasta, içinde bulunduğu çevrenin sosyal kurallarını yerine getirme imkânı veren minimum düzeydeki ev işlerini ve temizlik işlerini yapar.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta çoğu ev işini yapar ancak bu bazen düzensiz ve eksik olur.
5. Mükemmel derecede var: Hasta ev işlerini düzenli olarak ve iyi bir biçimde yapar.

1 2 3 4 5

Çalışma veya eğitim (Okul veya üniversiteye devam etme ya da geri dönme, iş eğitimi alma ya da profesyonel yönelim. İş arama yada işe geri dönme, profesyonel entegrasyon)

1. Yok: Hasta herhangi bir profesyonel etkinlik yürütemez ya da okulunu tamamlayamaz görünür. İş aramak veya okula geri dönmek için adım atmaz.
2. Kısmen var: Hasta iş aramak veya okula geri dönmek için adım atar. Şu anda iş ya da okulla ilgili olarak bir etkinlikte bulunmaz.
3. Yeterince var: Hastanın korunaklı bir ortamda düzensiz iş veya işleri vardır. Hasta aralıklı olarak okula gider.
4. Neredeyse tamamen var: Hasta çalışır ya da okula gider. Entegrasyonu için çaba gerekir veya araya kısa aralıklar girer.
5. Mükemmel derecede var: Hasta düzenli bir biçimde çalışır veya (okuldaki) çalışmalarını gayretle sürdürür.

1 2 3 4 5

EK-7. PANSS (Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği)

POZİTİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
P1 Sanrılar							
P2 Düşünce dağınıklığı							
P3 Varsanılar							
P4 Taşkınlık							
P5Büyüklük Duyguları							
P6 Şüphecilik ve kötülük görme							
P7. Düşmanca Tutum							
POZİTİF BELİRTİLER TOPLAM PUANI							
NEGATİF BELİRTİLER							
	1	2	3	4	5	6	7
N1. Duygulanımda Küntleşme							
N2. Duygusal İçeçekilme							
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							