



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAğLIğI VE

SİNİR HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE

ARAşTIRMA MERKEZİ

RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI EğİTİM KLİNİğİ

**şİZOFRENİ TANILI HASTALARDA ANTİPSİKOTİK
TEDAVİ İLE SERUM BİLİRUBİN DÜZEYLERİNİN
PSİKOPATOLOJİ ve BİLİşSEL YETİLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Kadriye Nur ÇAKMUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAğLIğI VE

SİNİR HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE

ARAşTIRMA MERKEZİ

RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI EğİTİM KLİNİğİ

**şİZOFRENİ TANILI HASTALARDA ANTİPSİKOTİK
TEDAVİ İLE SERUM BİLİRUBİN DÜZEYLERİNİN
PSİKOPATOLOJİ ve BİLİşSEL YETİLER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Kadriye Nur ÇAKMUR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat ERKİRAN

Dr. Öğr. Üyesi Filiz Ekim ÇEVİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgisi, öngörüsü ve tecrübesini cömertçe paylaşan; iyi ve donanımlı bir hekim olma yolunda örnek aldığım, terapist kimliğine hayranlık duyduğum çok değerli Başhekimimiz, klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Murat ERKIRAN'a,

Tez sürecimde her an iletişim kurabildiğim, samimi ve içtenliği ile çok yakın hissettiğim tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Filiz Ekim ÇEVİK'e

Eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Prof. Dr. Evrim ERTEN, Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Prof. Dr. Fatih ÖNCÜ, Uz. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Prof. Dr. Hayrunnisa Dilek ATAĞLI, Prof. Dr. Gül KARAÇETİN ve yollarımın kesiştiği Bakırköy'ün değerli uzman hekimlerine,

Bir parçası olmaktan mutluluk duyduğum 9.psikiyatri kliniğinin, değerli uzman doktorlarına, başta Beyza, Ecem ve Elif olmak üzerine asistan arkadaşlarıma ve tüm hemşire, sekreter ve personel ekibine,

Asistanlık sürecimde tanışıp çok güzel anılar biriktirdiğimiz ve biriktireceğimiz değerli dostlarım Pelin ve Büşra'ya,

Yolumun kesiştiği, isimlerini saymakla bitiremeyeceğim Bengisu, Melike ve Asude olmak üzere diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini hep hissettiğim, merhametleri ve fedakarlıklarıyla ruhuma dokunan sevgili annem ve babama; duruşuyla tavırla ablası olmaktan gurur duyduğum evimizin küçüğü canım Enes Fatih'e ve en yakın dostum, hayatına girdiği herkes için büyük şans olan kıymetli kardeşim Kübra'ya,

Düşünceleriyle, bakış açısıyla her daim beni gururlandıran, şaşırtan, mutlu eden, yanımda yürümesini büyük şans gördüğüm, sevgili eşim Başar'a

Hayatıma yeni bir anlam katan, sevgisiyle yeni bir ben olmamı sağlayan çok sevdiğim, canım oğlum Uraz Dora'ya,

Çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam ettiğim hastalarım,

Üzerimde emeği olan başta Sevil öğretmenim olmak üzere diğer tüm öğretmenlerime ve yolumun kesiştiği, hayatıma dokunan, yetişmemde katkısı bulunan herkese,

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Kadriye Nur Çakmur

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. ŞİZOFRENİ	5
2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi	5
2.1.1.1. DSM-5 Şizofreni tanı kriterleri	6
2.1.2. Epidemiyolojisi	6
2.1.3. Etiyopatogenezi	7
2.1.3.1. Genetik	7
2.1.3.2. Obstetrik komplikasyonlar	8
2.1.3.3. Nörogelişimsel teoriler	8
2.1.3.4. Nörodejeneratif teoriler	9
2.1.3.5. Enfeksiyonlar	9
2.1.3.6. Nörotransmitterler ile ilgili teoriler	9
2.1.3.7. Stres-Diatez modeli	11
2.2. ŞİZOFRENİ'DE OKSİDATİF STRES KAVRAMI VE ANTİOKSİDAN SİSTEM	11
2.2.1. Serbest Radikaller	11

2.2.2. Oksidatif Stres	12
2.2.3. Antioksidan Sistem	13
2.3. ŞİZOFRENİ VE BİLİRUBİN	14
2.3.1. Bilirubin Oluşumu.....	14
2.3.2. Bilirubin Taşınması.....	16
2.3.3. Bilirubin Konjugasyonu	17
2.3.4. Bilirubin Sindirim Sisteminde Yıkımı	18
2.3.5. Serum Bilirubin Ölçümü	19
2.3.6. Bilirubin ve Sitoprotektif Özellikleri	19
2.3.6.1. Antioksidan aktivite	19
2.3.6.2. Antiinflatuar ve immünmodülatör etki.....	20
2.3.7. Bilirubin ve Nörotoksisite	22
2.3.8. Bilirubin ve Terapötik Doz Aralığı	23
2.4. ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR	24
2.4.1. Şizofrenide Hastalık Öncesi Bilişsel İşlev	24
2.4.2. Bilişsel Bozuklukların Nörogelişim Modeli	25
2.4.3. Kronik Şizofreni ve İlk Atak Şizofrenide Bilişsel Bozulma	26
2.4.4. Kronik Şizofrenide Bilişsel Bozulma.....	27
2.4.4.1. Dikkat ve vijilans	27
2.4.4.2. Bellek ve öğrenme.....	28
2.4.4.3. Yürütücü işlevler	28
2.4.4.4. İşlem hızı	28
2.4.4.5. Sözel akıcılık	29
2.4.4.6. Yakın Bellek/Çalışma Belleği.....	29
2.4.4.7. Sosyal Biliş	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. ÇALIŞMA EVRENİ	30
3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ	30
3.2.1. Hastalar İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	31
3.2.2. Sağlıklı Kontroller için Çalışmaya Dahil Edilme kriterleri	31
3.3. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ.....	32
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	32
3.3.2. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)	32
3.3.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)	32
3.3.4. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)	32
3.3.5. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA)	33
3.4. İŞLEM	33
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. SOSYODEMOGRAFIK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	35
4.2. GRUPLARIN ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	36
4.3. HASTA GRUBUN ÖLÇEK PUANLARININ SERUM BİLİRUBİN DÜZEYLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI	37
4.4. GRUPLARIN SERUM BİLİRUBİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	43
4.5. HASTALIĞA DAİR VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	44
4.6. HASTALIĞA DAİR VERİLERİN SERUM BİLİRUBİN DÜZEYİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI	45
5. TARTIŞMA.....	53
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	63
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	64

8. KAYNAKLAR.....	65
-------------------	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

ALB	: Albümin
BR	: Bilirubin
BV	: Biliverdin
BVR	: Bilverdin Redüktaz
CAT	: Katalaz
CGI	: Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression Scale)
CO	: Karbonmonooksit
COMT	: Catechol-O-Methyltransferase
DB	: Direkt Bilirubin
DISC1	: Disrupted in Schizophrenia 1
DNA	: Deoksiribonukleik Asit
DSM-1	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 1. baskı
DSM-2	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 2. baskı
DSM-3	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 3. baskı
DSM-4	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 4. baskı
DSM-5	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı 5. Baskı
DUP	: Tedavisiz kalınan psikoz süresi
EKT	: Elektrokonvülsif Terapi
GABA	: Gama-Aminobutyric Acid
GSH	: Glutatyon
GST	: Glutatyon-S-Transferaz

GPx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Redükte glutasyon
GSSG	: Okside glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HO	: Hem Oksijenaz
HPA	: Hipotalamo-Pituitar-Adrenal
IL-1β	: İnterlökin 1 beta
IL-6	: İnterlökin 6
İB	: İndirekt Bilirubin
KPDÖ	: Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği
LSD	: Lysergic Acid Diethylamide
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MOCA	: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NLR	: Nod-like Receptor
NMDA	: N-Methyl-D-Aspartic Acid
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NRG1	: Nöroregülin-1
OATP	: Organik Anyon taşıyıcı polipeptid
ONOO⁻	: Peroksinitrit

PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PCP	: Fensiklidin (1-(1-phenylcyclohexyl) piperidine)
RNS	: Reaktif nitrojen ürünleri
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
SOD	: Superoksit Dismutaz
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TB	: Total Bilirubin
TH	: Tirozin hidroksilaz
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TÖ	: Tedavi Öncesi
TS	: Tedavi Sonrası
UA	: Ürik Asit
UGT	: Uridin difosfat glukroniltransferaz
UDP-GA	: Uridin difosfat glukronik asit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSM-5'e Göre Şizofreninin Tanı Kriterleri.....	6
Tablo 2. Antioksidanların sınıflandırılması.....	13
Tablo 3. Hasta grup ile kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması..	35
Tablo 4. Hasta grubun CGI değerlendirmeleri	36
Tablo 5. Hasta grubun tedavi öncesi ve sonrası PANNS ve KPDÖ değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 6. Hasta grubun tedavi sonrası ve kontrol grubunun MOCA değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 7. CGI tedavi öncesi hastalık şiddeti değerlendirmeleri ile tedavi öncesi bilirubin değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	37
Tablo 8. CGI tedavi sonrası düzelme değerlendirmeleri ile tedavi sonrası bilirubin ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	38
Tablo 9. CGI tedavi sonrası yan etki değerlendirmeleri ile tedavi sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	38
Tablo 10. Tedavi öncesi PANNS değerleri ile bilirubin değerlerinin ilişkisi	39
Tablo 11. Tedavi sonrası PANNS değerleri ile bilirubin değerlerinin ilişkisi	39
Tablo 12. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bilirubin ve PANNS değerleri farkları	40
Tablo 13. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bilirubin ve PANNS değerleri farkları arasındaki ilişki	41
Tablo 14. Hasta grubun KPDÖ değerleri ile bilirubin değerlerinin ilişkisi	42
Tablo 15. MOCA değerleri ile tedavi sonrası bilirubin değerlerinin ilişkisi.....	42

Tablo 16. Hasta grubun tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 17. Hasta grubun tedavi sonrası ve kontrol grubunun bilirubin değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 18. Hasta grubun tedavi öncesi ve kontrol grubunun bilirubin değerlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 19. Hasta grubun hastalık ilişkili bilgileri	44
Tablo 20. Hastaların yatış sayısı ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki	45
Tablo 21. Hastaların EKT öyküsü ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki	46
Tablo 22. Hastaların depo antipsikotik kullanımı ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki	47
Tablo 23. Hastaların klozapin kullanımı ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki	48
Tablo 24. Hastaların adli öyküsü ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki	49
Tablo 25. Kontrol grubunun adli öyküsü ile bilirubin değerleri arasındaki ilişki	50
Tablo 26. Hastaların suicide öyküsü ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki	50
Tablo 27. Hastaların cinsiyeti ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki	51
Tablo 28. Kontrol grubunun cinsiyeti ile bilirubin değerleri arasındaki ilişki	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. BR/BV/BVR sisteminin antioksidan redoks döngüsünün varsayımsal şeması.....	16
Şekil 2. Hepatositte bilirubinin metabolik yolu	18
Şekil 3. Bilirubinin Sitoprotektif Etkileri.....	21



ÖZET

ŞİZOFRENİ TANILI HASTALARDA ANTİPSİKOTİK TEDAVİ İLE SERUM BİLİRUBİN DÜZEYLERİNİN PSİKOPATOLOJİ ve BİLİŞSEL YETİLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Kadriye Nur ÇAKMUR

AMAÇ: Şizofreni hastalarında serum bilirubin düzeylerinin hastalığın akut alevlenme dönemi, hastalık şiddeti ve hastalardaki bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisinin araştırılması ve hastalık seyrinde önemli bir biyolojik belirteç olabileceğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri kliniklerinden takipli 72 şizofreni tanılı hasta ve 45 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Sosyodemografik ve klinik veri formu tüm katılımcılarla doldurulmuştur. Hastalara akut alevlenme döneminde Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ), Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI) ölçekleri uygulanarak değerlendirilmiş ve serum bilirubin düzeylerine bakılmıştır. Remisyon döneminde de hastalara KPDÖ, PANSS, CGI ölçekleri değerlendirilmek üzere tekrar uygulanmış serum bilirubin düzeyleri ölçülmüş ve ayrıca Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA) uygulanmıştır. Sağlıklı gönüllü grubuna da MOCA ölçeği uygulanmış serum bilirubin düzeylerine bakılmıştır.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından homojen dağılım göstermektedir. Hasta grup ve kontrol grup arasında demografik veriler kıyaslandığında eğitim düzeyi ($p=0,002$), medeni durum, meslek, soygeçmiş, suisid öyküsü ($p<0,001$) ve adli öykü ($p=0,004$) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası total, direkt ve indirekt bilirubin değerleri, PANNS değerleri incelendiğinde tüm alt grup ve toplam değerlerde ve KPDÖ değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların tedavi sonrası MOCA değerleri, indirekt ve total bilirubin değerleri, kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların tedavi öncesi yapılan CGI ve PANNS P ve PANNS T değerleri

ile tedavi öncesi bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve total bilirubin ile ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin bilirubin düzeyleri ve MOCA değeri arasında indirekt bilirubin ($r=0,232$, $p=0,017$) ve total bilirubin ($r=0,267$, $p=0,006$) arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır. Hastaların tedavi öncesi direkt bilirubin değerleri ile kontrol grubu direkt bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Klozapin kullanımı ile tedavi sonrası total bilirubin ($p=0,005$) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanırken diğer değerler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Hastaların ve kontrol grubunun demografik verilerine göre bilirubin düzeyleri incelendiğinde adli öykü ile bilirubin düzeyleri arasında kontrol grubunda istatistiksel anlamlı ilişki saptanmazken hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası direkt bilirubin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,047$).

SONUÇ: Şizofreni hastalarının akut alevlenme döneminde serumdan ölçülen direkt, indirekt ve total bilirubin düzeylerinin, remisyon dönemine göre yüksek olduğu ve hastalık şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Tüm gruplarda serumdan ölçülen indirekt ve total bilirubin düzeyi ile MOCA ölçeği arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptanması, bilişsel fonksiyonlar üzerinde indirekt ve total bilirubin düzeylerinin etkili olabileceğini göstermiştir. Bu sonuçlar hastalığın şiddeti ve seyrini ön görmede serum bilirubin düzey ölçümlerinin bize yol göstereceğini destekler niteliktedir. Şizofreni hastalığı patogenezi ile bilirubin düzeyleri ilişkili görülmekle birlikte bu alanda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca çalışmanın bulgularının akut dönem ile remisyon dönemi arasında bilişsel ve biyolojik temellerinin birbiriyle ilişkisini araştıran çalışmalar için dikkat çekeceği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Şizofreni, Bilirubin, biyobelirteç, İnflamasyon, Bilişsel yetiler

ABSTRACT

THE EFFECT OF SERUM BILIRUBIN LEVELS WITH ANTIPSYCHOTIC TREATMENT ON PSYCHOPATHOLOGY AND COGNITIVE ABILITIES IN PATIENTS DIAGNOSED WITH SCHIZOPHRENIA

Dr. Kadriye Nur ÇAKMUR

AIM: It was aimed to investigate the effect of serum bilirubin levels on the acute exacerbation period, disease severity and cognitive functions in patients with schizophrenia, and to assess whether it could be a significant biological marker in the course of the disease.

METHODS: Our study included 72 patients diagnosed with schizophrenia who were under follow-up at the Psychiatry Clinics of Istanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital, as well as 45 healthy volunteers. A sociodemographic and clinical data form was completed by all participants. During the acute exacerbation period, patients were assessed using the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Clinical Global Impression Scale (CGI), and their serum bilirubin levels were examined. In the remission period, the BPRS, PANSS and CGI scales were re-administered, and serum bilirubin levels were re-evaluated. Additionally, the Montreal Cognitive Assessment Scale (MOCA) was applied. The MOCA scale was also administered to the healthy volunteer group, and their serum bilirubin levels were examined.

RESULTS: The patient and control groups exhibit homogeneous distribution in terms of age and gender. When demographic data were compared between the patient and control groups, statistically significant differences were observed in education level ($p=0.002$), marital status, occupation, family history, suicide history ($p<0.001$), and legal history ($p=0.004$). Pre- and post-treatment values of total, direct, and indirect bilirubin, as well as PANSS scores, were examined, revealing a statistically significant decrease in all subgroups and total values, and in BPRS values ($p<0.001$). Post-treatment MOCA values, indirect and total bilirubin values of the patients were statistically significantly different from the control group values ($p<0.001$). When

examining the relationship between pre-treatment CGI and PANSS P and PANSS T values and pre-treatment bilirubin levels in patients, statistically significant negative correlations were found between direct bilirubin, indirect bilirubin, total bilirubin, and scale scores. In all individuals included in the study, a weak positive correlation was found between indirect bilirubin ($r=0.232$, $p=0.017$) and total bilirubin ($r=0.267$, $p=0.006$) with MOCA values. Statistically significant differences were found between pre-treatment direct bilirubin values of patients and control group direct bilirubin values ($p<0.05$). While there was a significant difference in post-treatment total bilirubin values with the use of clozapine ($p=0.005$), no statistical difference was found among other values. When examining bilirubin levels according to the demographic data of patients and the control group, a statistically significant relationship between legal history and bilirubin levels was not found in the control group, whereas a statistically significant difference was observed in the pre-and post-treatment direct bilirubin values in the patient group ($p=0.047$).

CONCLUSION: It was found that the direct, indirect, and total bilirubin levels measured in the serum of schizophrenia patients during the acute exacerbation period were higher than the remission period and showed a negative correlation with the severity of the disease. The weak positive correlation between indirect and total bilirubin levels measured in serum and the MOCA scale in all groups showed that indirect and total bilirubin levels may affect cognitive functions. These results support that blood bilirubin level measurements can guide us in predicting the severity and course of the disease. Although bilirubin levels seem to be related to the pathogenesis of schizophrenia, further studies in this field are needed. Furthermore, it can be anticipated that the study's findings will draw attention to research examining the connection between cognitive and biological foundations during both the acute and remission periods.

Keywords: Schizophrenia, Bilirubin, Biomarker, Inflammation, Cognitive Abilities

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, dünya çapında genel nüfusun yaklaşık %0,5 ila 1'ini etkileyen büyük ölçüde yeti yitimine neden olan bir ruhsal bozukluktur. Sanrı, varsanı, dağınık konuşma ve davranış gibi pozitif semptomlar ve sosyal içe çekilme, motivasyon azlığı gibi negatif semptomların yanı sıra sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulma görülebilmektedir. Aynı zamanda dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde azalma gibi bilişsel eksikliklerle de karakterize olan şizofreni, psikososyal işlevsellikte belirgin düşmeye yol açan hem bireysel hem de toplumsal etkileri olan psikiyatrik bir sendromdur. Şizofreni tanısı dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) tanı ölçütlerine göre konmaktadır (1–4).

Şizofreni etiyolojisinde hem genetik hem çevresel birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Genetik, beyin görüntüleme, nörokimya, nöropatoloji çalışmalarından elde edilen bulgular şizofreninin etiyolojisine ilişkin önemli bilgiler elde edilmesini sağlamıştır (5). Son yıllarda, oksidatif stresin şizofreni patofizyolojisine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (1). Bununla birlikte şizofreni için birçok genetik ve çevresel risk faktörünün oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (6).

Oksidatif stres, reaktif oksijen/azot türlerinin (ROS/RNS) üretimi ile vücudun antioksidan savunma kapasitesi arasında dengesizliğin olduğu bir durumdur. Proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonu ve özellikle lipidlerin peroksidasyonu yoluyla çoklu hücre hasarına neden olur. Organizmada bu ROS'ları nötralize eden ve böylece hücresel değişim süreçlerine karşı çıkan bir antioksidan savunma sistemi bulunmaktadır. Bu savunma sistemi enzimatik antioksidanları ve enzimatik olmayan antioksidanları içeren karmaşık bir sistemdir. Endojen antioksidan sistem üç anahtar enzime sahip hücredeki ana antioksidan sistemdir: süperoksit dismutaz(SOD), katalaz(CAT) ve glutatyon peroksidaz(GPx); enzimatik olmayan antioksidan sistem esas olarak A ve C vitamini, tokoferol, glutatyon(GSH), ürik asit(UA), albümin (ALB), bilirubin(BR) dahil olmak üzere hücre dışı sıvıdaki (plazma, beyin omurilik sıvısı gibi) ana antioksidan sistemdir (7,8).

Şizofreni’de, oksidatif stres üzerine mevcut çalışmalar, esas olarak enzimatik antioksidanlara odaklanmaktadır. BR, fizyolojik konsantrasyonlarda, bilinen en güçlü lipid antioksidandır (6).

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda serum BR düzeyinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (8–10). Bununla birlikte şizofreni de dahil olmak üzere farklı psikiyatrik bozukluklarda BR ve metabolitlerinin serum ve idrar düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (7,11).

BR düzeylerinin yükselmesinin, şizofrenide oksidatif stres koşullarında antioksidan savunmanın veya kırmızı kan hücrelerinin membran kırılabilirliğinin işlevsel bir artışını temsil ettiği bildirilmektedir (12–16).

Serum indirekt bilirubin(İB) konsantrasyonu yüksek olduğunda aynı zamanda doğrudan nöroinflamasyona, ROS üretimine ve hücre apoptozisine neden olduğu da belirtilmiştir; ancak düşük seviyelerde de vücudun antioksidan savunmasını yetersiz bıraktığı düşünülmektedir. Bu nedenle BR, şizofreni hastalarında görülen değişikliklerin hem nedeni hem de sonucu olabilmektedir (17).

Yapılan birçok çalışmada hiperbilirubinemi ve şizofreni hastalığı arasındaki ilişkinin akut psikoz epizodlarında daha güçlü olduğu öne sürülmüştür (18). Aynı zamanda daha yüksek hiperbilirubinemi oranlarına sahip şizofreni hastalarında BR seviyeleri ile psikoz şiddeti arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (19). Bu nedenle, İB yüksek seviyeleri, şizofreni hastalarında şiddet ve kronikliğin boyutsal değerlendirmesinde bir gösterge olarak potansiyel bir role sahip olabileceği düşünülmektedir (17).

Şizofreni esas olarak bir dizi psikiyatrik semptom içermesine rağmen, bilişsel bozulma, şizofreni'nin psikotik semptomların başlangıcından önce gelen temel bir özelliği olarak kabul edilir ve hastalık seyri boyunca devam eder (20).

Şizofreni ile ilişkili bilişsel bozulma hemen hemen tüm bilişsel alanlarda ortaya çıkar ve tedavi sonuçlarını, rehabilitasyonu, yaşam kalitesini ve hatta istihdamı

etkileyebilir (21). Ayrıca, mevcut antipsikotik ilaçlar, şizofreni'de gözlenen kalıcı bilişsel semptomları yeterince tedavi etmemektedir (22,23).

Bu nedenle, şizofreni'de ki bilişsel bozulmanın patofizyolojisine sebep olan altta yatan nörobiyolojik mekanizmaları belirlemek çok önemlidir.

Spesifik olarak, BR konsantrasyonundaki değişiklik, beyinde mikroglia ve astrosit aktivasyonuna, miyelinizasyon hasarına ve nöron hücrelerinin apoptozisine yol açabilir. Bu bulgular, BR bilişsel bozulmada kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (20,24,25).

Bilirubin hastalığın ilerlemesinin birçok farklı aşamasında rol oynadığı düşünülmektedir, kişinin sinir sistemini nörogelişimsel hatalara karşı daha duyarlı hale getirmekten sorumlu olabilir ve sonuç olarak düzeylerindeki dalgalanmalar umut verici bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Hastalığın akut evreleriyle bağlantılı gibi görünmektedir ve bu nedenle erken teşhis ve sonraki takip için olası bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Son olarak, subjektif stres ve semptomların yoğunluğu ile yakından ilişkili gibi görünmektedir, bu nedenle, tedavi seçimi için uygun bir rehber veya hatta şizofrenide bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon için nöroprotektif, antioksidan ve antiinflamatuvar yardımcı tedaviler için olası bir hedef olabileceği düşünülmektedir (19).

Çalışmamızda en az 8 hafta tedavisiz kalmış şizofreni hastalarında, akut alevlenme döneminde bakılan serum bilirubin düzeyi, iyileşme dönemindeki serum bilirubin düzeyi ile karşılaştırıldı ve bilirubin düzeylerinin hastanın klinik belirtileri ve bilişsel yetileri üzerinde etkisi olup olmadığına bakılarak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

Çalışmanın hipotezleri;

- Şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olacağı düşünülmektedir.
- Şizofreni hastalarında hastalığın alevlenme döneminde serum bilirubin düzeyi ile iyileşme dönemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olacağı düşünülmektedir.

- İyileşme dönemindeki şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubu serum bilirubin düzeyleri ile pozitif, negatif ve bilişsel belirtiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olacağı düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Şizofreni, kişinin gerçekte var olan ve olmayanı ayıramadığı düşünce, duygu ve davranışlarında bozulmalarla giden ve insanlığın varoluşundan itibaren varolan ağır bir ruhsal bozukluktur. Şizofreni semptomlarına benzer ilk yazıtlar MÖ 1550’li yıllara dayanmaktadır. 1860 yılında şizofreniyi ilk tanımlamaya çalışan Morel’dir ve “Dementia Praecox” terimini kullanmıştır. 1896 senesinde ise Alman psikiyatr Emil Kraepelin, “Dementia Praecox(Erken Bunama)” tanısı ile hastalığı paranoid, hebefrenik ve katatonik olarak üç sınıfta toplamıştır. 1911 yılında Eugen Bleuler “Erken bunama ve şizofreniler grubu” isimli eseriyle günümüzde de halen kullanılmakta olan “Şizofreni” terimini ilk kez kullanmıştır.

1930’lu yıllarda hastalığın tanısına dair diğer önemli çalışmalar Kurt Schneider tarafından belirlenmiş ve tanı koymada etkili olan “Schneider Belirtileri” tanımlanmıştır. Bu belirtiler DSM-4 tanı kriterleri arasında da yer almıştır.

Şizofreni’nin DSM yolculuğunda ise ilk olarak 1950’de DSM-1 içerisinde şizofreni bir bozukluk olarak değil bir davranış olarak geçmektedir. 1968 senesinde çıkan DSM-2 ile birlikte, DSM-1 de davranış olarak nitelendirilen şizofreni tanımı terk edilmiştir.

1980 yılında DSM-3’ün yayınlanması ile birlikte şizofreni tanı kriterleri ve süreci tanımlanmıştır. Tanı ölçütleri için 6 kriter belirlenmiştir. Hezeyanlar bizaar ve nonbizaar olarak ayrılmış ve işitsel olmayan halüsinasyonlar kriterler arasına alınmıştır.

DSM-4’te bozukluğun farklı biçimlerini ele almak için farklı türler ifade edilmiştir. Bu türler; paranoid, dağınık, katatonik ve ayrışmamış olarak belirlenmiştir.

2013 yılında yayınlanan DSM-5 ile birlikte şizofreni tanımı genel hatları ile aynı kalmıştır. Ancak DSM-4 esas kriter olarak sayılan A kriterlerinden en az iki, schneider ilk sıra belirtilerinden ise bir tanesinin olma gerekliliği kaldırılmıştır.

Bireyin tanı almasında hezeyan, halüsinasyon ve dağınık konuşma kriterlerinden sadece birinin varlığı yeterli kabul edilmiştir. Ayrıca DSM-5'te geçerlilik güvenilirliklerinin az olması sebebiyle alttıtlara da yer verilmemiştir (26).

2.1.1.1. DSM-5 Şizofreni tanı kriterleri

Şizofreni tanısı dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) tanı ölçütlerine göre yapılmaktadır. 2013 senesinde son versiyonu yayımlanan DSM-5-TR' ye göre ise şizofreni tanısı verilebilmesi için gerekli kriterler belirtilmiştir.

Tablo 1. DSM-5'e Göre Şizofreninin Tanı Kriterleri

A. Aşağıdaki belirtilerden ikisinden (ya da daha çoğu) her biri, bir aylık (ya da başarıyla tedavi edilmişse daha kısa) bir sürenin belirgin bir kısmında bulunur. (1), (2) ya da (3) 'den en az birinin olması gerekir.
1) Sanrılar
2) Varsanılar
3) Dezorganize konuşma
4) Dezorganize davranış ya da katatoni
5) Negatif belirtiler
B. Bozukluğun başlangıcından beri geçen zamanın önemli bir kısmında iş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi bir ya da birden çok ana alanda işlevsellik düzeyi bozulmuştur.
C. Bu bozukluğun bulguları en az altı ay sürmekte ve bu altı aylık dönemde bulgular en az bir ay A tanı kriterlerini kapsamaktadır.
D. Şizoaffektif bozukluk ya da psikoz özellikleri gösteren depresyon ve bipolar bozukluk tanıları dışlanmaktadır.
E. Bu bozukluk, bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamamaktadır.
F. Otizm kapsamında bir bozukluk ya da çocuklukta bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa şizofreni tanısı konulabilmesi için gerekli diğer belirtilerin yanı sıra, belirgin sanrılar ya da varsanılar en az bir aylık bir süreyle varsa, ayrıca şizofreni tanısı da konulmaktadır (27).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Şizofreni hastalık yükü açısından ruhsal hastalıklar arasında 4. Sırada olmasına rağmen en yüksek yeti yitimi ağırlığına sahip önemli bir halk sağlığı problemidir (28).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada yeti yitimi ile sonuçlanan hastalıklar arasında kadınlarda 11., erkeklerde 9. sırada yer aldığı ancak düşük prevalansına rağmen yeti

yitimi ile geçirilen toplam yılların %2,3' ü gibi büyük bir oranını oluşturduğu gösterilmiştir (29).

Şizofreni sıklığı yapılan çalışmalarda dünya çapında genel nüfusun yaklaşık %0,5 ila 1'ini etkilediği gösterilmiştir (1).Yaşam boyu yaygınlığı 1000'de 4, nokta yaygınlığı ise 2,1 ile 7 arasında olduğu yaygınlık çalışmalarında gösterilmiştir (30).

Türkiye'de yürütülen ve 1990 ile 2009 arası yayınlanmış 56 çalışmanın dahil edildiği sistematik gözden geçirmede genel toplumda yaşam boyu prevelansı 1000'de 8,9 olarak bulunmuştur (31). Başlangıç yaşı erkeklerde ortalama 19, kadınlarda ise 23 olarak bildirilmiştir (32). Kadın ve erkeklerdeki yaygınlığında büyük bir fark olmasa da erkek/ kadın oranı 1,4 olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte erkeklerde, sosyal işlevselliğin daha kötü olduğu, negatif belirtilerin daha şiddetli olduğu, bilişsel yıkımın daha fazla olduğu gösterilmiştir (33).

2.1.3. Etiyopatogenezi

Şizofreni etiyojisi hakkında yapılan birçok araştırmaya rağmen sonuçlar yeterince net değildir. Şizofreninin ciddi yeti yitimine yol açması, tedaviye yanıtın ve hastalık seyrinin bireysel olarak farklılık göstermesi etiyojisine yönelik araştırmaların artmasını sağlamıştır.

Şizofreni etiyojisinde hem genetik hem çevresel birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Genetik, beyin görüntüleme, nörokimya, nöropatoloji çalışmalarından elde edilen bulgular şizofreninin etiyojisine ilişkin önemli bilgiler elde edilmesini sağlamıştır (5).

2.1.3.1. Genetik

Şizofreni etiyojisinde gösterilen genetik etkenler heterojen yapıdadır ve bu genetik etkenler DNA'da değişiklik yapmamasına karşın, genin ifadenmesini etkileyen epigenetik düzenekleri de içine alan genetik olmayan etkenlerle birlikte hastalığın oluşumuna sebep olmaktadır. Yapılan araştırmalarda kromozomların belli bölgelerini tekrarlayan şekilde kodlayan gen bölgelerinin varlığı tespit edilmiştir. D3 ve 5-HT2A reseptörlerini kodlayan en az iki gen allelinin varlığının şizofreni geliştirme riskini artırdığı düşünülmektedir. Yine geniş örneklemelerin kullanıldığı

bağlantı analizi haritalama çalışmalarında nöroregülin-1, disbindin, prolin dehidrogenaz ve katekol-O-metiltransferaz(COMT) gen bölgeleri şizofreni ile ilişkili bulunmuş, 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q, 18q, 22q kromozomlarında şizofreni aday bölgelerinin bulunduğu dair bulgular tespit edilmiştir. Şimdiye kadar şizofreni ile kesin nedensel bağlantısı olan bir gen tanımlanmamış olmakla birlikte, genetik alanda yapılan çalışmalar umut vericidir (5).

2.1.3.2. Obstetrik komplikasyonlar

Obstetrik komplikasyon olarak gruplanan erken doğum, kanama, kan grubu uyumsuzlukları, fetal hipoksi, asfiksi, toksemi, annenin gebelikte geçirdiği enfeksiyon gibi çeşitli perinatal sorunlar şizofreni gelişimini iki kat artırmaktadır. Hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğu bazı şizofreni hastalarında obstetrik komplikasyon öyküsünün olduğu ve komplikasyon miktarı arttıkça hastalık başlangıç yaşının daha erkene kaydığı gösterilmiştir. Yine obstetrik komplikasyon öyküsünün hastalığın daha kronik seyir göstermesi ve negatif belirtilerin daha belirgin olması ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak hastalık gelişiminde bu komplikasyonların genetik etmenlerle karşılıklı etkileşim içinde olduğu üzerinde durulmuştur (34,35).

2.1.3.3. Nörogelişimsel teoriler

Nörogelişimsel modele göre gelişimin erken dönemlerinde genetik ve epigenetik etkenlerin bir araya gelmesi, nöronların olgunlaşma sürecini bozmakta ve beynin normal gelişimini etkilemektedir. Bu etkilenme hücre çoğalması, hücre farklılaşması, hücre göçü, programlı hücre ölümü, sinaps oluşumu, nöron devresi oluşumu aşamalarında olabilmektedir. Gebelikte nöron yapımı sırasında genç nöron adacıkları, korteksi oluşturmak üzere verteks duvarından kortekse doğru zorunlu göç ederler. Katmanlardaki nöronların birbirleriyle sinaptik bağlantılar kurmasıyla nöronal devreler oluşmuş olur. Şizofrenide kortikal bölgeye ulaşması gereken nöronlar daha derin katmanlarda takılıp kalmakta ve yoğunlaşarak ileri ki aşamalarda beynin aktivitesini bozabilecek gri cevher adaları (ektopik gri cevher) oluşturmaktadır.

Doğum öncesi ve sonrasında beyindeki nörogelişimsel bu anormallik ve defektler, belli bir latent dönem sonrasında ergenlik veya genç erişkinlikte (dopamine

aşırı duyarlılık gelişmesi, prefrontal kortekste bozulmuş dopamin işlevinin subkortikal dopamin aktivasyonunu artırması gibi patolojik nöronal olayları harekete geçirerek) şizofreni gelişimine sebep olabilmektedir (5).

2.1.3.4. Nörodejeneratif teoriler

Nörodejeneratif varsayıma göre; hastalığın etiyolojisinde kronik ve ilerleyici yıkım rol oynamaktadır. Hastalığın başlangıcından sonra da beyinde nöron ve sinaps kaybının devam ettiği gliosis gelişmesiyle yapısal değişikliklere neden olduğu ifade edilmiştir (5,36). Ayrıca şizofreni hastalarında semptomların başlamasından sonra tedavisiz geçen sürenin fazla olması prognozun kötü oluşuyla ilişkilendirilmiştir. Öyle ki tedavi almayan hastalarda bilişsel kayıp daha fazla olmaktadır. Bu durumda nörodejenerasyon lehine yorumlanmıştır (36). Şizofrenide diğer nörodejeneratif hastalıklardan farklı olarak dejenerasyonun süregelen ve lineer olmadığı, özellikle hastalığın ilk beş yılı içinde belirgin olduğu sonra durağanlığa ulaştığı gözlemlenmektedir (37).

2.1.3.5. Enfeksiyonlar

Şizofreni gelişiminde prenatal enfeksiyonlar üzerinde durulurken yapılan çalışmalar neonatal ve infantil dönem hatta erişkin dönemde görülen enfeksiyonların dahi şizofreni riskini artırdığını ortaya çıkarmıştır. Kızamık antikorları, şizofreni hastalarında özellikle de yeni başlayan psikoz hastalarında kontrollerden daha yüksektir (38).

Enfeksiyonların şizofreni riskine sebep olduğu mekanizma belirsizdir. Birçok enfeksiyon ajanı plasentayı geçemediğinden merkezi hasara yol açan bu faktörlerin, enfeksiyona cevap olarak gelişen maternal ve fetal immün sistem elemanlarının olabileceği düşünülmektedir (39).

2.1.3.6. Nörotransmitterler ile ilgili teoriler

Şizofrenide beyin biyokimyasını inceleyen çalışmalar çoğunlukla dopamin, norepinefrin, serotonin, glutamat ve Gaba-Aminobütirik Asit(GABA) nörotransmitter sistemleri üzerinedir.

Dopamin şizofreni etiyolojisinde en fazla çalışılan nörotransmitterdir. Nöroleptiklerin postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke ederek etki etmesi, kokain, amfetamin gibi dopamin etkinliğini artıran psikostimülan ajanların sağlıklı kişilerde kullanımı ile psikoz tablosuna yol açmaları dopamin ile ilgili varsayımları desteklemektedir. Mezőlimbik yolakta bulunan dopaminerjik yolakların aşırı aktivasyonu sonucunda, pozitif psikotik belirtiler olan sanrı ve varsanıların oluştuğu varsayılmıştır. Negatif belirtilerin ise mezokortikal yolakta dopamin aktivitesindeki bir eksikliğe bağılı olduğu düşünölmektedir. Yapılan çalışmaların sonucunda dopamin disregölasyonunun hastalık belirtilerini oluşturduğu ifade edilmiştir (40,41).

Liserjik asit dietilamid(LSD), fenfluramin ve meta-klorofenilpiperazin(m-CPP) gibi serotonin antagonizması yapan maddeler halüsinsasyon gibi psikotik bulgulara sebep olurken, şizofreni hastalarında da belirtileri alevlendirebilmektedirler. Bu ilişki serotonin işlevinin azalmasının şizofreni ile bağılantılı olabileceğini göstermiştir (42).

Pozitif belirtileri olan hastalardan ziyade daha kronikleşmiş ve negatif belirtileri ön planda olan hastalarda serotonin metabolizması ile ilgili bozukluklar daha sık izlenmektedir. Dopamin reseptörleri ile birlikte serotonin reseptörlerini etkileyen ilaçların daha az yan etki ve artmış tedavi edici etkileri olması sebebiyle şizofrenide serotonin ve dopamin sistemleri arasındaki iletişimde bir bozukluk olduğu düşüncesi ön plana çıkmıştır (43).

GABA internöronlarında, 5HT2C blokajı sağılayan ikinci kuşak antipsikotikler nöroepinefrin düzeyini artırırılar. Bu sayede dopamin ile birlikte artan nöroepinefrinin şizofrenideki bilişsel ve affektif belirtileri iyileştirmede etkili olduğu düşünölmektedir (44).

Glutamat merkezi sinir sisteminde eksitator bir nörotransmitterdir. Dopamine doğıru salınımında “aktivator”, GABA’ya doğıru salınımında “inhibitör” etki göstermektedir. N-Metil-D-Aspartat (NMDA) bir glutamat reseptörüdür ve fensiklidin, NMDA’yı bloke ederek pozitif ve negatif psikotik belirtilere benzeyen klinik tabloya yol açmasının yanında şizofreni tanılı kişilerde akut alevlenmeye sebep olması neticesinde şizofrenide ki rolü dikkat çekmektedir (41,43).

GABA merkezi sinir sisteminde ana inhibitör nörotransmitterdir. GABA aktivitesindeki azalma veya nöron kaybı, glutamaterjik ve dopaminerjik nöronlar üzerinde düzenleyici etkisinin azalmasına neden olurken, bu durum subkortikal dopamin hiperaktivitesi ile sonuçlanmakta ve dopamin artışı ile psikotik belirtiler ilişkilendirilmektedir (42).

2.1.3.7. Stres-Diatez modeli

Bu modele göre; genetik ve biyolojik olarak şizofreni geliştirmeye yatkın bireyler, yaşamları boyunca çeşitli stres etkenleri ile karşılaştıklarında şizofreni gelişimine sebep olurlar.

Stresli yaşam olaylarının şizofreni geliştirme riskini ilk 6 ay içerisinde 2 kat artırdığı aynı zamanda şizofreni tanılı hastalarda nüslere yol açtığı öne sürülmektedir. Şizofreni hastalığı olan kişilerde sağlıklı kişilere göre kortizol yüksekliği gün boyu devam etmekte ve bu yüksek kortizol düzeyleri hipotalamo-pitüiter aks (HPA) yoluyla dopamin düzeyini de etkilemektedir (42).

2.2. ŞİZOFRENİ'DE OKSİDATİF STRES KAVRAMI VE ANTİOKSİDAN SİSTEM

Antioksidan savunma sistemlerinin beyindeki işlevlerine yönelik araştırmalar, devam eden oksidatif stresin şizofreni gelişimini ve hastalığın seyrini etkilediğini göstermiştir. Şizofrenide antioksidan enzimlerdeki değişiklikler çeşitli çalışmalarda gösterilmekle birlikte sonuçlar çelişkilidir. Kontrollerle karşılaştırıldığında şizofreni hastalarında antioksidan enzimlerin seviyelerinde genellikle azalma bazı çalışmalarda bildirilirken diğer çalışmalarda kontrol grubu ile şizofreni hastalarında antioksidan enzim düzeylerinde değişiklik olmadığı veya düzeyinin arttığı bildirilmiştir (45–50).

2.2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulunan yüksek enerjili atom veya moleküllerdir. Bu eşlenmemiş elektron sebebiyle kolaylıkla diğer maddelerle reaksiyona girerler. Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilirler. Organizmanın yaşamsal faaliyetleri için oksijen kullanımı esnasında hem reaktif oksijen türleri (ROS) hem de reaktif nitrojen türleri (RNS)

oluşmaktadır. Bu serbest radikaller birçok endojen ve eksojen kaynaktan üretilmektedir ve zararlarının yanında yararları da vardır.

Serbest radikaller düşük yoğunlukta olduğunda, enfeksiyonlara karşı savunma, kanser hücrelerinin öldürülmesi, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi savunmadaki etkileriyle birlikte, intrasellüler kalsiyumun depolarından salınım, büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücre içi sinyallerin etkinleştirilmesinde de rol oynamaktadır.

İnsanlarda en önemli reaktif oksijen türleri (ROS) hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit radikali (O_2^{--}) ve hidroksil radikalidir ($OH\cdot$). Reaktif azot türleri arasında nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit ($ONOO\cdot$) bulunur (51).

2.2.2. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, oksidatif metabolizmadan veya prooksidan çevresel maruziyetlerden üretilen endojen ROS ve RNS'nin antioksidan savunmalar tarafından dengelenemediğinde ortaya çıkar (52).

ROS yararlı düzeyi aştığında, nükleik asitler, proteinler ve lipidler gibi makromoleküllerin modifikasyonu da dahil olmak üzere zararlı etkilere sahiptir (52).

Hücre içi organellerin ve hücre zarının yapısında bulunan lipidler, serbest radikallere son derece duyarlıdır. Serbest radikaller, lipidleri oksitlediğinde, lipid peroksidasyonu oluşur ve hücre zarının yanı sıra hücresel organellerin zarlarında da hasara yol açar, hücrenin fonksiyonunu bozar. Buna ek olarak ROS, pürin oksidasyonunu ve protein-DNA çapraz bağlanmasını uyarak DNA'da mutasyona sebep olabilir ve kromatin yapısındaki diğer ROS aracılı değişiklikler genin ekspresyonunu yani epigenetik değişiklikleri önemli ölçüde etkileyebilir (53). Proteinlerin ROS/RNS tarafından modifikasyonu, proteinleri denatüre edebilir ve yine aşırı miktarda ROS/RNS kritik enzimlerin inaktivasyonuna neden olabilir ve kinaz ve kaspaz kaskadının aktivasyonu yoluyla hücre ölümünü tetikleyebilir (54–56).

Beyin, ROS/RNS oluşumunu katalize edebilen yüksek metal içeriğine ek olarak nispeten düşük anti-oksidan savunma içeriği nedeniyle oksidatif hasara karşı özellikle savunmasızdır (57,58). Oksidatif glukoz metabolizmasından kaynaklanan

yüksek enerji ihtiyacının yanı sıra yüksek konsantrasyonda çoklu doymamış yağ asitleri ve nispeten düşük antioksidan seviyelerinin beyni oksidatif strese karşı çoğu organdan daha savunmasız hale getirdiği düşünülmektedir (59,60).

2.2.3. Antioksidan Sistem

Antioksidanlar, hücre metabolizmasının toksik yan ürünü olan serbest radikalleri temizleyerek hücre hasarını engelleyen bir dizi savunma mekanizmasıdır. İnsanda, antioksidanlar ya vücutta doğal olarak üretilen endojen antioksidanlar veya dışarıdan ilave olarak alınan eksojen antioksidanlar olarak bulunur. Endojen antioksidanlar ise enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak sınıflanabilir (61).

Tablo 2. Antioksidanların sınıflandırılması (62,63)

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik Asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin
EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR		
VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit)	
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)	
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (E vitamini analogu)	
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)	
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)	
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)	
	Nötrofil adezyon inhibitörleri	
	Sitokinler (TNF ve IL-1)	
	Barbitüratlar	
	Demir şelatörleri	

2.3. ŞİZOFRENİ VE BİLİRUBİN

Bilirubin(BR), hem sistemik hem de Merkezi sinir sistemi(MSS) düzeylerinde şaşırtıcı işlevlere sahip bir vücut metabolitidir. Esas olarak hemoglobinin katabolizmasının atık ürünü olarak bilinen ve muhtemelen bebeklerde nöronal hasara yol açan ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun bir belirtici olarak bilinen BR, son yıllarda homeostatik, antioksidan, antiinflamatuvar faktör ve hormon olarak yeniden keşfedilmiştir (64,65).

2.3.1. Bilirubin Oluşumu

Bilirubin iki ana kaynaktan elde edilir. Kabaca, bilirubinin %80'i yaşlanmış kırmızı kan hücrelerindeki hemoglobinin parçalanmasından ve kemik iliğindeki erken tahrip olmuş eritroid hücrelerden gelir. Geri kalanı ise başta karaciğer ve kaslar olmak üzere diğer tüm dokularda bulunan hemoproteinlerin parçalanması ile BR üretilir. Bu proteinler arasında miyoglobin, sitokromlar, katalaz, peroksidaz ve triptofan pirolaz bulunur. Günde yaklaşık 4 mg/kg vücut ağırlığı bilirubin üretilir (66).

BR, başta dalak olmak üzere retiküloendotelyal sistem hücrelerinde gerçekleşen iki aşamalı sıralı bir katalitik bozunma reaksiyonu ile üretilir. Hem, bu hücreler tarafından alınır ve hem oksijenaz(HO) enzimi ile hem'in alfa karbon köprüsünün oksidasyonunu katalize edilerek şelatlı demiri serbest bırakır. Bu reaksiyon ile yeşil pigment olan biliverdin oluşur ve eşit miktarda karbon monoksit(CO) açığa çıkar. Biliverdin nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) bağımlı enzim olan biliverdin redüktaz tarafından katalize edilerek BR olarak bilinen turuncu-sarı bir pigment açığa çıkarır (67).

Hem oksijenaz(HO); Heme oksijenaz BR üretiminde hız sınırlayıcı faktördür. Hem oksijenazın HO⁻¹ ve HO⁻² olmak üzere iki ana izoformu vardır. HO⁻¹ ve HO⁻² aynı reaksiyonu katalize etmelerine rağmen, dokuları yaralanmalara karşı korumada farklı roller oynarlar.

Stres veya aşırı egzersize tepki olarak HO sisteminin yukarı regülasyonu sebebiyle sağlıklı bireylerde bilirubin konsantrasyonlarında daha küçük, patolojik olmayan yükselmeler meydana gelir. Isı şoku proteini (Hsp)32 olarak da bilinen hem oksijenaz-1 (HO⁻¹), serbest radikaller, iskemi, bakteriyel endotoksin ve çeşitli ilaçlar

tarafından indüklenir ve adaptif stres yanıtını artırarak hücrelerin farklı hasar türlerine karşı koymasına ve hayatta kalmasına yardımcı olur. HO^{-1} dikkat çekici bir şekilde uyarılabilir bir enzimdir ve sentezi hemen hemen tüm diğer uyarılabilir enzimlerden daha fazla ve daha hızlı şekilde gerçekleşir. HO^{-1} indüklenmesi ile lokal doku BR konsantrasyonlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir, ancak seviyeleri fizyolojik aralıkta (5-15 μM) kalır ve BR toksisitesine katkıda bulunmaz. HO^{-1} her yerde bulunur, ancak en yüksek seviyeler hem karaciğer hem de dalakta tespit edilebilir; beyinde, hipokampal dentat girus, hipotalamusun ventromedial ve paraventriküler çekirdekleri, kırmızı çekirdek ve inferior kollikulus da dahil olmak üzere seçilmiş nöron gruplarında yüksek seviyelerde HO^{-1} bulunabilir (68,69).

Öncelikle hücre hem homeostazının korunmasında rol oynayan yapısal HO^{-2} , gelişimsel faktörler ve adrenal glukokortikoidler tarafından düzenlenir; ayrıca HO^{-2} hücre içi oksijen, nitrik oksit (NO) ve CO seviyelerinin algılanmasında da rol oynar.

HO^{-2} uyarılamaz ve beyin farklı bölgelerindeki nöronlarda oldukça yoğun bulunur (69,70).

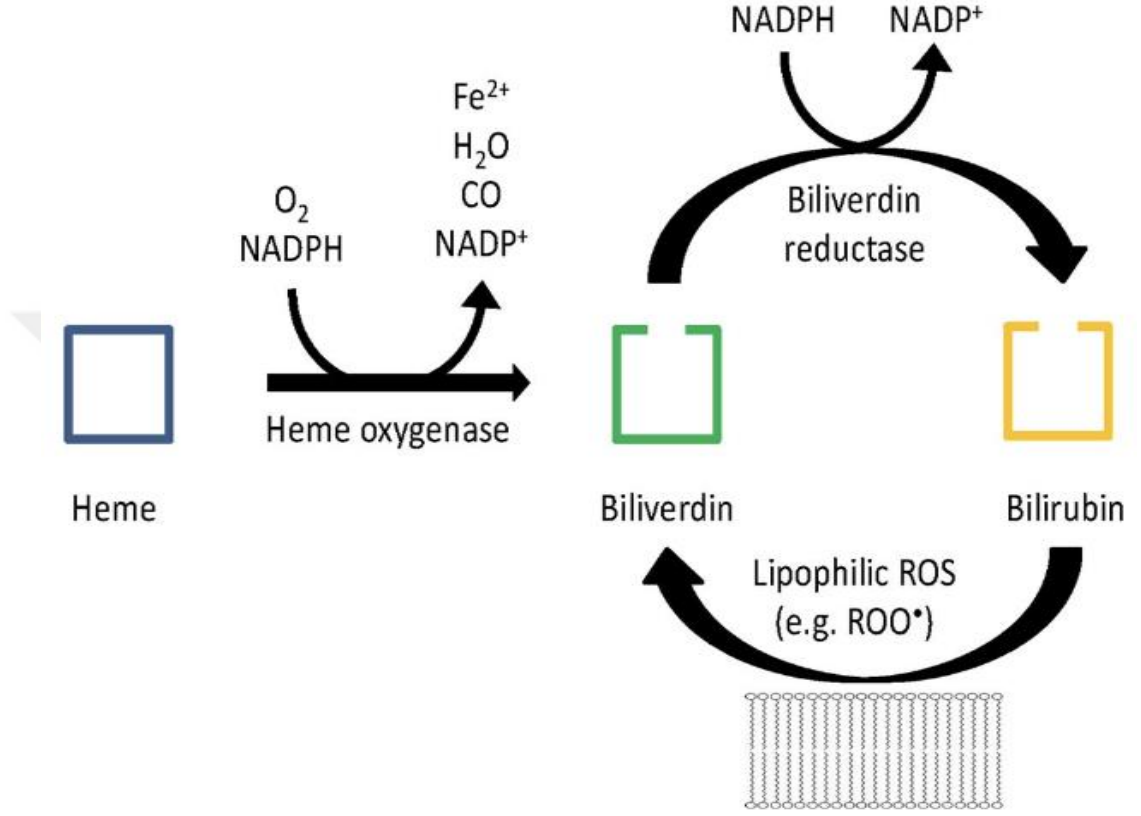
HO^{-2} söz konusu olduğunda, böbreklerde ve testislerde bol miktarda bulunurken, merkezi sinir sisteminde (MSS) bu izoform ön beyin, hipokampus, hipotalamus, orta beyin, bazal ganglionlar, talamus, serebellum ve beyin sapında tespit edilmiştir (70).

HO^{-2} 'nin nöronları oksidatif hasardan korumada rolü saptanmıştır. HO^{-2} aktivitesinin olmadığı farelerin beyin kültürlerinin, hidrojen peroksiti gibi oksidatif streslerin yol açtığı apoptotik ölüme karşı son derece duyarlı olduğu bildirilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, 10 nanomolar kadar az bir BR, beyin kültürlerini 10.000 kat daha yüksek hidrojen peroksit konsantrasyonlarının yarattığı oksidatif stresten koruyabilmektedir (71).

Biliverdin redüktaz (BVR);

BVR, HO^{-1} aktivitesinin düzenler. Pro-oksidan koşullar altında, HO^{-1} /BVR ekseninin aktivasyonu hem yıkımını artırır ve BV'nin BR'ye dönüşümünü hızlandırır. Bu artan BR seviyeleri sonuçta redüktaz aktivitesini aşağı çekerek BV seviyelerinde

bir artışa neden olur ve bu da oksijenaz aktivitesini inhibe eder; bu düzenleyici geri besleme döngüsü hem yıkımını engeller ve normal seviyeleri geri kazandırır. Biliverdin redüktaz aynı zamanda hem'i çekirdeğe yönlendirir ve burada HO-1'in transkripsiyonunu sağlar (70,72).



Şekil 1. BR/BV/BVR sisteminin antioksidan redoks döngüsünün varsayımsal şeması (69).

Synder ve arkadaşları tarafından BVR'in aracılık ettiği biliverdinin (BV) çok daha güçlü bir antioksidan olan bilirubine (BR) indirgenmesi ve ardından BR'nin antioksidan olarak işlev görmesiyle biliverdine oksitlendiği döngü ortaya atılmıştır. Bu döngü ile bilirubinin antioksidan etkileri 10.000 kat arttırabilir. Yağda çözünen bilirubinin hücreleri, lipid hidroperoksitler ve peroksil radikalleri gibi lipofilik ROS'ları bu antioksidan döngü ile temizlediği ifade edilmiştir (69).

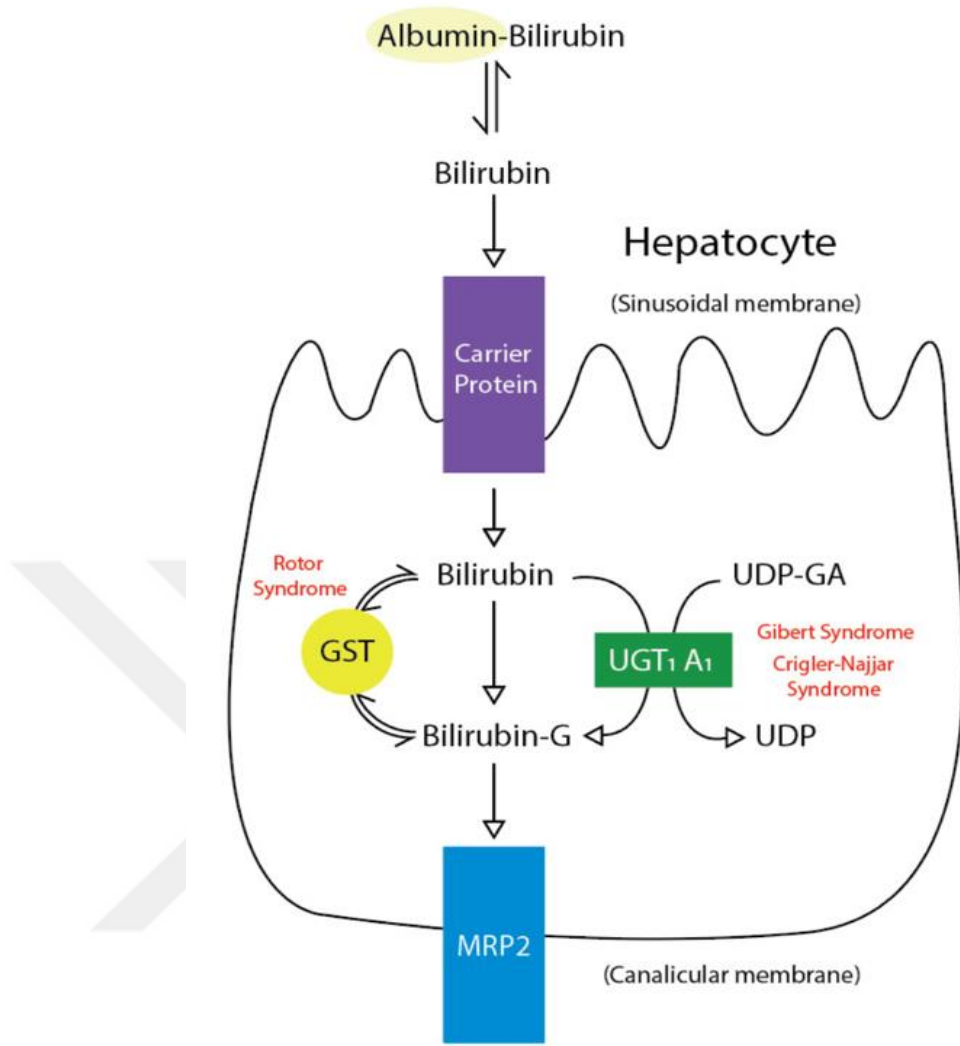
2.3.2. Bilirubinin Taşınması

BR'nin fizyolojik plazma konsantrasyonu 5-15 µM arasında değişir. BR hücre içinde oluştuktan sonra membranı geçer, kan dolaşımına girer, albümin(ALB)

tarafından alınır. Albüminin bilirubine bağlanma afinitesi son derece yüksektir ve ideal koşullar altında plazmada serbest (albümine bağlı olmayan) konjuge olmayan bilirubin görülmez. Albüminin bağlanması, bilirubinin vasküler alandan kaçışını sınırlar, glomerüler filtrasyonu en aza indirir ve dokularda çökelmesini ve birikmesini önler. Albümin-bilirubin kompleksi karaciğere ulaştığında, yaklaşık %20 si karaciğere ulaşır, bu sebeple venöz dolaşımında her zaman albümine bağlı konjuge olmayan bilirubin düzeyinin ölçülebilmesi mümkündür (67).

2.3.3. Bilirubinin Konjugasyonu

Karaciğerde BR, organik anyon taşıyıcı polipeptitler, OA TP1B1 ve OA TP1B3 aracılığıyla pasif difüzyon veya aktif taşıma yoluyla hepatositlere girer; hepatosit sitozolünde ligandinler BR'yi bağlar ve safra pigmentini glukuronik asitle konjuge eden organel olan endoplazmik retikulum (ER) taşır. Glukuronik asit ile konjugasyon, üridin difosfat glukuroniltransferaz 1A1 (UGT1A1) tarafından katalize edilir. Konjugasyon, bilirubini suda çözünür hale getirmek ve kanaliküler membran boyunca salgılanmasını ve safraya atılımını kolaylaştırmak için zorunludur. Konjuge BR daha sonra hepatositlerin kanaliküler membranında bulunan çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein (MRP2) aktivitesi yoluyla safraya atılır. Konjuge bilirubinin bir kısmı MRP3 tarafından sinüzoidlere ve portal dolaşıma taşınır, bu da sinüzoidal proteinler, organik anyon taşıma proteini 1B1 ve 1B3 (OATP1B1 ve OATP1B3) yoluyla hepatosit geri alımına uğrayabilir. Böylece bazı konjuge ve konjuge olmayan bilirubin hepatosit sitozolünden plazmaya kaçabilir ve burada albümine bağlanarak vücutta taşınır. Ancak safraya sadece konjuge bilirubin girebilir. Konjuge bilirubin daha sonra aktif olarak kanaliküler safraya salgılanır ve ince bağırsağa ve ardından kolona ulaşır. Bilirubin verimindeki hız sınırlayıcı adım, konjuge bilirubinin hepatik boşaltım aşamasıdır. Uzun süreli biliyer obstrüksiyon veya intrahepatik kolestazda olduğu gibi konjuge bilirubinin hepatik atılımı bozulduğunda konjuge bilirubinin bir kısmı serumda birikebilir (67,70).



Şekil 2. Hepatositte bilirubinin metabolik yolu (67).

Bilirubin, üridin difosfat glukronik asit (UDP-GA) in vericisi olduğu glukronik asit ile UGT1A1 enzimi ile konjuge edilir. Gilbert ve Crigler-Najjar sendromunda UGT1A1 aktivitesi azalmıştır. Glutasyon-S-transferaz(GST), bilirubinin sitozole alımına yardımcı olan taşıyıcı proteindir ve Rotor sendromunda rol oynar (67).

2.3.4. Bilirubinin Sindirim Sisteminde Yıkımı

Konjuge bilirubin proksimal bağırsaktan geri emilmez; buna karşılık konjuge olmayan bilirubin ince bağırsak epitelinin lipid membranı boyunca kısmen geri emilir ve enterohepatik dolaşıma girer. Bunun tam aksine, konjuge bilirubin distal ileum ve kolona ulaştığında, kolonik flora tarafından hızla indirgenir ve ürobilinojen olarak adlandırılan bir dizi moleküle dekonjuge edilir. Dışkıda görülen başlıca ürobilinojenler

ürobilinojen ve sterkobilinojen olarak bilinir, bunların doğası ve göreceli oranı bağırsak bakteri florasının varlığına ve bileşimine bağlıdır. Bu maddeler renksizdir ancak ürobiline oksidasyondan sonra turuncu-sarıya dönüşerek dışkıya kendine özgü rengini verir (67).

2.3.5. Serum Bilirubin Ölçümü

Serum bilirubini, molekül diazo reaktifleri ile reaksiyona girerek tetrapirölün iki azodipirole parçalanmasına neden olduğunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Bu reaksiyon "Van den Bergh" olarak adlandırılır. Konjuge olmayan bilirubin, bilirubinin merkezi karbon köprüsü hidrojen bağları içinde gömülü olduğu için diazo reaktifi ile yavaş reaksiyona girer. Buna karşılık, konjuge bilirubin bu hidrojen bağlarından yoksundur ve reaksiyon hızlandırıcıların yokluğunda bile hızla gerçekleşir. Konjuge olmayan bilirubin, total bilirubinden doğrudan reaksiyona giren fraksiyonun çıkarılmasıyla ölçülür (67).

2.3.6. Bilirubin ve Sitoprotektif Özellikleri

2.3.6.1. Antioksidan aktivite

BR güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Bilirubinin tek başına veya albüminle kompleks halinde bile peroksil radikallerine bağlı toksisiteye karşı koruyucudur. Nöronal BR seviyelerinde azalma olduğunda hidrojen peroksit toksisitesine karşı duyarlılık söz konusudur (70).

BR lipofilik doğası ve membran lipidlerine olan afinitesi nedeniyle transmembran proteinlerini ve lipidleri ROS ve RNS saldırısından korumada sitozolik GSH sistemini tamamlayıcı bir antioksidan olarak hareket eder (73).

Nitrik oksit(NO) dış kabukta eşlenmemiş elektron bulundurduğu için serbest radikal olarak kabul edilmektedir. Bilirubinin NO üzerinde ki etkisinin ise ya NO salınımını azaltarak ya da NO'yu temizleyerek veya aşırı salınım durumunda toksisiteyi önleyerek nöroprotektif etki göstermektedir (74). Gilbert Sendromlu insanlarda yüksek bilirubin düzeylerinin, protein ve lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (75). Bilirubinin serbest radikalleri temizleyerek nöroprotektif etkisi olduğu bu şekilde de ifade edilmiştir (74).

2.3.6.2. Antiinflamatuvar ve immünmodülatör etki

BR serbest radikalleri temizlemesinin yanında nNOS/NO/cGMP sistemi aracılığı ile ERK1/2 fosforilasyonunu uyararak nöroprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir (74).

Klinik öncesi çalışmalar, BR'nin çeşitli mekanizmalar yoluyla; hem antijene özgü hem de poliklonal T hücre yanıtlarının inhibisyonu, CD4 T hücre aktivitesinin baskılanması, B hücre sayısında artış, peritoneal makrofajlar üzerinde çeşitli Fc reseptörlerinin aşırı ekspresyonu ve insan granülositlerinin kemotaktik aktivite inhibisyonu ile bağışıklık fonksiyonunu düzenleyebildiğini göstermiştir (70). Ayrıca BR, mitokondriyal transmembran proteinlerini koruyarak, sitokrom oksidaz kompleks IV'ü eksprese ederek, makrofajlardan IL1 β (interlökin 1 beta) salınımını bloke ederek, pro-kaspaz 1 seviyesini azaltarak ve Nod benzeri reseptör P3(NLRP3) inflamazomunu inhibe ederek inflamasyonu engeller (76).

Bilirubinin, özellikle de hücre veya organ naklinden sonra doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin kilit başlatıcıları olan yaralı pankreas adacık hücreleri tarafından hasarla ilişkili moleküler paternlerin (DAMPS) ve IL-1 β salınımını azalttığı gösterilmiştir. Organ nakli sonrası bilirubin takviyesinin, apoptozu ve inflamatuvar araçların salınımını azaltarak organ nakillerine tolerans oluşturulmasını sağlamış, allo-tanım ve akut veya kronik greft reddine yol açan erken sinyalleri ortadan kaldırmıştır (77,78).

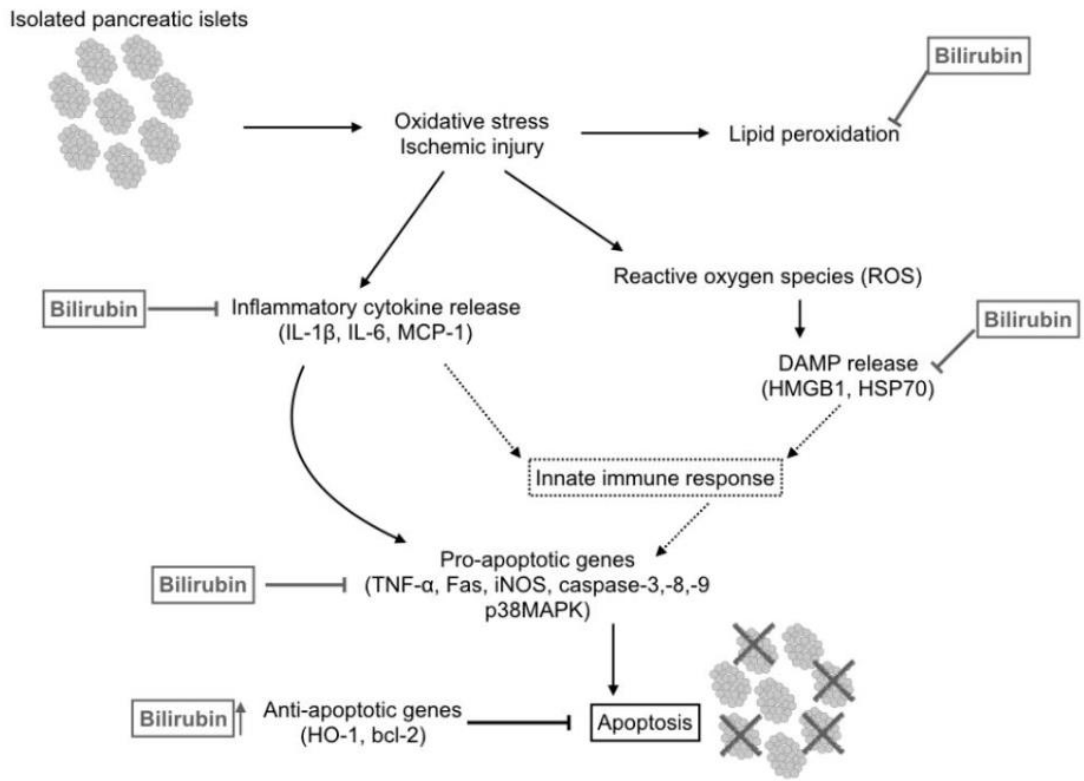
Bilirubin, hem nötrofillerden süperoksit salınımını inhibe ederek hem de süperoksiti doğrudan temizleyerek endotel hücre hasarını birçok düzeyde önlediği gösterilmiştir. Bilirubinin sitoprotektif etkileri, pro-apoptotik genlerin (TNF- α , Fas, iNOS, Caspase-3,-8,-9 ve p38MAPK) inhibisyonu ve antiapoptotik genlerin (HO-1 ve bcl-2) yukarı regülasyonu dahil olmak üzere doğrudan antioksidan aktivitesinin ötesinde birçok şekilde gerçekleşir (79,80).

Klinik çalışmalarda ise hafif hiperbilirubineminin kronik ve akut hastalıklardan korunmayla bağlantılı olup olmadığına yönelik araştırmalarda BR plazma seviyelerindeki düşüşün Crohn hastalığı ile ilişkilendirilirken artış ise daha düşük

arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve obezite riski ile ilişkilidir (70).

Parkinson hastalığında, beyin parankiminde, bilirubinin koruyucu ve antiinflamatuvar etkisi ile uyumlu olarak HO⁻¹ sinyalinin hastalıktan etkilenen spesifik alanlarda ve hücrelerde arttığı ve azalan inflamasyonla korele olduğu belgelenmiştir (81,82).

Gilbert sendromu, 1-6mg/dl düzeyinde hafif hiperbilirubineminin eşlik ettiği bir sendromdur ve gilbert sendromlu kişilerde yapılan birçok çalışmada, serum bilirubin konsantrasyonundaki hafif yükselmelerin koroner arter hastalığı, felç, miyokard enfarktüsü riskini azalttığı, organ nakli sonuçlarını iyileştirdiğini, etkilenen bireylerde neredeyse hiçbir patolojik etki görülmediğini göstermiştir (83).



Şekil 3. Bilirubinin Sitoprotektif Etkileri (84).

Bilirubinin koruyucu etkileri apoptoza giden yolda birçok seviyede ortaya çıkar. Bu şema, nakledilen pankreas adacık hücreleri üzerine, bilirubinin apoptozis yolu üzerindeki kanıtlanmış etkilerinden bazılarını göstermektedir (84).

Bilirubin düşük dozlarda bir antioksidan iken, yüksek seviyelerde indirekt bilirubin sitokrom-c oksidaz aktivitesinin inhibisyonu yoluyla nöronlarda oksidatif strese neden olur ve süperoksit anyonu üretimini artırmıştır (85).

2.3.7. Bilirubin ve Nörotoksisite

İndirekt bilirubin lipide çözünen bir moleküldür ve kan beyin bariyeri de dahil olmak üzere membranları kolaylıkla geçer. Yenidoğanlarda İB seviyeleri 18mg/100ml (300 μ M) 'nin üzerine çıktığında sarılık açıkça patolojik hale gelir. Kernikterus bilirubin seviyeleri desilitre başına 25-29 mg (428-496 μ M) aralığında veya daha yüksekse meydana gelir ve ekstrapramidal anormallikler ve sensörinöral işitme kaybı gibi nörolojik işlev bozukluklarına yol açar (86).

Bilirubin nörona girdiğinde hem nekroz hem apoptoz yoluyla hücre ölümü tetiklenebilir. Nöronal hücrelerde membran yapısını değiştirerek membran akışkanlığını artırır ve fosfatidilserini membran dış kısmına yönlendirerek fagositlerin tanınmasına ve hücre ölümüne yol açar. Benzer şekilde mitokondriyal membranını bozarak hücre içi kalsiyum(Ca) konsantrasyonunu artırır ve hücre ölümüne sebep olur (87).

Bilirubinin sinaptik aktiviteyi azalttığı, serebral kortekste N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör/iyon kanalı kompleksinin işlevini bozduğu gösterilmiştir. Bilirubinin NMDA reseptörlerinin NR1, NR2A ve NR2B alt birimlerinde önemli bir azalmaya neden olarak sıçan hipokampal bölgesinde long term potensiyalizasyonu ve long term depresyonu bozduğu gösterilmiştir (88).

Bilirubin (50 μ M), p38 ve JNK1/2 gibi MAPK ailesi üyelerinin aktivasyonu yoluyla sıçan primer astrosit kültürlerinden interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF α) dahil olmak üzere pro-enflamatuar sitokinlerin salınımını uyarmıştır (89). Benzer şekilde bilirubinin, Nod benzeri reseptör (NLR) ailesinin prototipi olan NLRP3 aktivasyonu ile nöroinflamasyona neden olduğu, mikrogial hücrelerin programlı hücre ölümüne ve nöron kaybına sebep olduğu da gösterilmiştir (90).

Serum bilirubin düzeyi ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki birçok çalışmada ele alınmıştır. İlişkili obstetrik risk faktörleri olan deneklerin

dışlanması sonra hala devam eden neonatal hiperbilirubinemi öyküsü olan bireylerde psikiyatrik bozukluklar nedeniyle hastaneye yatış oranının önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir hayvan çalışmasında olgunlaşmamış nöronların İB'ne maruz kalmasının nörogelişimsel anormalliklere neden olduğunu ve neonatal hiperbilirubinemi öyküsü ile şizofreni gelişimi arasındaki ilişkiyi desteklediği gösterilmiştir (91–93).

İdiyopatik unkonjuge hiperbilirubinemi (Gilbert sendromu), genel popülasyonun maksimum %10'unda bulunan UDP-glukroniltransferaz-1 enziminin yaygın bir genetik eksikliğidir ancak şizofreni hastalarında Gilbert prevalansının genel toplumdaki 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışma, Gilbert hastalığı ile ilişkili şizofreni hastalarında bilirubin düzeyinde değişiklikler olduğunu göstermiştir. Gilbert hastalığı ile ilişkili bir şizofreni vakasında psikoz alevlenmesi ve remisyonunun hiperbilirubinemi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (19,94).

Gunn sıçanı, glukronil transferazda genetik bir eksikliğe sahiptir ve halihazırda bir şizofreni hayvan modeli olarak kullanılmaktadır. Bazı çalışmalar, İB'nin kan beyin bariyerini geçtikten sonra, kronik toksisitesine bağlı mikrogial aktivasyonun, bu sıçanların şizofreni benzeri davranışlarında önemli bir nedensel faktör olabileceğini göstermiştir. Yine çalışmalarda, antipsikotik ilaçların Gunn sıçanlarının davranışları üzerindeki etkisinin şizofreni hastalarıyla benzer olduğunu ve sosyal davranışları geliştirdiğini göstermiştir (17,95).

Yakın tarihli bir çalışmada, bilirubinin esas olarak beyindeki glutamat devrelerini etkilediği bildirilmiş olup, bu da doğumdan sonraki erken dönemde yüksek bilirubin seviyeleri ile şizofreninin gelişimsel hipotezi arasındaki potansiyel bağlantıyı daha da desteklemiştir. Yine fare astrositleri üzerine yapılan bir çalışmada HO^{-1} 'in aşırı ekspresyonu, Dopamin artışı ve dopamin reseptör-1 (DR1) azalmasıyla sonuçlanmış ve şizofreni benzeri özelliklerle bağlantılı bulunmuştur (96,97).

2.3.8. Bilirubin ve Terapötik Doz Aralığı

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, BR seviyelerinin 0,5 ile 200 μ M arasındaki konsantrasyonlara ulaşacak şekilde artırılmasının çok çeşitli dokularda ve yaralanma türlerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Hücre kültürü modellerini ve

perfüze edilmiş organları kullanan çalışmalar, 10-20 µM aralığındaki mikromolar dozların en etkili olduğu, ancak 25 µM'nin üzerindeki konsantrasyonların apoptozu indüklediği dar bir terapötik aralık göstermektedir (98,99).

2.4. ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR

Bilişsel işlevlerde bozulma, psikotik bozukluklara spesifik olmasa da, psikotik bozukluklarında dahil olduğu hastalıkların temel bir özelliğidir. Şizofreni'nin dementia preacox olarak tanımlanmasıyla birlikte bilişsel eksikliklerin varlığı hastalığın seyrinde bildirilmiştir ve antipsikotik ilaçların hastalığın bilişsel eksikliklerine etki etmediği bildirilmiştir (100). Araştırmalar şizofreni hastalarında işlevsel bozulmanın, psikotik bulguların şiddetiyle değil bilişsel bozuklukla en güçlü şekilde ilişkili olduğunu ileri sürmekte ve antipsikotik ilaçların bu günlük yaşam aktivitelerini iyileştirmekte minimum düzeyde etkili olduğunu belirtmiştir (101,102).

Bu nedenle şizofreni hastalarında bilişsel fonksiyonları iyileştirmeye yönelik müdahaleler, hastaların işlevselliğini ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemli bir hedeftir.

Psikotik belirtiler genellikle 18-25 yaşları arasında ortaya çıkarken, şizofreni hastalarında bilişsel bozukluklar çok daha erken dönemlerde görülmektedir. Bu bilişsel bozulmanın özellikle genetik risk etkenleri ve erken gelişimsel zararlardan kaynaklanan nörogelişimsel bir bozukluğun göstergesi olarak ifade edilmektedir. Ancak hastalığın ilerleyici seyri sebebiyle nörodejeneratif bir süreç olduğu yönünde çalışmalar da mevcuttur (103–105).

2.4.1. Şizofrenide Hastalık Öncesi Bilişsel İşlev

Şizofreni hastalığının başlangıcından önce de hem genel (örn.IQ) hem de spesifik (örn. İşlem hızı) bilişsel bozukluklar görüldüğüne dair fikir birliği yıllardır süren araştırmaların sonucudur. Premorbid bozukluklarla tutarlı olarak, birinci derece akrabalar da bilişsel bozukluklar göstermektedir ve birinci derece akrabada psikoz varlığı şizofreni hastalarında premorbid bilişsel bozulmanın şiddetini artırmaktadır. Şizofrenide premorbid bilişsel bozukluklara ilişkin araştırmaların tutarlılığına rağmen şizofreni de bilişsel bozulmanın doğası ve seyri konusunda daha az fikir birliği vardır (103,106,107).

Daha sonra şizofreni gelişen çocuk ve ergenlerde genel bilişsel yeteneklerde eksiklikler görülür ve bu bireylerde tutarlı IQ da düşüklükler gözlenmiştir. IQ'daki her bir puanlık düşüş için şizofreni riskinin %3,7 kat arttığına dair kanıtlar vardır. Hastalık öncesi IQ azalmasının orta etki büyüklüğü olduğu ifade edilmiştir bu da yaklaşık IQ'da 8-10 puanlık düşme anlamına gelmektedir. Yine benzer şekilde hastalık öncesi kötü okul performansı genellikle artan şizofreni riskiyle ilişkilidir (108–110).

IQ ve akademik başarı açısından genelleştirilmiş bilişsel bozuklukların yanı sıra, bazı bilişsel alanlarda hastalık öncesi spesifik bozukluklar da mevcuttur. Bu alanlar arasında dikkat, bellek, muhakeme, yürütücü işlevler ve işlem hızında hastalık öncesi bozulma gösterilmiştir (109,111).

Ayrıca, hastalığın prodromal, ilk dönem ve kronik evreleri de dahil olmak üzere şizofreni seyri boyunca işlem hızında bozulma olduğunu gösteren araştırmalarla tutarlı olarak, işlem hızında premorbid bozulma olduğu da gösterilmiştir. Bilişsel bozulma alanları içerisinde işlem hızının, epizodik bellek, yürütücü işlevler ve çalışma belleği fonksiyonlarından daha fazla etkilendiği ve bozulmanın daha çok olduğu belirtilmiştir. Sözel yeteneklerden özellikle alıcı dil, premorbid bilişsel bozukluklarla tutarlı bir şekilde ilişkilidir. Şizofreni teşhisi konan çocuklar, çocuklukta alıcı dil bozuklukları sergilemektedir. Alıcı dil bozukluğu teşhisi konan çocukların %10'unda daha sonra şizofreni gelişmiştir; bu da şizofreni için bir risk faktörü olarak alıcı dilde erken bir eksiklikle tutarlıdır (108–112).

2.4.2. Bilişsel Bozuklukların Nörogelişim Modeli

Premorbid bilişsel eksiklikler, bozukluğun en erken belirtilerinin bilişsel gelişimdeki hafif anormallikler olduğunu öne süren şizofreninin nörogelişimsel modelini desteklemektedir (110).

Yapılan çalışmalar; şizofreninin doğası gereği nörogelişimsel olan bilişsel bir hastalık olduğu fikrinde birleşmektedir: bilişsel eksiklikler psikoz başlangıcından önce mevcuttur, bilişsel yetenek genetikten etkilenir ve bilişsel bozulma, işlevselliğin bağımsız bir belirleyicisidir (113). Ayrıca, şizofreni hastalarının semptom profillerindeki büyük heterojenliğe rağmen, şizofreni hastalarının tahmini %98'i annelerinin eğitim düzeyine göre beklenenden daha düşük bilişsel işlevselliğe sahiptir

(114). Bu nedenle, hastalığın erken dönemindeki bilişsel bozukluk, anormal nörogelişim için kritik bir kanıttır ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde semptomların ortaya çıkması için temel bir özellik ve risk faktörü olarak düşünülmelidir (115).

Şizofrenide premorbid bilişsel bozukluğun varlığı iyi tanımlanmış olsa da, şizofreninin durağan premorbid değişikliklerle mi yoksa bozukluğun başlangıcından önce artan bilişsel eksikliklerle mi ilişkili olduğu da dahil olmak üzere bu anormal nörogelişimin doğasına ilişkin çelişkili bulgular vardır. Dikkat, sözel beceriler'in dahil olduğu durağan değişiklikler için kanıtlar vardır ancak araştırmaların çoğu şizofreni başlangıcından hemen önce bilişsel eksikliklerin arttığını göstermektedir (24,103,110). Bu tutarsız sonuçlar ise; şizofrenide sözel becerilerdeki eksikliklerin erken ortaya çıkabileceği ve çocukluk döneminde sabit kalacağı, ergenlik döneminde sözel olmayan becerilerde artan bir bozulmaya katkıda bulunabileceği ve bu becerilerdeki bozulmanın sözel becerilerdeki bozulmayı kötüleştirebileceği üzerinedir (110).

2.4.3. Kronik Şizofreni ve İlk Atak Şizofrenide Bilişsel Bozulma

İlk atak şizofrenide yapılan bir metaanalizde 10 bilişsel alanda orta ile büyük ölçekli bozukluklar olduğu, test edilen tüm alanların önemli ölçüde bozulduğu ortaya konmuştur. En büyük bozulma alanları anlık sözel hafıza ve işlem hızı olarak saptanmıştır. Motor beceriler en az bozulmayı gösterirken kontrollere kıyasla yine de önemli bir bozulma gösterilmiştir. Kronik hastalarla karşılaştırıldığında ise ilk atak şizofrenide görülen bilişsel bozulma benzer sonuçlar lehinedir. Bilişsel alanda en büyük etkilenme ise sözel bellek, işlem hızı ve çalışma belleği olarak gösterilmiştir. Sözel bellek kronik şizofreni hastalarında da en etkilenen alan olarak belirtilmiştir. Yine benzer şekilde işlem hızı, dikkat ve uyanıklık, sözel öğrenme, görsel öğrenme, muhakeme ve problem çözme alanlarında da benzer eksiklikler saptanmış ve ilk atak ve kronik şizofreni arasında global bilişsel alandaki bozulma benzer kalmaktadır. Yine yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular, psikozun erken evrelerinde ilaç kullanımından bağımsız önemli bir bilişsel bozukluğun varlığını güçlü şekilde desteklemektedir (24,25,111).

Şizofrenide görülen bilişsel bozulma, nöroleptiklerin yokluğunda ve hastalığın kronikleşmesinden öncede görülmüş bu nedenle antipsikotik ilaçların veya hastalığın ilerlemesine bağlı bir dejenerasyonun sonucu değildir. Boylamsal çalışmalar istikrarlı bir bilişsel bozulma profili olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla veriler, küresel bilişsel eksikliklerin şizofreninin temel bir özelliği olduğunu ve psikozun ilk atağında son haline yakın bir şekilde mevcut olduğunu göstermektedir.

2.4.4. Kronik Şizofrenide Bilişsel Bozulma

Şizofreni hastalarının %80 kadarında bilişsel eksiklik gözlemlenmiştir. Bilişsel bozulma hastalığın temel özelliklerinden biridir ve hastalığın her fazında gözlenmekte ve görece stabil kalmaktadır. Şizofreni hastalarında tüm bilişsel değişkenlerde kontrollere kıyasla orta ile büyük etki düzeyinde bozulmalar saptanmıştır. Aynı zamanda bu bilişsel bozulmanın hastalık sürecinin bir parçası olarak dejenere olmadığı, düzeyinin istikrarını sürdürdüğü görülmüştür (24,111,116).

Şizofreni hastalarında işlevsellikte görülen bozulmada, bilişsel eksiklikler, klinik semptomlardan daha etkin rol oynamaktadır. Bilişsel fonksiyonlarda en belirgin kayıpların dikkat, çalışma belleği, sözel bellek ve yürütücü işlevlerde olduğu bildirilmiştir (113).

Yapılan çalışmalarda işlem hızı ve sosyal bilişin şizofreni hastalarını kontrollerden en iyi şekilde ayırdığı bulunmuştur. İşlem hızı, görsel öğrenme ve dikkat veya uyanıklık fonksiyonlarının hastaların işlevselliğini ayırt etmede önemli olduğu bildirilmiştir (106).

İşlem hızının ve daha da spesifik olarak rakam sembol kodlamasının şizofrenideki bilişsel bozulmada hassas rolü ifade edilmiştir. Rakam sembol kodlamasının bozulmadaki hassasiyeti; sürekli dikkat, hafıza, motor hızı ve strateji oluşturma dahil birçok fonksiyonu içermesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (117,118).

2.4.4.1. Dikkat ve vijilans

Dikkat, kişinin çevresinde meydana gelen uyaranlara zihinsel alıcılarını yönlendirmesi ve duyu organları aracılığı ile algılayabilmesidir. Bilgiyi işlemlere

açısından dikkat önemli bir yer tutar. Seçici dikkat, bazı uyaranlara çevresel uyaranları yok sayarak odaklanabilme becerisidir. Vijilans veya dikkati sürdürme ise hedef uyarana yönelik dikkati sürdürme ve odaklamadır. Vijilansta bozulma, hastaların önemli yönergeleri takip etmesini, sosyal hayattaki iletişimini, terapi ve tedavi sürecini, kitap okumak, televizyon izlemek gibi günlük aktiviteleri yerine getirmesini zorlaştırır (119).

2.4.4.2. Bellek ve öğrenme

Bellek işlevleri bilginin kaydedilmesini, depolamasını ve geri çağırılmasını içerir. İşlemsel bellek, motor hareketleri öğrenme becerisini içerir. Epizodik bellek, gün içinde planlanan şeylerin yapılıp yapılmadığının hatırlanmasını çevresel ve kişisel olayları hatırlamayı içerir.

Sözel bellek, sözel bilgileri öğrenmeyi ve hatırlamayı içerir. Görsel bellek, daha önce görülen görsel uyarıcıları ayrıntılı olarak hatırlayabilme becerisidir. Genel olarak sözel belleğin görsel bellekten daha çok bozulduğu ifade edilmiştir.

Genel olarak şizofrenide öğrenme süreçleri akılda tutma fonksiyonundan daha fazla bozulmuştur (119–121).

2.4.4.3. Yürütücü işlevler

Yürütücü işlevler, nihai olarak amaçlı, hedefe yönelik davranışla sonuçlanan çok çeşitli bilişsel süreçleri kapsar. Kavramsallaştırma, problem çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama yapma gibi beceriler yürütücü işlev fonksiyonlarıdır. Nöropsikolojik araçları kullanan araştırmalar, birçok şizofreni hastasının yürütücü işlev süreçlerinin çoğunda zorluk yaşadıklarını bulmuşlardır (122).

2.4.4.4. İşlem hızı

Şizofreni hastalarında işlem hızındaki bozulma bağımsız yaşama becerisini, günlük yaşamını ve iş yaşamını etkilemektedir.

2.4.4.5. Sözel akıcılık

Fonolojik akıcılık, kişinin belli harfle başlayan kelimeleri 60 sn içerisinde sayabilme becerisini içerir. Semantik akıcılık ise belli bir kategoride kelimeleri üretebilme yetisidir. Şizofreni hastaları, sağlıklı kontrollere kıyasla az kelime üretmenin yanında uygunsuz kategoriden örnekler verdikleri gösterilmiştir (119).

2.4.4.6. Yakın Bellek/Çalışma Belleği

Bilgilerin akılda tutulduğu ve uzun süreli hafıza için işleme sokmak üzere transfer edildiği bellek çeşididir. Çeşitli yazarlar tarafından çalışma belleği şizofrenideki bilişsel bozulmanın temel bileşeni olarak görülmüştür. Bozulmuş olan dikkat, planlama, bellek ve zeka alanlarıyla çalışma belleği arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır (119). Çalışma belleğinde bozulma şizofreni hastalarında bellek kaybından ziyade, yürütücü işlevlerde bozulmayla ilişkili görülmüştür (123).

2.4.4.7. Sosyal Biliş

Bilişsel fonksiyonlar ve sosyal defisit arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da şizofreni hastalarının belirli görevleri yerine getirmede zorlular yaşadıkları saptanmıştır. Aynı zamanda klinik açıdan kötü gidişata sahip ilk atak psikoz hastalarında tüm sosyal biliş alanlarında belirgin zorluklar yaşadıkları gösterilmiştir (119,124).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne bağlı psikiyatri kliniklerinde çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan çalışmaya katılmak için yazılı ve sözel onam vermiş şizofreni tanılı hastalar ile sağlıklı kontrollerden oluşmaktadır.

Çalışma için Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'ndan 01.11.2022 tarihinde 660 protokol numarası ile, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 02.09.2022 tarihinde 20/9 kayıt sayısı ile onay alınmıştır.

3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri kliniklerinde çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan çalışmaya katılmak için yazılı ve sözel onam vermiş DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanılı hastaların, hastalık alevlenme ve iyileşme dönemlerinde değerlendirilmesi ile sosyodemografik özellikler açısından hastalarla benzer, daha önceden psikiyatrik herhangi bir şikayeti olmayan ve yapılan görüşmede psikiyatrik bir hastalığı olmadığı anlaşılan sağlıklı kontrollerden oluşmaktadır.

Bilgilendirme metnini okumuş, bilgilendirilmiş onamı alınmış olan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden 72 hasta ve 45 kontrol olmak üzere toplam 117 gönüllü araştırmaya katılmıştır. Gönüllülerden kontrol grubunda 1 kişi de kan sonuçlarında HBV saptanması üzerine 1 kişi de de kan sonuçlarında laboratuvar kaynaklı sorun yaşanması sebebiyle, 2 kişi araştırmadan çıkarılmış 43 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubunda 1 kişinin kan sonuçlarında HBV saptanması 1 kişide HCV saptanması 1 kişinin karaciğer enzimlerinde yükseklik görülmesi, 2 hastanın tedavi altında iken kardiyak patoloji ve menenjit geçirmesi üzerine dış merkeze sevkini olması, 1 hastanın takiplerde tanısının değişmesi, 1 hastanın idrar toksikoloji sonucunda psikoaktif madde saptanması ve 2 hastanın

taburculuğunda araştırmadan çıkmak istemesi üzerine 9 kişi araştırma dışı bırakılmış 63 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Toplamda 106 kişi ile çalışma tamamlanmıştır.

3.2.1. Hastalar İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş arasında olmak
- Okur yazar olmak
- Zeka geriliği olmaması
- DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak
- Sistemik ve/veya nörolojik tıbbi durumun bulunmaması
- Hepatobiliyer hastalık öyküsünün olmaması
- Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğunun olmaması
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra hasta ve/veya vasisinin çalışmaya katılmaya yazılı onay vermiş olması
- Başvurudan en az 2 ay önce antipsikotik tedavi öyküsünün bulunmaması

3.2.2. Sağlıklı Kontroller için Çalışmaya Dahil Edilme kriterleri

- 18-65 yaş arasında olmak
- Zeka geriliği olmaması
- Okur yazar olmak
- Sistemik ve/veya nörolojik tıbbi durumun bulunmaması
- Hepatobiliyer hastalık öyküsünün olmaması
- Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu olmaması
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmaya yazılı onay vermiş olması

3.3. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından, hastalar ve sağlıklı kontroller için hazırlanan, iki farklı veri formudur. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum gibi sosyodemografik özellikler ile hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, elektrokonvülsif tedavi öyküsü gibi klinik özellikleri içerirler.

3.3.2. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (KPDÖ)

Overall ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetini ve değişimini ölçmek için kullanılan bu ölçek, yarı yapılandırılmış olup, 18 maddeden oluşur. Her madde 0-6 puan arasında değerlendirilir ve toplam puan hepsinin toplamından oluşur. 15-30 puan minör sendrom, 30 ya da daha üzeri majör sendromu ifade eder. Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Soykan tarafından yapılmıştır (125,126).

3.3.3. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Şizofreni hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla Kay ve ark. tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir. Genel psikopatoloji (on altı soru), pozitif belirtiler (yedi soru) ve negatif belirtiler (yedi soru) olmak üzere otuz maddelik üç alt ölçekten oluşur. Yedili Likert tipinde yarı yapılandırılmış bir ölçektir. Yüksek puanları ile hastalık şiddeti koreledir. Türkçe geçerlilik güvenilirliği Kostakoğlu ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada PANSS pozitif/negatif psikotik belirtilerin tanımlanması, hastalığın şiddetinin belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır (127,128).

3.3.4. Klinik Global İzlenim Ölçeği (CGI)

Guy ve ark.'ı tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçeğin, şiddet, global iyileşme ve yan etki düzeylerini gösteren 3 alt ölçeği vardır (129). Klinik çalışmalar sırasında hastaların değerlendirilmesi ve ilerleyen takip sürecindeki tedaviye bağlı oluşan değişiklikleri gözlemek amacıyla geliştirilmiştir. Çalışmamızda hasta gruba akut alevlenme döneminde hastalık şiddeti alt ölçeği, tedavi sonrası dönemde ise iyileşme ve yan etki düzeyi alt ölçeği uygulanmıştır.

3.3.5. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA)

Nasreddine ve ark. (2005) tarafından hafif düzeyde kognitif bozukluklar için özel olarak geliştirilen ve değişik bilişsel işlevleri değerlendiren MOCA hızlı bir tarama testidir. MOCA’da değerlendirilen işlevler dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. MOCA’nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30’dur. Türkçe geçerlik güvenirlik çalışması 2014 yılında Özdilek ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (130,131).

3.4. İŞLEM

Araştırmamıza Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri kliniklerinde, DSM-5’e göre şizofreni tanılı 63 hastanın alevlenme ve iyileşme dönemleri ile sağlıklı gönüllü 43 kişi alınmıştır.

Çalışmaya katılan tüm hastalar ve sağlıklı gönüllülerden, çalışmanın amacı hakkında bilgi veren, yazılı bilgilendirilmiş onam formu ile onayları alınmıştır.

DSM-5’e göre şizofreni tanılı en az 2 aydır tedavisiz, akut alevlenme ile başvuran hastalardan 10-12 saatlik açlık sonrası saat 07:00-10:00 arasında serum bilirubin ölçümü yapılmış, sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuş, PANSS, CGI, KPDÖ ölçekleri uygulanmıştır. Başka klinisyenler tarafından tedavi edilen hastalar CGI ölçeğine göre remisyona girdiği dönemde tekrar bilirubin ölçümü yapılmış PANSS, KPDÖ ölçekleri uygulanmış ve bilişsel fonksiyonlar MOCA ölçeği ile değerlendirilmiştir.

Sağlıklı kontrol grubundan da 10-12 saat açlık sonrası, sabah saat 07:00-10:00 arasında serum bilirubin ölçümü yapılmış, sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuş ve MOCA ölçeği uygulanmıştır.

Bilirubin ölçümünde Roche/Hitachi cobas c test kiti kullanılmış, standart numune alma tüpleri veya ayırma jeli içeren tüpler kullanılarak toplanan serum veya heparinize plazma’dan kolorimetrik yöntemi ile total bilirubin, diazo metodu ile direkt bilirubin düzeyi Cobas C 501(Roche, Mannheim, Germany) cihazı ile ölçülmüştür.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile analiz edilmiştir. Post-hoc power (güç) hesaplaması GPower 3.1.9.7 programı kullanılarak correlation:point biserial model üzerinden hesaplanarak yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-wilk testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada veriler frekans (%), mean±standart sapma (SD), minimum, median ve maksimum değerleri kullanılarak verilmiştir. İki grup arası karşılaştırmalarında kategorik verilerde Ki kare veya Fisher exact test, normal dağılım gösteren parametrik veriler için Independent t test ve non-parametrik veriler için Mann Whitney U test kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümler Paired-t test ve Wilcoxon test ile değerlendirilirken üç grup karşılaştırmaları Kruskal-wallis test ile yapılmıştır. Korelasyon değerlendirmeleri için Spearman testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamıza 2022-2023 tarihler arasında Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri kliniklerinde, toplam 63 hasta 43 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 106 kişi dahil edilmiştir. Katılımcıların 70'i (%66) erkek, 36'sı (%34) kadın, yaş ortalaması 40,11±11,45 idi. Hasta grup ve kontrol grubunu demografik verileri Tablo-3'de verilmiştir. İki grup arasında demografik veriler kıyaslandığında eğitim düzeyi ($p=0,002$), medeni durum, meslek, soygeçmiş, suicide öyküsü ($p<0,001$) ve adli öykü ($p=0,004$) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta grup ile kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması

		Grup				p değeri
		Hasta Grup		Kontrol Grubu		
		n	Yüzde %	n	Yüzde %	
Cinsiyet	Erkek	42	66,7%	28	65,1%	0,869
	Kadın	21	33,3%	15	34,9%	
Eğitim Düzeyi	İlkokul	18	28,6%	11	25,6%	0,002*
	Ortaokul	18	28,6%	1	2,3%	
	Lise	18	28,6%	16	37,2%	
	Lisans/Üniversite	9	14,3%	15	34,9%	
Medeni Durum	Evli	10	15,9%	28	65,1%	<0,001*
	Bekar/boşanmış	53	84,1%	15	34,9%	
Meslek	Çalışıyor	3	4,8%	38	88,4%	<0,001*
	Çalışmıyor/Emekli	60	95,2%	5	11,6%	
Kiminle Yaşadığı	Aile	53	84,1%	34	79,1%	0,505
	Yalnız	10	15,9%	9	20,9%	
Soygeçmiş	Var	29	46,0%	3	7,0%	<0,001*
	Yok	34	54,0%	40	93,0%	
Adli Öykü	Var	19	30,2%	3	7,0%	0,004*
	Yok	44	69,8%	40	93,0%	
Suicide Öyküsü	Var	17	27,0%	0	0,0%	<0,001*
	Yok	46	73,0%	43	100,0%	

Ki kare, Fisher exact test, $p<0.05$ olarak anlamlı

4.2. GRUPLARIN ÖLÇEK PUANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların tedavi öncesi yapılan CGI hastalık şiddeti değerlendirme ortalaması $5,89 \pm 0,92$, tedavi sonrası CGI düzelme değerleri $2,17 \pm 0,61$, CGI yan etki değerlendirmesi $1,57 \pm 0,50$ olarak saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta grubun CGI değerlendirmeleri

	Hasta Grup
CGI hastalık şiddeti Ort $\pm$ SS Min/Med/Maks	$5,89 \pm 0,92$ 1,00/6,00/7,00
CGI Düzelme TS Ort $\pm$ SS Min/Med/Maks	$2,17 \pm 0,61$ 1,00/2,00/3,00
CGI Yan etki TS Ort $\pm$ SS Min/Med/Maks	$1,57 \pm 0,50$ 1,00/2,00/2,00

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PANNS değerleri incelendiğinden tüm alt grup ve toplam değerlerde ve KPDÖ değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta grubun tedavi öncesi ve sonrası PANNS ve KPDÖ değerlerinin karşılaştırılması

Hasta	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
PANNS G Ort $\pm$ SS Min/Med/Maks	$64,78 \pm 9,36$ 47,00/64,00/92,00	$34,67 \pm 8,56$ 17,00/34,00/57,00	$<0,001^*$
PANNS P Ort $\pm$ SS Min/Med/Maks	$35,40 \pm 6,62$ 17,00/35,00/50,00	$14,90 \pm 5,77$ 7,00/14,00/40,00	$<0,001^*$
PANNS N Ort $\pm$ SS Min/Med/Maks	$31,56 \pm 6,80$ 18,00/32,00/47,00	$19,59 \pm 6,00$ 11,00/19,00/33,00	$<0,001^*$
PANNS Toplam Ort $\pm$ SS Min/Med/Maks	$131,62 \pm 17,86$ 87,00/134,00/167,00	$69,32 \pm 17,72$ 40,00/66,00/122,00	$<0,001^*$
KPDÖ Ort $\pm$ SS Min/Med/Maks	$57,11 \pm 11,43$ 6,00/58,00/82,00	$17,89 \pm 9,39$ 2,00/17,00/46,00	$<0,001^*$

Paired t test, Wilcoxon test

Hastaların tedavi sonrası MOCA değerleri ve kontrol grubu değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubun tedavi sonrası ve kontrol grubunun MOCA değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Tedavi Sonrası	Kontrol Grubu	p değeri
MOCA			$<0,001^*$
Ort $\pm$ SS	17,81 $\pm$ 5,70	25,00 $\pm$ 3,23	
Min/Med/Maks	4,00/19,00/27,00	17,00/25,00/30,00	

Indipendent t test

4.3. HASTA GRUBUN ÖLÇEK PUANLARININ SERUM BİLİRUBİN DÜZEYLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların tedavi öncesi yapılan CGI hastalık şiddeti değerlendirmesi ile tedavi öncesi bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde direkt bilirubin ($r=-,389$, $p=,002$), indirekt bilirubin ($r=-,333$, $p=,008$) ve total bilirubin ($r=-,364$, $p=,003$) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 7).

Hastaların tedavi sonrası CGI düzelme ve yan etki değerlendirmeleri ile tedavi sonrası bilirubin ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişkinin incelendiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 8-9).

Tablo 7. CGI tedavi öncesi hastalık şiddeti değerlendirmeleri ile tedavi öncesi bilirubin değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Spearman's rho		Direkt Bilirubin TÖ	İndirekt Bilirubin TÖ	Toplam Bilirubin TÖ
CGI Tedavi öncesi Hastalık şiddeti	r değeri	$-,389^{**}$	$-,333^{**}$	$-,364^{**}$
	p değeri	$,002^*$	$,008^*$	$,003^*$
	N	63	63	63

Tablo 8. CGI tedavi sonrası düzelme değerlendirmeleri ile tedavi sonrası bilirubin ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Spearman's rho		Direkt Bilirubin TS	İndirekt Bilirubin TS	Toplam Bilirubin TS
CGI Düzeltme Tedavi Sonrası	r değeri	,004	-,082	-,147
	p değeri	,975	,523	,249
	N	63	63	63
		Direkt Bilirubin Fark	İndirekt Bilirubin Fark	Toplam Bilirubin Fark
CGI Düzeltme Tedavi Sonrası	r değeri	-,114	-,191	-,112
	p değeri	,372	,133	0,381
	N	63	63	63

Tablo 9. CGI tedavi sonrası yan etki değerlendirmeleri ile tedavi sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Spearman's rho		Direkt Bilirubin TS	İndirekt Bilirubin TS	Toplam Bilirubin TS
CGI Yan etki Tedavi Sonrası	r değeri	-,022	-,120	-,146
	p değeri	,863	,349	0,252
	N	63	63	63
		Direkt Bilirubin Fark	İndirekt Bilirubin Fark	Toplam Bilirubin Fark
CGI Yan etki Tedavi Sonrası	r değeri	-,185	-,116	-,101
	p değeri	,146	,367	0,429
	N	63	63	63

Hasta grubun tedavi öncesi PANNS değerleri ile tedavi öncesi bilirubin düzeyleri arasında ilişki araştırıldığında PANNS P ve PANNS Toplam değerlerinin direkt, indirekt ve total bilirubin değerleri ile negatif yönde istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır (Tablo 10). Tedavi sonrası PANNS değerleri ile tedavi sonrası

bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 10. Tedavi öncesi PANNS değerleri ile bilirubin değerlerinin ilişkisi

Spearman's rho		Direkt Bilirubin TÖ	İndirekt Bilirubin TÖ	Toplam Bilirubin TÖ
Panns G Tedavi öncesi	r değeri	-,181	-,216	-,220
	p değeri	,156	,089	,082
	N	63	63	63
Panns P Tedavi öncesi	r değeri	-,437**	-,437**	-,451**
	p değeri	,000*	,000*	,000*
	N	63	63	63
Panns N Tedavi öncesi	r değeri	-,114	-,232	-,204
	p değeri	,374	,067	,109
	N	63	63	63
Panns Toplam Tedavi öncesi	r değeri	-,277*	-,326**	-,328**
	p değeri	,028*	,009*	,009*
	N	63	63	63

Tablo 11. Tedavi sonrası PANNS değerleri ile bilirubin değerlerinin ilişkisi

Spearman's rho		Direkt Bilirubin TS	İndirekt Bilirubin TS	Toplam Bilirubin TS
Panns G Tedavi sonrası	r değeri	,193	,101	,086
	p değeri	,129	,432	,503
	N	63	63	63
Panns P Tedavi sonrası	r değeri	,044	-,004	-,037
	p değeri	,732	,977	,773
	N	63	63	63
Panns N Tedavi sonrası	r değeri	,103	-,009	-,039
	p değeri	,421	,946	,759
	N	63	63	63
Panns Toplam Tedavi sonrası	r değeri	,168	,057	,044
	p değeri	,187	,656	,734
	N	63	63	63

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bilirubin ve PANNS değerleri farkları Tablo 12’te verilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bilirubin ve PANNS değerleri farkları arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 12. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bilirubin ve PANNS değerleri farkları

	Hasta Grup
Fark direkt bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,06±0,10 -0,17/0,05/0,48
Fark indirekt bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,22±0,28 -0,24/0,16/1,55
Fark total bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,29±0,38 -0,41/0,21/1,76
Fark Panns G Ort±SS Min/Med/Maks	30,11±9,40 9,00/29,00/56,00
Fark Panns P Ort±SS Min/Med/Maks	20,49±6,34 7,00/20,00/38,00
Fark Panns N Ort±SS Min/Med/Maks	11,97±4,75 3,00/12,00/23,00
Fark Panns Total Ort±SS Min/Med/Maks	62,30±17,87 22,00/61,00/108,00
Fark KPDÖ Ort±SS Min/Med/Maks	39,22±11,88 4,00/40,00/68,00

Tablo 13. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bilirubin ve PANNS değerleri farkları arasındaki ilişki

		Direkt Bilirubin fark	İndirekt Bilirubin fark	Toplam Bilirubin fark
Fark Panns G	r değeri	-,167	,009	-,047
	p değeri	,190	,947	,713
	N	63	63	63
Fark Panns P	r değeri	-,123	-,076	-,095
	p değeri	,335	,553	,459
	N	63	63	63
Fark Panns N	r değeri	-,130	-,060	-,017
	p değeri	,311	,642	,893
	N	63	63	63
Fark Panns total	r değeri	-,166	-,025	-,045
	p değeri	,193	,848	,724
	N	63	63	63
Fark KPDÖ	r değeri	-,058	,083	-,025
	p değeri	,654	,518	,843
	N	63	63	63

Spearman test

Hasta grubun tedavi öncesi KPDÖ değerleri ile tedavi öncesi bilirubin değerleri arasında ve tedavi sonrası KPDÖ ve tedavi sonrası bilirubin değerleri arasında ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta grubun KPDÖ değerleri ile bilirubin değerlerinin ilişkisi

Spearman's rho		Direkt Bilirubin TÖ	İndirekt Bilirubin TÖ	Toplam Bilirubin TÖ
KPDÖ Tedavi öncesi	r değeri	-,188	-,225	-,226
	p değeri	,139	,076	,074
	N	63	63	63
		Direkt Bilirubin TS	İndirekt Bilirubin TS	Toplam Bilirubin TS
KPDÖ Tedavi sonrası	r değeri	,112	,071	,067
	p değeri	,383	,579	,602
	N	63	63	63

MOCA değerlerinin tedavi sonrası bilirubin değerleri ile ilişkisi araştırıldığında hasta ve kontrol grubunda korelasyon saptanmaz iken çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin bilirubin düzeyleri ve MOCA değeri arasında indirekt bilirubin ($r=0,232$, $p=0,017$) ve total bilirubin ($r=0,267$, $p=0,006$) arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır (Tablo 15). İndirekt bilirubinin tüm katılımcılar için yapılan korelasyon değerlendirilmesinin post-hoc gücü 0,78 iken total bilirubin ile yapılan değerlendirme 0,88 saptanmıştır.

Tablo 15. MOCA değerleri ile tedavi sonrası bilirubin değerlerinin ilişkisi

			Direkt Bilirubin TS	İndirekt Bilirubin TS	Toplam Bilirubin TS
MOCA	Hasta Grup	r değeri	-,011	,040	,127
		p değeri	,932	,757	,322
		N	63	63	63
	Kontrol Grubu	r değeri	,017	-,010	-,003
		p değeri	,916	,948	,985
		N	43	43	43
	Tüm katılımcılar	r değeri	,081	,232*	,267**
		p değeri	,408	,017*	,006*
		N	106	106	106

Spearman test

4.4. GRUPLARIN SERUM BİLİRUBİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri incelendiğinden direkt, indirekt ve total bilirubin değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta grubun tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

Hasta	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Direkt Bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,19±0,11 0,06/0,16/0,61	0,13±0,07 0,03/0,12/0,51	<0,001*
İndirekt Bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,41±0,33 0,07/0,32/1,96	0,19±0,16 0,00/0,16/0,90	<0,001*
Total Bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,60±0,43 0,14/0,48/2,38	0,31±0,21 0,01/0,27/1,41	<0,001*

Wilcoxon test

Hastaların tedavi sonrası bilirubin değerleri ve kontrol grubu bilirubin değerleri karşılaştırıldığında indirekt ve total bilirubin değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubun tedavi sonrası ve kontrol grubunun bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Grup Tedavi Sonrası	Kontrol Grubu	p değeri
Direkt Bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,13±0,07 0,03/0,12/0,51	0,15±0,08 0,04/0,13/0,39	0,188
İndirekt Bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,19±0,16 0,00/0,16/0,90	0,30±0,18 0,04/0,26/0,74	<0,001*
Toplam Bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,31±0,21 0,01/0,27/1,41	0,45±0,25 0,12/0,40/1,12	<0,001*

Mann-Whitney U test

Hastaların tedavi öncesi bilirubin değerleri ve kontrol grubu bilirubin değerleri karşılaştırıldığında direkt bilirubin değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta grubun tedavi öncesi ve kontrol grubunun bilirubin değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Grup Tedavi öncesi	Kontrol Grubu	p değeri
Direkt Bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,19±0,11 0,06/0,16/0,61	0,15±0,08 0,04/0,13/0,39	0,041*
İndirekt Bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,41±0,33 0,07/0,32/1,96	0,30±0,18 0,04/0,26/0,74	0,063
Toplam Bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,60±0,43 0,14/0,48/2,38	0,45±0,25 0,12/0,40/1,12	0,070

Mann-Whitney U test

4.5. HASTALIĞA DAİR VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların hastanede yatış sayıları incelendiğinde 24'ünün ilk yatış, 22'sinin 5'ten az, 17'sinin 5'ten fazla yatışı olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 12'si EKT tedavisi almış iken 52'i EKT tedavisi almamıştır. Hastaların 9'unun klozapin kullanımı, 30 'unun depo antipsikotik kullanımı belirlenmiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta grubun hastalık ilişkili bilgileri

		Hasta	
		n	Yüzde %
Yatış Sayısı	İlk Yatış	24	38,1%
	5'ten az	22	34,9%
	5'ten fazla	17	27,0%
EKT Öyküsü	Var	12	19,0%
	Yok	51	81,0%
Klozapin Kullanımı	Var	9	14,3%
	Yok	54	85,7%
Depo Antipsikotik Kullanımı	Var	30	47,6%
	Yok	33	52,4%

4.6. HASTALIĞA DAİR VERİLERİN SERUM BİLİRUBİN DÜZEYİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların yatış sayısı, EKT öyküsü, depo antipsikotik kullanımı ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve tedavi öncesi ve sonrası fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanamadı (Tablo 20-21-22). Klopazin kullanımına göre bilirubin değerleri incelendiğinde tedavi sonrası total bilirubin ($p=0,005$) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanırken diğer değerler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 23).

Tablo 20. Hastaların yatış sayısı ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki

Yatış sayısı	İlk yatış	5'ten az	5'ten fazla	p değeri
Direkt bilirubin TÖ				0,381
Ort±SS	0,19±0,11	0,21±0,13	0,17±0,09	
Min/Med/Maks	0,06/0,16/0,53	0,07/0,20/0,61	0,07/0,13/0,37	
İndirekt bilirubin TÖ				0,474
Ort±SS	0,44±0,40	0,43±0,31	0,33±0,23	
Min/Med/Maks	0,17/0,30/1,96	0,07/0,40/1,28	0,07/0,29/0,98	
Total bilirubin TÖ				0,425
Ort±SS	0,64±0,50	0,65±0,43	0,50±0,30	
Min/Med/Maks	0,29/0,46/2,38	0,14/0,61/1,89	0,15/0,45/1,35	
Direkt bilirubin TS				0,167
Ort±SS	0,14±0,10	0,14±0,04	0,11±0,05	
Min/Med/Maks	0,03/0,11/0,51	0,06/0,13/0,23	0,07/0,10/0,22	
İndirekt bilirubin TS				0,474
Ort±SS	0,23±0,23	0,18±0,09	0,15±0,11	
Min/Med/Maks	0,00/0,16/0,90	0,04/0,17/0,38	0,01/0,14/0,43	
Total bilirubin TS				0,275
Ort±SS	0,33±0,30	0,32±0,13	0,26±0,15	
Min/Med/Maks	0,01/0,25/1,41	0,14/0,31/0,59	0,08/0,23/0,64	
Fark direkt bilirubin				0,662
Ort±SS	0,05±0,09	0,08±0,12	0,06±0,08	
Min/Med/Maks	-0,17/0,04/0,21	-0,08/0,07/0,48	-0,04/0,05/0,29	
Fark indirekt bilirubin				0,938
Ort±SS	0,22±0,32	0,25±0,29	0,18±0,22	
Min/Med/Maks	-0,24/0,17/1,55	-0,09/0,18/1,11	-0,16/0,16/0,81	
Fark total bilirubin				0,925
Ort±SS	0,30±0,41	0,33±0,41	0,24±0,29	
Min/Med/Maks	-0,41/0,21/1,76	-0,13/0,23/1,59	-0,20/0,19/1,10	

Kruskal-wallis test

Tablo 21. Hastaların EKT öyküsü ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki

EKT öyküsü	Var	Yok	p değeri
Direkt bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,19±0,07 0,08/0,19/0,31	0,19±0,12 0,06/0,16/0,61	0,489
İndirekt bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,36±0,19 0,07/0,34/0,79	0,42±0,35 0,07/0,30/1,96	0,875
Total bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,55±0,25 0,15/0,51/1,10	0,61±0,46 0,14/0,46/2,38	0,800
Direkt bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,14±0,07 0,03/0,12/0,26	0,13±0,07 0,05/0,12/0,51	0,745
İndirekt bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,26±0,20 0,03/0,17/0,74	0,17±0,15 0,00/0,15/0,90	0,177
Total bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,31±0,21 0,01/0,26/0,64	0,31±0,22 0,07/0,27/1,41	0,909
Fark direkt bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,05±0,06 -0,04/0,06/0,14	0,06±0,11 -0,17/0,04/0,48	0,752
Fark indirekt bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,11±0,09 -0,10/0,11/0,26	0,25±0,31 -0,24/0,18/1,55	0,085
Fark total bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,24±0,30 -0,14/0,20/1,09	0,30±0,40 -0,41/0,21/1,76	0,681

Mann-Whitney U test

Tablo 22. Hastaların depo antipsikotik kullanımı ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki

Depo antipsikotik kullanımı	Var	Yok	p değeri
Direkt bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,19±0,11 0,06/0,17/0,53	0,19±0,11 0,07/0,16/0,61	0,800
İndirekt bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,41±0,31 0,07/0,32/1,25	0,41±0,35 0,07/0,30/1,96	0,804
Total bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,60±0,41 0,15/0,47/1,78	0,61±0,45 0,14/0,48/2,38	0,863
Direkt bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,15±0,09 0,07/0,12/0,51	0,12±0,06 0,03/0,11/0,23	0,194
İndirekt bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,23±0,20 0,00/0,17/0,90	0,16±0,10 0,01/0,15/0,41	0,256
Total bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,34±0,27 0,01/0,27/1,41	0,28±0,15 0,09/0,24/0,62	0,500
Fark direkt bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,05±0,09 -0,17/0,04/0,29	0,07±0,10 -0,07/0,05/0,48	0,436
Fark indirekt bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,18±0,25 -0,24/0,13/0,90	0,25±0,31 -0,09/0,17/1,55	0,164
Fark total bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,26±0,36 -0,41/0,19/1,16	0,32±0,39 -0,13/0,22/1,76	0,437

Mann-Whitney U test

Tablo 23. Hastaların klozapin kullanımı ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki

Klozapin kullanımı	Var	Yok	p değeri
Direkt bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,17±0,08 0,10/0,14/0,31	0,20±0,12 0,06/0,16/0,61	0,760
İndirekt bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,33±0,20 0,13/0,29/0,79	0,42±0,34 0,07/0,33/1,96	0,377
Total bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,50±0,27 0,23/0,43/1,10	0,62±0,45 0,14/0,49/2,38	0,438
Direkt bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,11±0,06 0,06/0,10/0,26	0,14±0,08 0,03/0,12/0,51	0,197
İndirekt bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,16±0,22 0,01/0,11/0,74	0,19±0,15 0,00/0,17/0,90	0,069
Total bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,16±0,08 0,01/0,19/0,27	0,33±0,22 0,07/0,29/1,41	0,005*
Fark direkt bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,06±0,06 -0,01/0,05/0,20	0,06±0,10 -0,17/0,05/0,48	0,616
Fark indirekt bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,16±0,10 0,04/0,17/0,36	0,23±0,30 -0,24/0,16/1,55	0,922
Fark total bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,34±0,31 0,08/0,24/1,09	0,29±0,39 -0,41/0,20/1,76	0,438

Mann-Whitney U test

Hastaların ve kontrol grubunun demografik verilerine göre bilirubin düzeyleri incelendiğinde adli öykü ile bilirubin düzeyleri arasında kontrol grubunda istatistiksel anlamlı ilişki saptanmaz iken hasta grubun tedavi öncesi ve sonrası direkt bilirubin farkları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0,047) (Tablo 24-25).

Hastaların suicide öyküsü ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 26). Kontrol grubunda suicide öyküsü bulunmadığında karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 24. Hastaların adli öyküsü ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki

Hasta Grup Adli Öykü	Var	Yok	p değeri
Direkt bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,16±0,08 0,06/0,14/0,37	0,21±0,12 0,07/0,19/0,61	0,077
İndirekt bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,33±0,20 0,07/0,29/0,98	0,44±0,37 0,07/0,36/1,96	0,271
Total bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,49±0,27 0,15/0,45/1,35	0,65±0,48 0,14/0,53/2,38	0,216
Direkt bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,13±0,05 0,07/0,11/0,23	0,13±0,08 0,03/0,12/0,51	0,781
İndirekt bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,17±0,10 0,03/0,16/0,51	0,20±0,18 0,00/0,16/0,90	0,928
Total bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,31±0,15 0,10/0,27/0,74	0,31±0,24 0,01/0,26/1,41	0,579
Fark direkt bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,03±0,09 -0,17/0,02/0,29	0,07±0,10 -0,07/0,06/0,48	0,047*
Fark indirekt bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,16±0,21 -0,24/0,16/0,81	0,24±0,31 -0,16/0,17/1,55	0,298
Fark total bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,18±0,29 -0,41/0,15/1,10	0,34±0,40 -0,20/0,24/1,76	0,112

Mann-Whitney U test

Tablo 25. Kontrol grubunun adli öyküsü ile bilirubin değerleri arasındaki ilişki

Kontrol Grubu Adli Öykü	Var	Yok	p değeri
Direkt bilirubin TS			0,321
Ort±SS	0,18±0,05	0,15±0,08	
Min/Med/Maks	0,13/0,18/0,22	0,04/0,13/0,39	
İndirekt bilirubin TS			0,603
Ort±SS	0,22±0,09	0,30±0,18	
Min/Med/Maks	0,13/0,23/0,31	0,04/0,27/0,74	
Total bilirubin TS			1,00
Ort±SS	0,40±0,08	0,46±0,25	
Min/Med/Maks	0,35/0,36/0,49	0,12/0,41/1,12	

Mann-Whitney U testi

Tablo 26. Hastaların suicide öyküsü ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki

Hasta Grup Suicide Öyküsü	Var	Yok	p değeri
Direkt bilirubin TÖ			0,792
Ort±SS	0,20±0,15	0,19±0,10	
Min/Med/Maks	0,06/0,15/0,61	0,07/0,17/0,53	
İndirekt bilirubin TÖ			0,816
Ort±SS	0,48±0,48	0,38±0,25	
Min/Med/Maks	0,08/0,37/1,96	0,07/0,31/1,25	
Total bilirubin TÖ			0,969
Ort±SS	0,69±0,61	0,57±0,34	
Min/Med/Maks	0,16/0,53/2,38	0,14/0,47/1,78	
Direkt bilirubin TS			0,529
Ort±SS	0,14±0,07	0,13±0,08	
Min/Med/Maks	0,05/0,12/0,26	0,03/0,11/0,51	
İndirekt bilirubin TS			0,535
Ort±SS	0,22±0,20	0,18±0,15	
Min/Med/Maks	0,01/0,17/0,74	0,00/0,16/0,90	
Total bilirubin TS			0,975
Ort±SS	0,31±0,21	0,31±0,22	
Min/Med/Maks	0,01/0,29/0,74	0,07/0,27/1,41	
Fark direkt bilirubin			0,716
Ort±SS	0,07±0,14	0,06±0,08	
Min/Med/Maks	-0,17/0,04/0,48	-0,08/0,05/0,29	
Fark indirekt bilirubin			0,648
Ort±SS	0,26±0,44	0,20±0,20	
Min/Med/Maks	-0,24/0,14/1,55	-0,10/0,17/0,90	
Fark total bilirubin			0,914
Ort±SS	0,38±0,58	0,26±0,27	
Min/Med/Maks	-0,41/0,21/1,76	-0,14/0,21/1,16	

Mann-Whitney U test

Tablo 27. Hastaların cinsiyeti ile tedavi öncesi ve sonrası bilirubin değerleri ve fark bilirubin değerleri arasındaki ilişki

Hasta Grup Cinsiyet	Erkek	Kadın	p değeri
Direkt bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,20+0,13 0,06/0,16/0,61	0,19+0,08 0,09/0,18/0,31	0,569
İndirekt bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,43+0,38 0,07/0,30/1,96	0,37+0,17 0,13/0,35/0,79	0,594
Total bilirubin TÖ Ort±SS Min/Med/Maks	0,62+0,50 0,14/0,47/2,38	0,56+0,24 0,23/0,53/1,10	0,574
Direkt bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,14+0,08 0,06/0,12/0,51	0,13+0,07 0,03/0,11/0,26	0,478
İndirekt bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,20+0,15 0,03/0,16/0,90	0,17+0,18 0,00/0,15/0,74	0,179
Total bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,34+0,22 0,10/0,28/1,41	0,26+0,19 0,01/0,19/0,64	0,048*
Fark direkt bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,06+0,11 -0,17/0,05/0,48	0,06+0,07 -0,07/0,05/0,20	0,507
Fark indirekt bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,23+0,34 -0,24/0,15/1,55	0,20+0,12 0,05/0,18/0,56	0,277
Fark total bilirubin Ort±SS Min/Med/Maks	0,29+0,43 -0,41/0,18/1,76	0,31+0,24 0,01/0,24/1,09	0,199

Mann-Whitney U test

Tablo 28. Kontrol grubunun cinsiyeti ile bilirubin değerleri arasındaki ilişki

Kontrol Grup Cinsiyet	Erkek	Kadın	p değeri
Direkt bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,17+0,07 0,07/0,14/0,38	0,12+0,09 0,04/0,09/0,39	0,014*
İndirekt bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,34+0,17 0,08/0,30/0,74	0,21+0,17 0,04/0,19/0,72	0,006*
Total bilirubin TS Ort±SS Min/Med/Maks	0,51+0,22 0,17/0,45/1,12	0,34+0,25 0,12/0,29/1,11	0,005*

Mann-Whitney U test

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda şizofreni tanılı 63 hasta ve 43 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup; hastaların akut alevlenme döneminde serum bilirubin düzeyine bakılmış, iyileşme dönemindeki serum bilirubin düzeyi ile karşılaştırılmış ve serum bilirubin düzeyinin, hastanın klinik belirtileri ve bilişsel yetileri ile ilişkisi incelenmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta grup ve sağlıklı kontrol grubu, cinsiyet, yaş ortalaması ve kiminle yaşadığına dair sosyodemografik özellikleri bakımından benzerdir.

Şizofreni başlangıcı kişilerin daha çok eğitim, kariyer, evlilik, ebeveynlik gibi roller ve sorumlulukların geliştiği erken yetişkinlik dönemine denk gelmektedir. Bireylerin birçok yaşam rolü, sorumlulukları ve gelecek planları hastalığın atakları ile birlikte sekteye uğramakta, aile, sosyal ve iş hayatında işlevsellikleri bozmaktadır. Şizofreni hastalarında evlilik üzerine yapılan çalışmalarda bekar olma en sık görülen medeni durum olarak belirtilmiştir (132). Çalışmak, üretici aktivitelerde bulunmak şizofrenili bireylerin iyileşme ve toplumsal katılımında önemli bir role sahiptir. Her ne kadar iş hayatında olmak hastalık gidişatını olumlu etkilese de şizofreni izlem çalışmalarında bu kişilerin bir işe başlama ve sürdürme oranlarının oldukça düşük olduğu görülmektedir (133,134). Sosyodemografik özelliklerini bu yönlü değerlendirdiğimizde hastaların eğitim düzeyi evlenme oranları çalışma durumları kontrol grubuna göre literatürle uyumlu şekilde düşük görülmüştür (Tablo 3).

Şizofreni etiyolojisine dair yapılan aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları genetik geçişin önemini vurgulamakta, hastaların 1.ve 2. Derece yakınlarında şizofreni ve benzeri hastalık bulunma oranı yüksek saptanmaktadır (135,136). Dean ve arkadaşlarının çalışmasında, şizofreni hastalarının birinci derece yakınlarında psikotik bozukluk dışında herhangi bir psikiyatrik hastalık bulunması durumunda hastalık riskinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (137). Agerbo ve arkadaşlarının çalışmasında ise birinci derece yakınlarında psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmasının hemen hemen tüm psikiyatrik hastalıkların gelişmesiyle ilişkili olduğu aynı zamanda ailede psikiyatrik hastalık görülen kişi sayısı arttıkça bu riskin daha da arttığı bildirilmiştir (138). Çalışmamızda da aile öyküsünde şizofreni ve benzeri hastalık öyküsü olan grup,

kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmış ve yapılan çalışmaları destekler nitelikte bulunmuştur (Tablo 3).

Şizofreni hastalarında saldırganlık ve suç davranışının genel popülasyona göre yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Fazel ve arkadaşlarının çalışmasında çoğu şizofreni hastalarından oluşan majör psikiyatrik hastalığı olan kişilerin yaklaşık %5' inin şiddet içerikli ciddi suçları olduğu bildirilmiştir (139). Soyka ve arkadaşları, yatarak tedavi gören 1662 şizofreni hastasının 10 yıllık izlendiği çalışmada %10.7'sinin suça karıştığını bildirmişlerdir (140). Kocal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek hastalarda suç öyküsü daha yüksek bulunmuştur (141). Hastaların adli öyküsü değerlendirildiğinde, çalışmamızda suç işleme ve şiddet davranışına bağlı adli süreçler değerlendirildiğinde bu durum, hasta grupta, sağlıklı kontrollere göre literatürü destekler nitelikte yüksek saptanmıştır (Tablo 3).

Şizofreni hastalarında intihar ile ilişkili yapılan çalışmalarda hastalığa eşlik eden depresyon ve anksiyete bozukluğu, alkol madde kullanım bozukluğunun intihar davranışını artırdığı ve psikotik belirtilerin ve içgörünün de intihar davranışı üzerinde büyük etkisi olduğu bildirilmiştir. Sanrı ve varsanılar hastalar için olumsuz duyguduruma, umutsuzluğa ve bu duygularla ilişkili olarak da intihar girişimine sebep olabileceği özellikle emir veren işitsel varsanıların varlığı şizofreni hastalarında intihar girişim riskini getirmektedir. Depresyon varlığının şizofreni hastalarının yaklaşık yarısına eşlik ettiği tahmin edilmektedir. Postpsikotik depresyon özellikle intihar riski ile ilişkili bulunmuştur. Şizofreni hastalarında benlik saygısı düzeyinin genele göre daha düşük olduğu bildirilmektedir. Özellikle bozukluğun sebebiyet verdiği işlevsellik düzeyinde azalmalar, bakım verene ihtiyaç hali, geleceğe dönük umutsuzluk halinin etkili olduğu düşünülmektedir. Olumsuz benlik algısı ise beraberinde intihar düşüncesinde, depresyon oranlarında ve semptomlarda artışı doğurmaktadır. Hastalığın seyrinde iyilik haliyle birlikte içgörü kazanılması, hastalıkla ilgili farkındalığın gelişmesi; geleceğe dair umutsuzluğu getirebilmekte ve ani intihar girişimine yol açabilmektedir. Şizofreni hastalarında yaşam boyu intihar girişimi sıklığı %39.2 olarak bildirilmiş; şizofreni tanısı alan hastalarda, şizofreni hastalığı olmayanlara göre intihar riskinin 6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda hastaların %30-%40'ında intihar düşüncesi, %20-%40'ında intihar

girişimi olduğu, %10-%13'ünde intihar sonucu ölüm olduğunu göstermektedir (26,142–144). Tüm bu çalışmalarda da gösterildiği gibi çalışmamızda hasta grupta intihar öyküsü kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş olup literatürle uyumludur (Tablo3).

Psikolojik stres dönemlerinde aşırı miktarda serbest radikal üretilir ve bunlar patofizyolojik süreçte rol oynamaktadır (11). Endojen bir antioksidan olan bilirubinin, ROS ile reaksiyonu birçok oksidatif metabolitin oluşmasına sebep olmaktadır. Yapılan bir çalışmada şizofreni hastalarında akut alevlenme döneminde kontrol grubuna göre idrarda bilirubin metabolitleri anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (11). Bilirubin tüketimine bağlı metabolitlerde artış saptanan bu çalışmada stres altında bilirubinin bir antioksidan olarak kullanıldığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalık şiddetini değerlendirdiğimiz CGI şiddet alt ölçeği ve PANNS ölçeğinin PANNSP ve PANNST değerleri ile akut alevlenme döneminde bakılan serumdan direkt, indirekt ve total bilirubin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 7, Tablo 10). Bu bize hastalık şiddeti arttıkça antioksidan ihtiyacının arttığını ve bilirubinin kullanımına bağlı serum düzeylerinin düştüğü sonucuna varmamızı sağlamakla birlikte başka bir çalışmada serum bilirubin düzeyleri yükseldikçe hastalık şiddetinin arttığı belirtilmiştir (145). Yine Myaoka ve arkadaşlarının çalışmasında hiperbilirubinemisi olan hastalar, hiperbilirubinemisi olmayan hastalara göre PANSS'nin pozitif ve genel psikopatoloji alt ölçeklerinde önemli ölçüde daha yüksek puanlar göstermiştir (146). Serum bilirubin düzeyi yükseldikçe hastalık şiddetinin arttığının gösterildiği çalışmalar daha çok hiperbilirubinemisi olan şizofreni tanıli hastalar üzerinedir. Bizim çalışmamızda hiperbilirubinemi olan hasta grubu olmayıp bilirubin değerleri referans aralığında görülmüştür. Mevcut yayınlarda hiperbilirubinemi varlığı hastalık şiddetinin artırabileceğini ifade ederken bizim çalışmamızda normal aralıkta bilirubin değerleri varlığında akut psikotik alevlenme döneminde özellikle pozitif semptomların yarattığı strese bağlı bilirubin tüketimine bağlı bir düşüklük olabileceğini akıllara getirmektedir.

Becklen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tedavisiz kalınan psikoz süresi (Duration of Untreated Psychosis-DUP) ile bilirubin düzeyleri arasında ters bir korelasyon olduğu yani daha düşük bilirubin seviyelerinin daha uzun DUP ile ilişkili

olduğu bildirilmiştir. Daha uzun DUP daha şiddetli şizofreni belirtileri ile ilişkilendirilmektedir ve daha uzun DUP ve daha düşük bilirubin seviyeleri, bu bireylerde daha uzun strese maruz kalmayı ifade edebilir (147). Çalışmamızda da hastalık şiddeti arttıkça bilirubin düzeyinin azaldığı saptanmıştır ve mevcut birçok çalışmayı destekler niteliktedir.

Serum bilirubin düzeyi, hastalığın pozitif belirtileri ve hastalık şiddeti ile ilişkili görülmekle beraber akut alevlenme ile de ilişkili görülmektedir. Şizofreni hastalarının ortalama bilirubin düzeyinin referans aralığında olmasına rağmen, bipolar ve psikiyatrik olmayan hastalardan önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (148). Çalışmamızda akut alevlenme döneminde serum indirekt ve total bilirubin düzeyleri kontrol grubuna göre yükseklik görülmekle birlikte özellikle direkt bilirubin değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (Tablo 18). Sonuçlarımızı destekler nitelikte olmakla birlikte bazı çalışmalarda da bilirubin düzeyi ile şizofreni bozuklukları arasındaki ilişkinin akut psikoz epizodlarında daha güçlü olduğu ve akut alevlenme döneminde serum bilirubin değerlerinde yükseklik olduğu öne sürülmüştür (18,149). Bizim sonuçlarımızda ise diğer çalışmalardan farklı olarak akut alevlenme dönemi spesifik olarak direkt bilirubin yüksekliği ile ilişkili bulunarak literatüre katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda hastaların akut alevlenme ve remisyon döneminde uygulanan PANNS ve KPDÖ karşılaştırıldığında remisyon döneminde ölçek skorlarında anlamlı azalma saptanmıştır (Tablo 5). Bu sonuçlara göre çalışmamıza alınan hastaların etkin tedavi aldığı ve bunun ölçek skorlarına yansıdığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda etkin tedavi ile PANNS ve KPDÖ ölçek puanlarında düşmeye ek olarak serum direkt, indirekt ve total bilirubin değerlerinde de anlamlı düşme saptanmıştır (Tablo 16). Yasukawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aynı hasta grubunda tedavi ile idrarda bilirubin metaboliti düzeyinde azalma olduğu bildirilmiştir (11). Rigato ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada tedaviye cevap ile şizofreni hastalarında serum bilirubin düzeyleri arasında ilişki bulunmuş, tedaviye yanıt başarısı ile serum bilirubin düzeylerindeki düşüş korelasyonu gösterilmiştir (145). Semnani ve arkadaşlarının çalışmasında da bilirubin düzeyindeki yükselme ve azalmanın psikotik semptomların alevlenmesi ve azalmasıyla benzerlik gösterdiği belirtilmiştir (148).

Mevcut literatürün de çalışmamızı destekler nitelikte olduğu gibi bilirubin düzeylerindeki değişikliklerin hastalığın seyrini öngörmeye özellikle bireysel olarak bilirubin değerlerinde yükselmenin akut atağı, düşmesinin ise hastalığın iyileşmesini öngörmeye bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bilirubin düzeylerindeki bu düşüşün antipsikotiklerin, antioksidatif etkisine bağlı olabileceği de yayınlarda belirtilmiştir (150). Diğer yandan antipsikotik tedavi ile her üç bilirubin düzeyinde azalma görülmesi, akut alevlenmeye serum bilirubin düzeylerinde yükselmenin sebep olabileceğini akıllara getirmektedir. Nitekim Miyaoka ve arkadaşları, şizofreni hastalarının akut atak döneminde hastane başvurularında sıklıkla beklenenden daha yüksek plazma İB konsantrasyonu olduğunu belirtmişlerdir (146). Diğer bazı yazarlar ise hiperbilirubinemi ile şizofreni akut psikoz epizodu arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve bilirubin seviyeleri ile psikoz şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (18,149).

MOCA ölçeği hafif ve ciddi bilişsel bozulmanın tespitinde etkin bir tarama testi olarak şizofreni hastalarında uygulanmıştır. MOCA'nın şizofreni hastaları için yararlı bir bilişsel tarama aracı olduğu gösterilmiştir. Testten 21 puan ve üzeri değerler normal kabul edilir (151). Çalışmamızda hasta grupta MOCA değerleri ortalama $17,81 \pm 5,70$ kontrol grubunda $25,00 \pm 3,23$ olarak saptanmıştır (Tablo 6). Bu sonuçlarla hasta grubun bilişsel fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz MOCA ölçek puanı kontrol grubundan istatistiksel olarak düşük saptanmış şizofreni de bilişsel bozulmanın varlığını destekler niteliktedir.

Şizofreni çok çeşitli psikotik belirtilerle bilinirken, araştırmalar bilişsel bozulmanın şizofreni tanılı hastalarda sık görülen bir semptom olduğunu ve hastalığın prognozunu, kişilerin sosyal işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (22,23,152). Yin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şizofreni'de bilişsel bozulmanın, hastalığın psikotik semptomların başlangıcından önce gelen temel bir özelliği olduğu ve hastalık seyri boyunca devam ettiği belirtilmiştir (20). Oksidatif stres, beyinde yapısal değişiklikler ve nöronlar arası bağlantı devrelerini etkileyerek, nörobilişsel beceriler üzerine zararlı etkileri olduğu belirtilmiştir (153,154). Bilirubin konsantrasyonundaki değişikliklerin, beyinde mikrogliya ve astrosit aktivasyonuna, miyelinizasyon hasarına ve nöron hücrelerinin

apoptozisine yol açabildiği ve bilişsel kapasiteyi etkileyebildiği ifade edilmiştir (155). Serum bilirubin seviyeleri, hafif kognitif bozukluğu ve subkortikal iskemik vasküler hastalığı olan hastalarda kognitif skorlarla pozitif korelasyon göstermiştir (20). Anlık bellek skoru ile serum total bilirubin konsantrasyonunun lineer bir korelasyon bulunmuştur (20). Yine Park ve arkadaşlarının koreli yetişkinler üzerinde yaptıkları bir çalışmada bilişsel bozulmanın, azalmış bilirubin konsantrasyonundan etkilenen lökoaraiosis anormalliği ile yakından ilişkili olduğu da gösterilmiştir (156). 2021 yılında Becklen ve arkadaşlarının ilk atak psikoz hastaları üzerine yaptıkları çalışmada da sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük plazma bilirubin düzeyi gösterilmiş olup bilirubin seviyelerinin bozulmuş bir bilişsel alan olan çalışma belleği ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu bilişsel bozulmanın azalan bilirubin konsantrasyonundan kaynaklanan antioksidan sistem kusurlarına bağlı olabileceği varsayılmıştır (147). Bilirubinin, tirozin hidroksilaz (TH) enzimini indüklediği ve invivo dopamin seviyelerini artırdığı belgelenmiştir. Öte yandan, bilirubinin dopamin sentezinin çeşitli adımlarını; tirozin alımı, dopamin geri alımı ve hücrel veziküler depolama, üzerindeki inhibitör etkisi de rapor edilmiştir (157,158). Bilirubinin dopamin düzeylerindeki bu çelişkili sonuçlarına rağmen dopamin azalmasına bağlı gelişecek bilişsel fonksiyon kaybında öncü etken olabileceği akıllara gelmektedir.

Çalışmamızda bilişsel fonksiyonları değerlendirdiğimiz MOCA ölçeği ile serum bilirubin arasında ilişki incelendiğinde, şizofreni tanılı hastalarda serum bilirubin düzeyi ile MOCA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken tüm grup değerlendirildiğinde serum indirekt ve total bilirubin düzeyleri ile ölçek değerleri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır (Tablo 15). Çalışmamızda örneklem büyütüldüğünde bilirubin değerleri ile bilişsel fonksiyonlar arasında ilişki saptanması yapılan çalışmaları destekler nitelikte bilirubin düzeylerinin bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir.

Müller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erkek şizofreni hastalarında hastaneye başvurdıkları akut atak dönemlerinde sıklıkla beklenenden daha yüksek plazma bilirubin düzeyi tespit edilmiş ve hastaların cinsiyetinin plazma bilirubin seviyeleri üzerinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir (12). Bizim çalışmamızda akut alevlenme döneminde hasta grupta cinsiyetler arasında serum bilirubin

düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte erkek hastalarda direkt, indirekt ve total bilirubin değerlerinde kadınlara göre yükseklik mevcuttur (Tablo 27). 2023 yılında yayınlanan Esposito ve arkadaşlarının yaptığı şizofreni hastalarında biyokimyasal parametrelerin cinsiyete göre değerlendirildiği bir makalede de erkek hastalarda serum bilirubin düzeyleri yüksek saptanırken kadın ve erkek bilirubin değerleri arasında istatistik olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (159). Erkek ve kadın hastalarda bilirubin değerlerindeki bu farklılıkta östrojenin hiperbilirubinemiye karşı koruyucu olduğunu, dopamin metabolizmasını etkileyerek hastalık başlangıcında koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir (160). Öte yandan hasta grupta tedavi sonrası bakılan serum bilirubin değerlerinin cinsiyete göre ayrımında total bilirubin düzeyi kontrol grubuna benzer şekilde erkek hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (Tablo 27). Bu bulgu akut psikotik alevlenmede özellikle erkek hastalarda total bilirubin rolüne dikkat çekmektedir. Şöyle ki akut dönemde hastalık şiddetine bağlı daha fazla bilirubin tüketimine bağlı olarak erkek cinsiyette, kadın cinsiyete göre istatistiksel olarak yükseklik saptanmazken remisyon döneminde erkek hastalarda, kadın hastalara oranla total bilirubin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bu sonuçlar kontrol grubuyla da uyumludur benzer şekilde kontrol grubunda erkeklerde bilirubin düzeyleri kadınlara göre anlamlı derecede yüksektir (Tablo 28).

Epidemiyolojik çalışmalarda, hafif yükselmiş toplam serum bilirubin(TB) ile kronik inflamatuvar durumlar (örn. Diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar) arasında ters bir korelasyon olduğu, hafif yükselmiş toplam serum bilirubin koruyucu olduğu birçok kez bildirilmiştir (161). Aynı zamanda, düşük TB düzeyleri nörolojik durumlarla (Parkinson hastalığı, multiple skleroz, otizm spektrum bozukluğu, bağımlılık, şizofreni, depresyon) ilişkilendirilmiştir, bu da bu pigmentin bir risk faktörü veya santral sinir sistemi hastalıklarının bir belirteci olduğunu düşündürmektedir (158). Parkinson hastalığının semptom şiddetinin düşük olduğu ilk evrelerinde TB'in arttığı belirtilirken tam tersine TB konsantrasyonundaki azalmanın kontrollerdeki seviyenin bile altına düşmesi, bu hastalığın en ağır aşamalara ilerlemesine eşlik ettiği belirtilmiştir (158,162). İB'nin proinflamatuvar sitokinlerden TNF α salınımını uyardığı nöroinflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (89). TNF α serum düzeyinin, ilk atak şizofreni hastalarında antipsikotik tedavisinden önce kronik

hastalara ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (163). Benzer şekilde Marques ve arkadaşları yayınladığı bir çalışmada İB düzeyinin şizofreni hastalarında akut atak dönemi başvurularında beklenenden daha yüksek plazma İB düzeyi olduğunu bildirmişlerdir. Semnani ve arkadaşlarının makalesinde ise psikoz hastalarında akut alevlenme ve remisyon dönemlerinde İB düzeyine bakıldığında tedavi sonrası düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (148). Şizofreni hastalarında, İB ve TNF α düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda sonuçlar benzerdir, üstelik İB'nin TNF α gibi proinflamatuvar sitokinler üzerinde rolü de mevcuttur. Nitekim inflamasyonda bilirubin ile benzer rolü olan TNF α ile yapılan bir çalışmada, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında uzun süreli antipsikotik kullanan kronik şizofrenide TNF α serum düzeylerinde azalma bildirilmiştir (164). Çalışmamızda tedavi sonrası bakılan serum indirekt ve total bilirubin düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük saptanmıştır (Tablo 17). Bu bize hastalığın daha kronikleştiği ileri evrelerin göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim yukarıda bahsedildiği üzere nörodejeneratif bir bozukluk olan parkinson hastalarında hastalık şiddetlendikçe total bilirubin düzeyinin azaldığı raporlanmıştır.

Sitokinlerin düzensizliği veya dengesiz üretimi, şizofreni hastalarının hem periferik sinir sistemi hem de merkezi sinir sisteminde (MSS) gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, şizofreni (ve diğer majör psikiyatrik bozukluklar) sürekli olarak kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda, inflamasyonun bazı araçları, değişen beyin morfolojisi ve şizofreninin klinik belirtileri ile ilişkiler göstermiştir (165). Bilirubin santral sinir sistemi üzerinde inflamasyona sebep olur. Sıçan primer astrositlerinde 50 μ M bilirubinin, TNF α , IL-6 ve IL-1 β dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokin salınımına yol açtığı gösterilmiştir (166). Ercan ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladıkları çalışmalarında da bilirubinin aynı zamanda NLRP3 inflamasyonunu aktive ederek kaspaz-1 aktivasyonu ile mikrogliya ölümüne, nöroinflamasyona ve nöron kaybına sebep olduğu bildirilmiştir (90).

Brinholi ve arkadaşları olanzapin ve klopazinin, risperidon, ketiyapin, ziprasidon ve haloperidolden daha yüksek bir antioksidan yeteneğe sahip olduğuna işaret etmişlerdir (150). Giridharan ve arkadaşlarının makalesinde klopazinin

mikrogliaadaki proinflamatuvar sitokin seviyelerini azaltarak antiinflamatuvar etki sergilediğini aynı zamanda NLRP3 inflamasom aktivasyonunu sınırlayarak proinflamatuvar sitokin seviyelerini azalttığı da bildirilmiştir (167). Çalışmamızda klozapin kullanımı sonrası bakılan serum total bilirubin düzeyleri diğer farmakolojik ajanlarla tedavi alan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (Tablo 23). Klozapin ve bilirubin, santral sinir sistemindeki etkileri inflamasyon üzerinden gerçekleşiyor görünmektedir. Klozapin kullanımının total bilirubin düzeylerini düşürmesi, klozapinin antiinflamatuvar aktivitesini bilirubin üzerinden gerçekleştirebiliyor olabileceğini akıllara getirebilmektedir. Öte yandan çalışmamızda etkin antipsikotik tedavisi ile serum direkt, indirekt ve total bilirubin düzeylerinde düşme görülürken özellikle klozapin kullanan grupta total bilirubin düzeyindeki anlamlı düşüş tedaviye cevapta serum bilirubin düzey değişikliklerinin anlamlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak klozapin kullanımının daha çok dirençli şizofreni vakalarında tercih edildiği düşünüldüğünde, tedaviye dirençte serum total bilirubin düzeyinin bize yol göstereceği de düşünülebilir. Diğer yandan çalışmamızda tedaviye dirençli bir alt grup ayrımı yapılmamış olup ilerleyen çalışmalarda tedaviye dirençli şizofrenide serum bilirubin düzeyine bakılması üzerine yayınlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Şizofrenide hastanede yatış sayısı hastalığın olumsuz gidiş göstergelerinden biri olarak sayılmaktadır (5). Genç yaşta olmak ve yatış esnasında psikotik semptomların daha yüksek şiddette olması ve işlevselliğin düşük olması tekrarlayan yatış açısından risk faktörü olduğu literatürde belirtilmiştir (168,169). Hastalığın erken başlangıç yaşı, çoklu hastane yatışı, hastalığın daha şiddetli seyretmesi, daha düşük sosyal ve mesleki işlevsellik aynı zamanda tedaviye dirençle de ilişkilendirilmiştir (170). Bu bize yatış sayısının fazla olmasının hastalığın daha şiddetli olduğunu, hastaların işlevselliğinin daha düşük olduğunu ve tedaviye dirençli hasta olabileceğini düşündürmektedir. Sonuçlarımıza göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış olsa da hastaların yatış sayıları arttıkça tedavi sonrası bakılan serum total ve indirekt bilirubin düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 20). Bu sonuçlar aynı zamanda çoklu hastane yatışı ile ilişkili olan tedavi direnci, hastalık şiddeti ve işlevsellik düzeyinin bilirubin ile ilişkili olabileceğini akıllara getirmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda hem hastalığın şiddeti hem de işlevselliğin önemli yordayıcısı

olan bilişsel bozulma ile bilirubin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızda hasta grupta adli öykü ile tedavi öncesi ve sonrası bakılan direkt bilirubin farkı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 24). Literatürde adli öykü olarak ele aldığımız şiddet içerikli davranış ile bilirubin ilişkisini içeren yayına rastlanmamış olup bizim bulgumuz bir ilk çalışma niteliği taşıması yönüyle de önemlidir. Saldırgan davranış üzerinde hastalık belirtilerinin etkili olduğu bu nedenle tedavi ile saldırgan davranışın gerilediği bildirilmiştir (171). Klinik belirtilerin suç üzerine etkisinin bakıldığı bir çalışmada pozitif psikotik belirtilerin suç işleme davranışını artırdığı, negatif psikotik belirtilerin ise ciddi suç işlemeyi azalttığı bulunmuştur (172). Bilirubin düzeylerinin de pozitif psikotik belirtilerle ilişkili olduğu tedavi ile düzeyinde değişiklikler çalışmamızda saptanmıştır. Şizofrenide saldırgan davranış üzerine yapılan çalışmalarda serotonin nörotransmisyonu ve reseptör işlevlerindeki değişiklikler üzerinde durulmuştur. Şiddet davranışında etkili olan frontolimbik ve frontostriatal yollarda görev yapan başlıca nörotransmitter serotonin ve frontolimbik yapılarıdaki genel işlevindeki azalma ve kortikal kontrolün kaybolması impulsif şiddet davranışına yol açabilmektedir (173). İnflamatuvar belirteçlerinde şizofrenide saldırganlıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Das ve ark.'nın şizofreni hastalarında yaptıkları çalışmada proinflamatuvar/antiinflamatuvar sitokin oransal yükünün saldırgan hasta grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (174). Bilirubin de antiinflamatuvar etkisinin yanında proinflamatuvar etkileri de daha önce belirtilmiş olup düzeyindeki değişiklikler şiddet davranışı için yordayıcı olabilir.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

- Çalışmamızda akut psikotik alevlenme ile başvuran şizofreni hastaları alınmış olup hastaların ilk atak, kronik, tedaviye dirençli grup ayrımı yapılmamıştır, bu sebeple bilirubinin hastalığın boyutsal değerlendirmesindeki etkisi görülememiştir.
- Bakılan serum bilirubin düzeyleri periferik serumdan ölçülmüştür. Kan- beyin bariyerinden bilirubinin geçiş oranı ve santral sinir sistemindeki düzeyleri ölçülememiştir.
- Bilirubinin etkilerinden biri inflamatuvar sitokinler üzerindendir bu sebeple nöroinflamasyondaki rolünü anlayabilmek için inflamasyonda rol alan sitokin düzeyleri ölçmek anlamlıdır ancak çalışmamızda sitokin düzeyleri ölçülmemiştir.
- Serum bilirubin düzeylerindeki düşüklüğün tüketimden mi kaynaklandığını yoksa şizofreni hastalarında düşük düzeylerde mi olduğunun anlaşılabilmesi için periferik kan ile korele idrarda bilirubin oksidatif metabolitlerine bakmak bize fikir verecektir çalışmamızda bilirubin metabolitlerine bakılmamıştır.
- Bilirubin düzeyleri ile antipsikotik tedavi çeşidi ilişkili görülmektedir çalışmamızda antipsikotik çeşidine göre hastalar gruplandırılmamıştır.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Şizofreni ile serum bilirubin düzeyindeki değişiklik arasında ilişki olduğuna dair pek çok rapor bulunmaktadır. Çalışmamızda hastaların serum İB, DB, TB düzeyleri akut alevlenme döneminde kontrol grubundan yüksek olsa da istatistiksel olarak sadece direkt bilirubin yüksekliği anlamlı bulunmuştur. Öte yandan her üç bilirubinin tedavi ile düzeylerinde düşme saptanmış olup hastalığın alevlenmesi ve gerilemesi ile serum bilirubin düzeyleri paralellik gösterdiği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda şizofreni hastalarında serum bilirubin düzeyleri ile akut alevlenme dönemleri ilişkili görünmekle birlikte hastalığın kronikliğinin ve tedavi direncinin öngörülmesinde total ve indirekt bilirubin düzey ölçümlerinin umut verici olabileceği düşünülmektedir. Özellikle bir bireyde bilirubin düzeylerinin seri ölçülmesi hastalığın seyrini ön görmede daha bilgilendirici olacaktır. Çünkü serum bilirubin düzeylerindeki dalgalanmalar hastalığın alevlenme ve kronikliğini ön görmede umut verici bir risk faktörü olarak nitelendirilebilir.

Çalışmamızda psikopatoloji şiddeti ile serum bilirubin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmış olup bilirubin düzeyleri azaldıkça psikopatoloji şiddeti mi artıyor yoksa psikopatoloji şiddeti arttıkça mı bilirubin düzeyleri azalıyor konusu tartışmalıdır ve semptom şiddeti ile bilirubin düzeyleri arasındaki ilişkinin netleşmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bilirubinin nörolojik fonksiyonlar üzerine etkisi çok boyutlu görülmektedir ve bir yandan antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri mevcutken diğer yandan sitokinler üzerinden proinflamatuvar özellikleri yanında dopamin ve seratonin gibi nörotransmitterler üzerine olan etkisi de mevcuttur. Bu sebeple santral sinir sistemindeki etkisini anlayabilmek için hem sitokinlerle birlikte düzeyinin ölçüldüğü hem de beyin omurilik sıvısından düzeyinin bakıldığı çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

İlk atak psikoz, kronik psikoz ve tedaviye dirençli psikoz üzerine yapılabilecek ileriye dönük çalışmalar şizofrenide bilirubin kaynaklı nörolojik disfonksiyon için nöroprotektif, antioksidan ve antiinflamatuvar yardımcı tedaviler için olası bir hedef olabilecektir.

8. KAYNAKLAR

1. Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. Schizophrenia: Etiology and Course. *Annu Rev Psychol.* 2004 Feb 1;55(1):401–30.
2. He S, Li Y, Li T, Xu F, Zeng D, Shi Y, et al. Sex differences between serum total bilirubin levels and cognition in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2021 Dec 10;21(1):396.
3. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *New England Journal of Medicine.* 2019 Oct 31;381(18):1753–61.
4. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry.* 2020 Feb 1;77(2):201.
5. Karakuş G, Kocal Y, Sert D. Şizofreni: Etyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2017 Jun 30;26(2):251–251.
6. Koga M, Serritella A V., Sawa A, Sedlak TW. Implications for reactive oxygen species in schizophrenia pathogenesis. *Schizophr Res.* 2016 Sep;176(1):52–71.
7. Fendri C, Mechri A, Khiari G, Othman A, Kerkeni A, Gaha L. Implication du stress oxydant dans la physiopathologie de la schizophrénie : revue de la littérature. *Encephale.* 2006 Apr;32(2):244–52.
8. Lu Z, Wen T, Wang Y, Kan W, Xun G. Peripheral non-enzymatic antioxidants in patients with schizophrenia: a case-control study. *BMC Psychiatry.* 2020 Dec 15;20(1):241.
9. Yao JK, Reddy R, van Kammen DP. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2000 Dec;97(2–3):137–51.
10. Reddy R. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003 Aug 1;62(3):205–12.
11. Yasukawa R, Miyaoka T, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Increased urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2007 Oct;153(2):203–7.
12. Müller N, Schiller P, Ackenheil M. Coincidence of Schizophrenia and Hyperbilirubinemia. *Pharmacopsychiatry.* 1991 Nov 13;24(06):225–8.
13. Reddy RD, Keshavan MS, Yao JK. Reduced Red Blood Cell Membrane Essential Polyunsaturated Fatty Acids in First Episode Schizophrenia at Neuroleptic-Naive Baseline. *Schizophr Bull.* 2004 Jan 1;30(4):901–11.
14. Hidalgo FJ, Zamora R, Dillard CJ, Tappel AL. Can serum bilirubin be an index of in vivo oxidative stress? *Med Hypotheses.* 1990 Nov;33(3):207–11.

15. Bach DR, Kindler J, Strik WK. Elevated Bilirubin in Acute and Transient Psychotic Disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Jan 10;43(01):12–6.
16. Glen AIM, Glen EMT, Horrobin DF, Vaddadi KS, Spellman M, Morse-Fisher N, et al. A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases. *Schizophr Res*. 1994 Apr;12(1):53–61.
17. Pommerening Dornelles E, Gama Marques J, Ouakinin S. Unconjugated bilirubin and schizophrenia: a systematic review – Corrigendum. *CNS Spectr*. 2020 Jun 14;25(3):448–448.
18. Gama-Marques J, Tinoco I, Pedro I, Leote F, Silva R, Ouakinin S. Unconjugated bilirubin and acute schizophrenia: a probable correlation? *Actas Esp Psiquiatr*. 2017 Mar;45(2):79–88.
19. Powell AJ, Hansen LK. Gilbert’s syndrome in a patient with predominantly negative symptoms of schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2007 Jan 12;11(3):239–41.
20. Yin XL, Jia QF, Zhang GY, Zhang JP, Shirao T, Jiang CX, et al. Association between decreased serum TBIL concentration and immediate memory impairment in schizophrenia patients. *Sci Rep*. 2019 Feb 7;9(1):1622.
21. Harvey PD, Geyer MA, Robbins TW, Krystal JH. Cognition in schizophrenia: from basic science to clinical treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Sep 1;169(3–4):213–4.
22. Bowie CR, Harvey PD. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006 Dec;2(4):531–6.
23. Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, Sweeney JA. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jan 9;10(1):43–57.
24. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone S V., Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009;23(3):315–36.
25. Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, Edman G, Farde L. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Sep;158(1–3):156–62.
26. Çataloluk A, Buran A. Şizofreni Bozukluğunun Tarihi, Epidemiyolojisi, Etiyolojisi ve Tedavisi (The History, Epidemiology, Etiology and Treatment of Schizophrenia Disorder). *Türk Turizm Arastirmalari Dergisi*. 2023 Jul 9;
27. DSM-5™.

28. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013 Nov;382(9904):1575–86.
29. Türkiye hastalık yükü çalışması 2004 = Turkey burden disease study. Sağlık Bakanlığı; 2006.
30. Tsuang MT, Tohen M, Jones PB, editors. *Textbook of Psychiatric Epidemiology*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.
31. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2011;22(1):40–52.
32. Hafner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, et al. Causes and Consequences of the Gender Difference in Age at Onset of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1998 Jan 1;24(1):99–113.
33. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*. 2010 Oct 3;22(5):417–28.
34. Clarke MC. The Role of Obstetric Events in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2005 Sep 15;32(1):3–8.
35. Kotlicka-Antczak M, Gmitrowicz A, Sobów TM, Rabe-Jabłońska J. Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. *J Psychiatr Res*. 2001 Jul;35(4):249–57.
36. Mathalon DH, Sullivan E V., Lim KO, Pfefferbaum A. Progressive Brain Volume Changes and the Clinical Course of Schizophrenia in Men. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Feb 1;58(2):148.
37. Csernansky JG. Neurodegeneration in Schizophrenia: Evidence from *In Vivo* Neuroimaging Studies. *The Scientific World JOURNAL*. 2007;7:135–43.
38. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Copp C, Khushalani S, Yolken R. Antibodies to measles in individuals with recent onset psychosis. *Schizophr Res*. 2010 Jun;119(1–3):89–94.
39. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Schizophrenia: A 30-Year Population-Based Register Study. *American Journal of Psychiatry*. 2011 Dec;168(12):1303–10.
40. Işık E. Güncel Şizofreni. Ankara, Format Matbaacılık. 2006.
41. Stahl MS. Stahl’ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. T Alkın). İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi, 2015.

42. Işık E, Coşkunol H, Evren C, Işık U. Şizofreni ve Alkol Madde Bağımlılığı. İstanbul, Sigma Publishing. 2015.
43. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. Ankara, HYB Basım Yayın, 2007.
44. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock Klinik Psikiyatri (Çev. Ed. A Bozkurt). İstanbul, Güneş Tıp Kitapevleri, 2009.
45. Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. Indian J Psychiatry. 2008;50(1):16.
46. Singh O, Chakraborty I, Dasgupta A, Datta S. A comparative study of oxidative stress and interrelationship of important antioxidants in haloperidol and olanzapine treated patients suffering from schizophrenia. Indian J Psychiatry. 2008;50(3):171.
47. Raffa M, Mechri A, Othman L Ben, Fendri C, Gaha L, Kerkeni A. Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 Oct;33(7):1178–83.
48. Srivastava N, Barthwal M, Dalal P, Agarwal A, Nag D, Srimal R, et al. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients. Psychopharmacology (Berl). 2001 Nov 1;158(2):140–5.
49. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M, Canatan H, Tezcan AE, Cinkilinc N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. Cell Biochem Funct. 2002 Jun;20(2):171–5.
50. Dakhale G, Khanzode S, Khanzode S, Saoji A, Khobragade L, Turankar A. Oxidative Damage and Schizophrenia: The Potential Benefit by Atypical Antipsychotics. Neuropsychobiology. 2004;49(4):205–9.
51. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest Radikaller Free Radicals. Available from: <http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index>
52. Kohen R, Nyska A. Invited Review: Oxidation of Biological Systems: Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for Their Quantification. Toxicol Pathol. 2002 Oct 2;30(6):620–50.
53. Konat GW. H₂O₂-induced higher order chromatin degradation: A novel mechanism of oxidative genotoxicity. J Biosci. 2003 Feb 1;28(1):57–60.
54. Cai J, Jones DP. Superoxide in Apoptosis. Journal of Biological Chemistry. 1998 May;273(19):11401–4.
55. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. BioEssays. 2004 May;26(5):533–42.

56. Scherz-Shouval R, Elazar Z. ROS, mitochondria and the regulation of autophagy. *Trends Cell Biol.* 2007 Sep;17(9):422–7.
57. Rougemont M, Do KQ, Castagné V. New model of glutathione deficit during development: Effect on lipid peroxidation in the rat brain. *J Neurosci Res.* 2002 Dec 15;70(6):774–83.
58. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol.* 2004 Apr;30(4):227–35.
59. Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol.* 2000 Dec;62(6):649–71.
60. Bains JS, Shaw CA. Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death. *Brain Res Rev.* 1997 Dec;25(3):335–58.
61. Karabulut H, Şükrü GÜLAY M. Antioksidanlar.
62. Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. In 2011. p. 1–37.
63. E T ÖZ. Aydemir, Karadağ Sarı • Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri / Antioxidants and Growth Factors.
64. Gazzin S, Vitek L, Watchko J, Shapiro SM, Tiribelli C. A Novel Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease. *Trends Mol Med.* 2016 Sep;22(9):758–68.
65. Creeden JF, Gordon DM, Stec DE, Hinds TD. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2021 Feb 1;320(2):E191–207.
66. Ngashangva L, Bachu V, Goswami P. Development of new methods for determination of bilirubin. *J Pharm Biomed Anal.* 2019 Jan;162:272–85.
67. Aditya Kalakonda Jenkins, Bianca A, Savio John. *Physiology, Bilirubin.* 2022.
68. Nath KA, Grande JP, Croatt AJ, Likely S, Hebbel RP, Enright H. Intracellular targets in heme protein-induced renal injury. *Kidney Int.* 1998 Jan;53(1):100–11.
69. Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin Benefits: Cellular Protection by a Biliverdin Reductase Antioxidant Cycle. *Pediatrics.* 2004 Jun 1;113(6):1776–82.
70. Mancuso C. Bilirubin and brain: A pharmacological approach. *Neuropharmacology.* 2017 May;118:113–23.

71. Doré S, Takahashi M, Ferris CD, Hester LD, Guastella D, Snyder SH. Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999 Mar 2;96(5):2445–50.
72. Maines MD. New Insights into Biliverdin Reductase Functions: Linking Heme Metabolism to Cell Signaling. *Physiology*. 2005 Dec;20(6):382–9.
73. Sedlak TW, Saleh M, Higginson DS, Paul BD, Juluri KR, Snyder SH. Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 Mar 31;106(13):5171–6.
74. Mancuso C, Capone C, Ranieri SC, Fusco S, Calabrese V, Eboli ML, et al. Bilirubin as an endogenous modulator of neurotrophin redox signaling. *J Neurosci Res*. 2008 Aug 1;86(10):2235–49.
75. Boon AC, Hawkins CL, Coombes JS, Wagner KH, Bulmer AC. Bilirubin scavenges chloramines and inhibits myeloperoxidase-induced protein/lipid oxidation in physiologically relevant hyperbilirubinemic serum. *Free Radic Biol Med*. 2015 Sep;86:259–68.
76. Li Y, Sheng H, Yan Z, Guan B, Qiang S, Qian J, et al. Bilirubin stabilizes the mitochondrial membranes during NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Pharmacol*. 2022 Sep;203:115204.
77. Zhu H, Wang J, Jiang H, Ma Y, Pan S, Reddy S, et al. Bilirubin protects grafts against nonspecific inflammation-induced injury in syngeneic intraportal islet transplantation. *Exp Mol Med*. 2010;42(11):739.
78. Adin CA, Vangundy ZC, Papenfuss TL, Xu F, Ghanem M, Lakey J, et al. Physiologic Doses of Bilirubin Contribute to Tolerance of Islet Transplants by Suppressing the Innate Immune Response. *Cell Transplant*. 2017 Jan 1;26(1):11–21.
79. Jansen T, Hortmann M, Oelze M, Opitz B, Steven S, Schell R, et al. Conversion of biliverdin to bilirubin by biliverdin reductase contributes to endothelial cell protection by heme oxygenase-1—evidence for direct and indirect antioxidant actions of bilirubin. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Aug;49(2):186–95.
80. Kwak JY, Takeshige K, Cheung BS, Minakami S. Bilirubin inhibits the activation of superoxide-producing NADPH oxidase in a neutrophil cell-free system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*. 1991 Feb;1076(3):369–73.
81. Macías-García D, Méndez-Del Barrio C, Jesús S, Labrador MA, Adarmes-Gómez A, Vargas-González L, et al. Increased bilirubin levels in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Jun;63:213–6.

82. Hung SY, Liou HC, Kang KH, Wu RM, Wen CC, Fu WM. Overexpression of Heme Oxygenase-1 Protects Dopaminergic Neurons against 1-Methyl-4-Phenylpyridinium-Induced Neurotoxicity. *Mol Pharmacol*. 2008 Dec;74(6):1564–75.
83. Hirschfield GM, Alexander GJ. Gilbert's syndrome: an overview for clinical biochemists. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2006 Sep 1;43(5):340–3.
84. Fullagar B, Rao W, Gilor C, Xu F, He X, Adin CA. Nano-Encapsulation of Bilirubin in Pluronic F127–Chitosan Improves Uptake in β Cells and Increases Islet Viability and Function after Hypoxic Stress. *Cell Transplant*. 2017 Oct 18;26(10):1703–15.
85. Rodrigues CMP, Solá S, Brites D. Bilirubin induces apoptosis via the mitochondrial pathway in developing rat brain neurons. *Hepatology*. 2002 May;35(5):1186–95.
86. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. *New England Journal of Medicine*. 2001 Feb 22;344(8):581–90.
87. Rodrigues CMP, Solá S, Castro RE, Laires PA, Brites D, Moura JJG. Perturbation of membrane dynamics in nerve cells as an early event during bilirubin-induced apoptosis. *J Lipid Res*. 2002 Jun;43(6):885–94.
88. Chang FY, Lee CC, Huang CC, Hsu KS. Unconjugated Bilirubin Exposure Impairs Hippocampal Long-Term Synaptic Plasticity. *PLoS One*. 2009 Jun 11;4(6):e5876.
89. Fernandes A, Falcão AS, Silva RFM, Gordo AC, Gama MJ, Brito MA, et al. Inflammatory signalling pathways involved in astroglial activation by unconjugated bilirubin. *J Neurochem*. 2006 Mar;96(6):1667–79.
90. Ercan I, Cilaker Micili S, Soy S, Engur D, Tufekci KU, Kumral A, et al. Bilirubin induces microglial NLRP3 inflammasome activation in vitro and in vivo. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2023 Jun;125:103850.
91. Dalman C, Cullberg J. Neonatal hyperbilirubinaemia — a vulnerability factor for mental disorder? *Acta Psychiatr Scand*. 1999 Dec;100(6):469–71.
92. Falcão AS, Silva RFM, Pancadas S, Fernandes A, Brito MA, Brites D. Apoptosis and impairment of neurite network by short exposure of immature rat cortical neurons to unconjugated bilirubin increase with cell differentiation and are additionally enhanced by an inflammatory stimulus. *J Neurosci Res*. 2007 May 1;85(6):1229–39.
93. Amit Y, Brenner T. Age-Dependent Sensitivity of Cultured Rat Glial Cells to Bilirubin Toxicity. *Exp Neurol*. 1993 Jun;121(2):248–55.
94. Molina Ramos R, Villanueva Curto S, Molina Ramos JM. [Gilbert's syndrome and schizophrenia]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2006;34(3):206–8.

95. Tsuchie K, Miyaoka T, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Wake R, et al. The effects of antipsychotics on behavioral abnormalities of the Gunn rat (unconjugated hyperbilirubinemia rat), a rat model of schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 2013 Apr;6(2):119–23.
96. Song W, Zukor H, Lin SH, Hascalovici J, Liberman A, Tavitian A, et al. Schizophrenia-Like Features in Transgenic Mice Overexpressing Human HO-1 in the Astrocytic Compartment. *The Journal of Neuroscience*. 2012 Aug 8;32(32):10841–53.
97. Llido JP, Fioriti E, Pascut D, Giuffrè M, Bottin C, Zanconati F, et al. Bilirubin-Induced Transcriptomic Imprinting in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Biology (Basel)*. 2023 Jun 8;12(6):834.
98. Khan NM, Poduval TB. Immunomodulatory and immunotoxic effects of bilirubin: molecular mechanisms. *J Leukoc Biol*. 2011 Aug 1;90(5):997–1015.
99. Keshavan P, Schwemberger SJ, Smith DLH, Babcock GF, Zucker SD. Unconjugated bilirubin induces apoptosis in colon cancer cells by triggering mitochondrial depolarization. *Int J Cancer*. 2004 Nov 10;112(3):433–45.
100. Kraepelin, E., Barclay, R. M., & Robertson, G. M. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. New York: Robert E Krieger Publishing Co Inc.
101. Nielsen RE, Levander S, Kjaersdam Telléus G, Jensen SOW, Østergaard Christensen T, Leucht S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia—a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Mar 16;131(3):185–96.
102. Velligan DI, Mahurin RK, Diamond PL, Hazleton BC, Eckert SL, Miller AL. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997 May;25(1):21–31.
103. CORNBLATT B, OBUCHOWSKI M, ROBERTS S, POLLACK S, ERLÉNMEYER–KIMLING L. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol*. 1999 Sep 1;11(3):487–508.
104. Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. Neural Development, Cell-Cell Signaling, and the “Two-Hit” Hypothesis of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2001 Jan 1;27(3):457–76.
105. Buoli M, Serati M, Caldiroli A, Cremaschi L, Altamura AC. NEURODEVELOPMENTAL VERSUS NEURODEGENERATIVE MODEL OF SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR DISORDER: COMPARISON WITH PHYSIOLOGICAL BRAIN DEVELOPMENT AND AGING. *Psychiatr Danub*. 2017 Mar 7;29(1):24–7.

106. Kern RS, Gold JM, Dickinson D, Green MF, Nuechterlein KH, Baade LE, et al. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: Results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophr Res.* 2011 Mar;126(1–3):124–31.
107. Ivleva EI, Morris DW, Osuji J, Moates AF, Carmody TJ, Thaker GK, et al. Cognitive endophenotypes of psychosis within dimension and diagnosis. *Psychiatry Res.* 2012 Mar;196(1):38–44.
108. Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011 Nov;132(2–3):220–7.
109. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. *American Journal of Psychiatry.* 2008 May;165(5):579–87.
110. Mollon J, Reichenberg A. Cognitive development prior to onset of psychosis. *Psychol Med.* 2018 Feb 24;48(3):392–403.
111. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* 1998;12(3):426–45.
112. Seidman LJ, Cherkertzian S, Goldstein JM, Agnew-Blais J, Tsuang MT, Buka SL. Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies. *Psychol Med.* 2013 Jan 11;43(1):119–31.
113. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia Is a Cognitive Illness. *JAMA Psychiatry.* 2013 Oct 1;70(10):1107.
114. Keefe RSE, Eesley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2005 Mar;57(6):688–91.
115. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2017 Oct 4;23(9–10):881–92.
116. Goldberg TE, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR. Course of Schizophrenia: Neuropsychological Evidence for a Static Encephalopathy. *Schizophr Bull.* 1993 Jan 1;19(4):797–804.
117. Dickinson D, Ragland JD, Gold JM, Gur RC. General and Specific Cognitive Deficits in Schizophrenia: Goliath Defeats David? *Biol Psychiatry.* 2008 Nov;64(9):823–7.
118. Glosser G, Butters N, Kaplan E. Visuooperceptual Processes in Brain Damaged Patients on the Digit Symbol Substitution Test. *International Journal of Neuroscience.* 1977 Jan 7;7(2):59–66.
119. Keefe RSE, Eesley CE. Neurocognitive Impairments. 2022.

120. Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Nov 1;65(5):665–9.
121. Sözen D. SBST SÖZEL BELLEK VE WMS GÖRSEL BELLEK TESTLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ.
122. Karakaş S. Şizofrenideki Bilişsel Süreçlerin Değerlendirilmesinde Nöropsikolojik Testler: Bellek ve Dikkatin Ölçülmesi. *Şizofreni Dizisi* . 1999;132–52.
123. Rodríguez-Blanco L, Lubrini G, Vidal-Mariño C, Ríos-Lago M. Efficacy of cognitive rehabilitation of attention, executive functions, and working memory in psychotic disorders: a systematic review. Vol. 45, *Actas Esp Psiquiatr*. 2017.
124. Ciudad A, Álvarez E, Bobes J, San L, Polavieja P, Gilaberte I. Remission in schizophrenia: Results from a 1-year follow-up observational study. *Schizophr Res*. 2009 Mar;108(1–3):214–22.
125. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. 1962 Jun 31;10(3):799–812.
126. Soykan Kahraman Ç. “Institutional differences and case typicality as related to- diagnosis symptom severity prognosis and treatment.” “Institutional differences and case typicality as related to- diagnosis symptom severity prognosis and treatment.” 1989;
127. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987 Jan 1;13(2):261–76.
128. pozitif-ve-negatif-sendrom-ölçeği-toad.
129. Rating Clinician-rated.
130. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr 30;53(4):695–9.
131. Ozdilek B, Kenangil G. Validation of the Turkish Version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in Patients With Parkinson’s Disease. *Clin Neuropsychol*. 2014 Feb 17;28(2):333–43.
132. Jönsson SAT. Marriage rate and fertility in cycloid psychosis: Comparison with affective disorder, schizophrenia and the general population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991 Sep;241(2):119–25.
133. Hamaideh S, Al-Magaireh D, Abu-Farsakh B, Al-Omari H. Quality of life, social support, and severity of psychiatric symptoms in Jordanian patients with schizophrenia. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2014 Jun 7;21(5):455–65.

134. Cook JA, Razzano L. Vocational Rehabilitation for Persons With Schizophrenia: Recent Research and Implications for Practice. *Schizophr Bull.* 2000 Jan 1;26(1):87–103.
135. Mortensen PB, Pedersen MG, Pedersen CB. Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: which mental disorders are relevant? *Psychol Med.* 2010 Feb 17;40(2):201–10.
136. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *The Lancet.* 2009 Aug;374(9690):635–45.
137. Dean K, Stevens H, Mortensen PB, Murray RM, Walsh E, Pedersen CB. Full Spectrum of Psychiatric Outcomes Among Offspring With Parental History of Mental Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Aug 1;67(8):822.
138. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjálmsson BJ, Pedersen CB, Mors O, Børglum AD, et al. Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2015 Jul 1;72(7):635.
139. Fazel S, Grann M. The Population Impact of Severe Mental Illness on Violent Crime. *American Journal of Psychiatry.* 2006 Aug;163(8):1397–403.
140. Soyka M, Graz C, Bottlender R, Dirschedl P, Schoech H. Clinical correlates of later violence and criminal offences in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 Aug;94(1–3):89–98.
141. Kocal Y, Karakuş G, Tamam L. Psikiyatri Kliniğinde Yatarak Tedavi Gören izofreni Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2017;20(2):104–13.
142. Kim CH, Jayatilake K, Meltzer HY. Hopelessness, neurocognitive function, and insight in schizophrenia: relationship to suicidal behavior. *Schizophr Res.* 2003 Mar;60(1):71–80.
143. Harkavy-Friedman JM, Restifo K, Malaspina D, Kaufmann CA, Amador XF, Yale SA, et al. Suicidal Behavior in Schizophrenia: Characteristics of Individuals Who Had and Had Not Attempted Suicide. *American Journal of Psychiatry.* 1999 Aug 1;156(8):1276–8.
144. Koparal B, Hocaoglu Ç. Şizofreni ve İntihar; Bir Gözden Geçirme Schizophrenia and Suicide; A Review.
145. Rigato I, Ostrow JD, Tiribelli C. Bilirubin and the risk of common non-hepatic diseases. *Trends Mol Med.* 2005 Jun;11(6):277–83.
146. Miyaoka T, Seno H, Maeda T, Itoga M, Horiguchi J. Schizophrenia-Associated Idiopathic Unconjugated Hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome). *J Clin Psychiatry.* 2000 Apr 15;61(4):299–300.

147. Becklén M, Orhan F, Piehl F, Cervenka S, Sellgren CM, Flyckt L, et al. Plasma bilirubin levels are reduced in first-episode psychosis patients and associates to working memory and duration of untreated psychosis. *Sci Rep*. 2021 Apr 6;11(1):7527.
148. Semnani Y, Nazemi F, Azariyam A, Ardakani MJE. Alteration of serum bilirubin level in schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2010 Nov 21;14(4):262–7.
149. Rodriguez R, Roca A, Piñeiro B, Conangla G, Enero C, Ramos I, et al. P-1298 - Bilirubin and brief psychotic disorder. *European Psychiatry*. 2012 Jan;27:1.
150. Brinholi FF, Farias CC de, Bonifácio KL, Higachi L, Casagrande R, Moreira EG, et al. Clozapine and olanzapine are better antioxidants than haloperidol, quetiapine, risperidone and ziprasidone in in vitro models. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016 Jul;81:411–5.
151. Wu C, Dagg P, Molgat C. A pilot study to measure cognitive impairment in patients with severe schizophrenia with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Schizophr Res*. 2014 Sep;158(1–3):151–5.
152. Kaneko K. Negative Symptoms and Cognitive Impairments in Schizophrenia: Two Key Symptoms Negatively Influencing Social Functioning. *Yonago Acta Med*. 2018;61(2):091–102.
153. Do KQ, Cabungcal JH, Frank A, Steullet P, Cuenod M. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*. 2009 Apr;19(2):220–30.
154. Maas DA, Vallès A, Martens GJM. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2017 Jul 18;7(7):e1171–e1171.
155. Brites D. Bilirubin Injury to Neurons and Glial Cells: New Players, Novel Targets, and Newer Insights. *Semin Perinatol*. 2011 Jun;35(3):114–20.
156. Park BJ, Shim JY, Lee HR, Kang HT, Lee JH, Lee YJ. Association between serum total bilirubin level and leukoaraiosis in Korean adults. *Clin Biochem*. 2012 Mar;45(4–5):289–92.
157. Kong W, Sun X, Yu S, Liu P, Zheng X, Zhang J, et al. Bile duct ligation increased dopamine levels in the cerebral cortex of rats partly due to induction of tyrosine hydroxylase. *Br J Pharmacol*. 2023 Jul 13;180(13):1690–709.
158. Jayanti S, Dalla Verde C, Tiribelli C, Gazzin S. Inflammation, Dopaminergic Brain and Bilirubin. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 14;24(14):11478.

159. Esposito CM, De Cagna F, Caldiroli A, Capuzzi E, Ceresa A, Di Paolo M, et al. Gender differences in clinical and biochemical parameters among patients hospitalized for schizophrenia: towards precision medicine. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Jul 12;
160. Häfner H. What is schizophrenia? *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1988 Mar;238(2):63–72.
161. Wagner KH, Wallner M, Mölzer C, Gazzin S, Bulmer AC, Tiribelli C, et al. Looking to the horizon: the role of bilirubin in the development and prevention of age-related chronic diseases. *Clin Sci*. 2015 Jul 1;129(1):1–25.
162. Hatano T, Saiki S, Okuzumi A, Mohny RP, Hattori N. Identification of novel biomarkers for Parkinson's disease by metabolomic technologies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Mar;87(3):295–301.
163. Lin C, Chen K, Yu J, Feng W, Fu W, Yang F, et al. Relationship between TNF- α levels and psychiatric symptoms in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia before and after risperidone treatment and in chronic patients. *BMC Psychiatry*. 2021 Dec 11;21(1):561.
164. Lv MH, Tan YL, Yan SX, Tian L, Chen DC, Tan SP, et al. Decreased serum TNF-alpha levels in chronic schizophrenia patients on long-term antipsychotics: correlation with psychopathology and cognition. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan 24;232(1):165–72.
165. Reale M, Patruno A, De Lutiis MA, Pesce M, Felaco M, Di Giannantonio M, et al. Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC Neurosci*. 2011 Dec 25;12(1):13.
166. Fernandes A, Falcão AS, Silva RFM, Brito MA, Brites D. MAPKs are key players in mediating cytokine release and cell death induced by unconjugated bilirubin in cultured rat cortical astrocytes. *European Journal of Neuroscience*. 2007 Feb 26;25(4):1058–68.
167. V. Giridharan V, Scaini G, Colpo GD, Doifode T, F. Pinjari O, Teixeira AL, et al. Clozapine Prevents Poly (I:C) Induced Inflammation by Modulating NLRP3 Pathway in Microglial Cells. *Cells*. 2020 Feb 28;9(3):577.
168. Morlino M, Calento A, Schiavone V, Santone G, Picardi A, de Girolamo G. Use of psychiatric inpatient services by heavy users: Findings from a national survey in Italy. *European Psychiatry*. 2011 May 16;26(4):252–9.
169. Roick C, Heider D, Kilian R, Matschinger H, Toumi M, Angermeyer MC. Factors contributing to frequent use of psychiatric inpatient services by schizophrenia patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004 Sep;39(9):744–51.
170. Smart SE, Kępińska AP, Murray RM, MacCabe JH. Predictors of treatment resistant schizophrenia: a systematic review of prospective observational studies. *Psychol Med*. 2021 Jan 29;51(1):44–53.

171. Arango C, Bombín I, González-Salvador T, García-Cabeza I, Bobes J. Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopenthixol in patients with schizophrenia and previous violence. *European Psychiatry*. 2006 Jan 16;21(1):34–40.
172. Abolfazl Ghoreishi, Soleiman Kabootvand, Ebrahim Zangan, Shahrzad Bazargan-Hejaz, Alireza Ahmadi, Habibolah Khazaie. Prevalence and attributes of criminality in schizophrenic patients. *J Inj Violence Res*. 2014 Jan 1;
173. Siever LJ. Neurobiology of Aggression and Violence. *American Journal of Psychiatry*. 2008 Apr;165(4):429–42.
174. Das S, Deuri SK, Sarmah A, Pathak K, Baruah A, Sengupta S, et al. Aggression as an independent entity even in psychosis- the role of inflammatory cytokines. *J Neuroimmunol*. 2016 Mar;292:45–51.