

T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ŞİZOFRENİ HASTALARINDA REGÜLATÖR T HÜCRELERİ İLE  
SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KLİNİK BELİRTİLERLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ  
DR. MAKBULE HİLAL YILDIRIM

TEZ DANIŞMANLARI  
DOÇ. DR. AYŞEGÜL AKSOY GÖKMEN  
PROF. DR. SELÇUK KAYA

İZMİR  
TEMMUZ 2025

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerinden yararlandığımı, tez süresinde tecrübeleri ve bilgileri ile yol gösterici olan tez danışman hocalarım Doç. Dr. Ayşegül AKSOY GÖKMEN ve Prof. Dr. Selçuk KAYA başta olmak üzere Prof. Dr. Süreyya GÜL YURTSEVER, Doç. Dr. Tuba MÜDERRİS, Doç. Dr. Yeşim TOK'a,

Mesleki bilgi ve becerilerimizi paylaştığımız, birlikte öğrendiğimiz ve vakit geçirmekten keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarım Nurhilal KUNDAK, Aybüke ÖZER ve Zehra BÜTÜN YAVUZ'a,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum bütün laboratuvar çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni her konuda destekleyen sevgili aileme,

Her koşulda desteğini hissettiğim, her zaman yanımda olan sevgili eşim Murat Musa YILDIRIM'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Makbule Hilal YILDIRIM-2025

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>II</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>V</b>
<b>SİMGELER.....</b>	<b>VIII</b>
<b>TABLolar LİSTESİ.....</b>	<b>IX</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ .....</b>	<b>X</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
2.1. Şizofreni.....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etiyoloji.....	2
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	2
2.1.4. Klinik Özellikler.....	3
2.2. İmmün Sistem.....	3
2.2.1. Genel Bilgiler .....	3
2.2.2. Doğal ve Edinsel Bağışıklık.....	4
2.2.3 MHC Molekülleri.....	4
2.2.4. İmmün Sistem Hücreleri.....	6
2.2.4.1. T Lenfositler.....	6
2.2.4.2. CD4 T lenfositler.....	6
2.2.4.3. CD8 T Lenfositler.....	7
2.2.4.4. T Regülatör Hücreler .....	7
2.2.5. Sitokinler.....	10
2.3. Şizofreni ve İmmün Sistem .....	12
2.3.1 Genel Bilgiler .....	12
2.3.2. Şizofreni ve Sitokinler.....	12
2.3.3. Şizofreni ve T regülatör Hücreler.....	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>19</b>

3.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı Bilgileri.....	19
3.2. Örneklem .....	19
3.2.1. Hasta Grubu dahil edilme kriterleri.....	19
3.2.2. Hasta Grubu dışlama kriterleri.....	19
3.2.3. Kontrol Grubu dahil edilme kriterleri.....	20
3.2.4.Kontrol Grubu dışlama kriterleri.....	20
3.3. Veri Toplama Araçları .....	20
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu .....	20
3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) .....	20
3.3.3. İz Sürme B Testi (İST): .....	21
3.3.4. Sayı Sembolleri Değişirme Testi (Digit Symbol Substitution Test): .....	21
3.3.5. Sözel Akıcılık Testi(SAT) .....	21
3.3.6. Laboratuvar Metotları .....	21
3.3.7. Flow Sitometrik Çalışma .....	21
3.3.8. ELISA .....	24
3.4. Klinik Uygulama.....	24
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	25
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>26</b>
4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri .....	26
4.2. Klinik Özelliklerle İlgili Değişkenler .....	27
4.3.Treg Düzeylerinin Şizofreni Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması .....	29
4.4. Şizofreni Grubunda Treg Düzeylerini Etkileyebilecek Klinik Özellikler ve Sigara Kullanımının İlişkisi .....	29
4.5. Şizofreni Grubunda Treg Düzeyleri ile Klinik Belirti Ölçekleri ile İlişkinin Değerlendirilmesi .....	30
4.6. Sitokin Düzeylerinin Şizofreni Grubu ve Sağlıklı Kontroller arasında Karşılaştırılması .....	31
4.7. Şizofreni Grubunda Sitokin Düzeylerinin Klinik Bulgular ile İlişkinin Değerlendirilmesi.....	32
4.8. Şizofreni Grubunda Treg Düzeyi ile Sitokin Düzeylerinin İlişkinin Değerlendirilmesi .....	33

4.9. Şizofreni Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında CD4+ T Lenfosit ve CD4/CD8 T Lenfosit Oranlarının Karşılaştırılması .....	33
4.10. Anti-psikotik Kullanımının Treg Düzeyine Etkisinin Değerlendirilmesi.....	34
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>35</b>
5.1. Treg Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....	35
5.2. Treg Düzeylerinin Klinik Semptomlarla İlişkisinin Değerlendirilmesi .....	37
5.3. Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	39
5.3.1. Pro-İnflamatuar Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....	39
5.3.2. Anti-İnflamatuar Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....	40
5.4. Sitokin Düzeylerinin Klinik Semptomlarla Değerlendirilmesi .....	43
5.5. Treg Düzeyi ile IL-4 düzeyi arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi .....	44
5.6. CD4+ T Lenfosit ve CD4/CD8 T Lenfosit Oranının Değerlendirilmesi .....	44
5.6. Anti-psikotik Kullanımının Treg Düzeylerine Etkisinin Değerlendirilmesi.....	45
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>47</b>
<b>7. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE KISITLILIKLARI .....</b>	<b>48</b>
<b>8. ÖZET .....</b>	<b>49</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>53</b>
<b>10. EKLER .....</b>	<b>64</b>

## **KISALTMALAR**

**APC:** Antigen-Presenting Cell

**BACS:** Şizofreni için Bilişin Kısa Değerlendirmesi

**BBB:** Blood-Brain Barrier

**BMI:** Body Mass Index

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

**BPRS:** Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği

**CCR8:** Kemokin Reseptörü 8

**CD:** Cluster Of Differentiation

**CDSS:** Calgary Depresyon Derecelendirme Ölçeği

**CGI-S:** Şizofreni için Klinik Genel İzlenim

**CTL:** Sitotoksik T lenfosit

**CTLA:** Cytotoxic T-lymphocyte antigen

**DSM-5:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5

**DSST:** Digit Symbol Substitution Test

**ELISA:** Enzyme Linked Immunosorbent Assay

**FITC:** Floresan İzotiyosiyanat

**FoxP3:** Transcription factor forkhead box P3

**FSC:** Forward Scatter

**GATA3:** GATA Binding Protein 3

**GITR:** Glucocorticoid-Induced TNFR-Related Protein

**GWAS:** Genome-Wide Association Studies

**HLA:** Human Leukocyte Antigen

**HRP:** Horseradish Peroxidase

**IFN:** İnterferon

**IG:** İmmunglobulin

**IL:** İnterlökin

**IL-2R $\alpha$ :** Interleukin-2 Receptor Alpha

**IL-7R $\alpha$ :** Interleukin-7 Receptor Alpha

**IPEX:** Immunedysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked  
Syndrome

**İST:** İz Sürme B Testi

**MATRICS:** MATRICS Mutabakat Bilişsel Bataryası

**MHC:** Majör Doku Uyumluluk Kompleksi

**mRNA:** Mesajcı Ribonükleik Asit

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MS:** Multipl skleroz

**MSS:** Merkezi Sinir Sistemi

**NFAT:** Nuclear Factor Of Activated T-Cells

**NK:** Natural Killer

**PANSS:** Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

**PerFix nc:** Permeabilizing-Fixative No Centrifuge Assay Kit

**Runx:** Runt-Related Transcription Factors

**SANS:** Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği

**SCID-1:** Structured Clinical Interview for DSM V; DSM-V için yapılandırılmış klinik görüşme

**SSC:** Side Scatter

**STAT:** Signal Transducer And Activator Of Transcription

**TCR:** T Hücre Reseptörü

**TGF:** Transforming Growth Factor

**Th1:** T helper 1

**Th17:** T helper 17

**Th2:** T helper 2

**Th3:** T helper 3

**TLR:** Toll Like Reseptör

**TMB:** Tetramethylbenzidine

**TNF:** Tümör Nekroz Faktör

**TNF-R2:** Tümörü Nekroz Faktörü Reseptörü 2

**Treg:** T Regülatör hücre

**Tr1:** Type 1 T Regulatory

## **SİMGELELER**

**°C:** Santigrat derece

**µl:** Mikrolitre

**ml:** Mililitre

**pg:** Pikogram

**RPM:** Revolutions per minute



## **TABLolar**

**Tablo 4.1.** Katılımcıların Demografik Verileri

**Tablo 4.2.** Şizofreni Grubunda Klinik Değerlendirme Ölçekleri

**Tablo 4.3.** Şizofreni Grubunda ile Sağlıklı Kontrollerin Bilişsel Fonksiyonlar Açısından Karşılaştırılması

**Tablo.4.4.** İki Grup Arasında Treg Düzeylerinin Karşılaştırılması

**Tablo 4.5.** Sitokin düzeylerinin İki Grup Arasında Karşılaştırılması

**Tablo 4.6.** Treg/Sitokin İlişkisinin İstatiksel Değerleri

**Tablo 4.7.** İki grup arasında CD4<sup>+</sup> T lenfosit ve CD4/CD8 Oranın Karşılaştırılması

**Tablo 5.1.** Treg Düzeylerinin Ölçüldüğü Çalışmaların Genel Özellikleri

**Tablo 5.2.** Treg Düzeylerinin Klinik Belirtiler ile İlişkisi

## **ŞEKİLLER**

**Şekil 2.1.** Treg Hücrelerinin Gelişim ve Baskılama Mekanizmaları

**Şekil 2.2.** Treg Hücrelerin IL-6 ile Etkileşimi

**Şekil 2.3.** Periferik Sitokin Artışının MSS'ye Nöral Yol ile İletimi

**Şekil 2.4.** Periferik Sitokin Artışının MSS'yi Etkileme Yolağı

**Şekil 2.5.** İnflamasyonun Şizofrenide Olası Etki Mekanizması

**Şekil 2.6.** Sitokinlerin Beyin Üzerindeki Potansiyel Etki Mekanizmaları

**Şekil 2.7.** Treg Aracılı İmmün Homeostazın Kaybı ve Psikoz Riski Arasındaki İlişki

**Şekil 3.1.** Kontrol Grubunda Treg Yüzdelerinin Flow Sitometrik Ölçümü

**Şekil 3.2.** Hasta Grubunda Treg Yüzdelerinin Flow Sitometrik Ölçümü

**Şekil 4.1.** Çalışma Grupları ve Treg Düzeyleri (%) Box Plot Grafiğı

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, düşünce, algı, duygu ve davranışlarda bozulmalarla kendini gösteren ruhsal bir hastalıktır (1). Erken yaşlarda ortaya çıkan, kişinin psikososyal işlevselliğinde ciddi bozulmalara yol açan, yeti yitimi ile sonuçlanan kronik bir hastalıktır (1,2). Hastalığın etyolojisinde nörodejeneratif, nörogelişimsel ve çevresel faktörlerin rol aldığı multifaktöriyel bir sürecin olduğu düşünülmektedir (2,3). Son yıllarda yapılan çalışmalar, immün sistem disregülasyonunun şizofreni patogenezinde ön plana çıktığını göstermektedir (4). Özellikle genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS), şizofreni ile immünolojik yolların yoğun bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş ve en güçlü sinyalin 6. Kromozomda bulunan Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) genomik bölgesinden geldiği belirlenmiştir (5,6). MHC, insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen;HLA) proteinlerini kodlamakla yükümlü, en büyük çeşitliliğe sahip bölgelerinden biridir (6). Şizofreni genetik çalışmalarında yer alan insan lökosit antijeni (HLA) geniyle doğrudan ilişkili olan Regülatör T hücreleri (Treg), inflamatuvar süreçlerin kontrolünde rol oynayan immün sistemi düzenleyici hücreler olarak görev almaktadır (7). Şizofreni açısından tanımlanan risk genleri içinde interlökin (IL) ve interferon (IFN) genlerinin de bulunduğu gösterilmiştir (8). Son dönemde yapılan çalışmalar, şizofreni gelişiminde Treg hücrelerinin etkisine ve anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar sitokinlerin düzeyine odaklanmıştır. Treg hücrelerindeki fonksiyon kaybı ile oto-regülasyonun bozulması sonucu merkezi sinir sistemindeki nöron kaybının şizofreninin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (9). Ancak şizofrenide değişen T hücre sayıları ve yanıtları hala belirsizliğini korumaktadır (10).

Yaptığımız çalışmada, şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrollerin Treg düzeylerinin şizofrenideki klinik belirtilerle ilişkili olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, şizofreni hastalarındaki IL-4, IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$  (interferon gamma), TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor beta), TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha) sitokin düzeylerinin ölçülerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve sitokin düzeylerinin şizofrenideki klinik belirtilerle ilişkili olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Şizofreni

#### 2.1.1. Tanım

Şizofreni hastalığı, kişinin değerlendirme ve algılama yeteneğinde bozulmalara yol açan, psikososyal ve bilişsel yetilerde kayıpla sonuçlanan ciddi, kronik ruhsal bir bozukluktur (11).

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalar, şizofreni yaygınlığının, dünyada yaşam boyu %0.7-1 arasında olduğunu göstermekle birlikte, toplumsal özelliklere göre bu oranın değişebildiği göstermiştir (12). Şizofreni hastalığı, genellikle 15-25 yaşında başlar. Yaş ilerledikçe görülme oranı azalmakla birlikte 50 yaşına kadar ilk atak olarak karşımıza çıkabilmektedir (13,14). Erkek cinsiyette daha sık ve erken yaşta ortaya çıkmaktadır (15). Şizofreni hastalarının yaşam süreleri genel popülasyona göre tanı sürecindeki zorluklar, tedavilerin kesin çözüm oluşturmaması ve hastalığa karşı iç görünün tam gelişmemesi vb. birçok faktörden kaynaklı olarak azalmıştır (16).

#### 2.1.3 Etiyoloji

Şizofreni, heterojen özellikte, kompleks bir yapıya sahip ruhsal bir hastalıktır. Şizofreni gelişimi açısından birçok hipotez mevcut olmasına rağmen tam olarak nedeni belirsizliğini korumaktadır (17). Şizofreni oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi rol almaktadır. Nörokimyasal (dopamin-serotonin hipotezi vb.), nörogelişimsel, nörodejeneratif ve intrauterin enfeksiyonlar vb. süreçler üzerinde durulmuştur (1). Son dönemde özellikle genetik faktörler ve immün sistem ile ilişkili araştırmalar artış göstermektedir (4,5).

##### 2.1.3.1 Genetik Faktörler

Şizofreni hastalığında genetiğin büyük rolünün olduğu çok önceden yapılan ailesel tarama çalışmalarında gösterilmiştir (18). Ailesinde şizofreni öyküsü olanlarda genel popülasyona göre riskin daha fazla olduğu bilinmektedir (19). 1990'lı yıllarda

sitogenetik yöntemlerle yapılan çalışmalarda 22q11.2 ve DISC1 karşılıklı kromozomal translokasyonun t(1:11) şizofreni etiyolojisi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (20). Özellikle 2000'li yıllardan itibaren yapılan çalışmaların, şizofreninin genetik yapısını anlamaya, genom düzeyinde araştırmaya yöneldiği gözlemlenmektedir. Genom düzeyinde yapılan çalışmalarda, şizofreninin tek bir gen mutasyonuna bağlı olmadığı poligenik, yani birden fazla gen ile ilişkisi olabileceği ön plana çıkmakla birlikte çalışmaların yetersiz kaldığı üzerinde durulmuştur (21,22). 2014 yılında şizofreni genetiği ile ilgili bugüne kadar en geniş örnekleme sahip moleküler çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmada dopaminerjik sistem ile ilgili genler, glutamaterjik sinir iletiminde görevli genler vb. toplamda birbirinden farklı 108 gen lokusu tespit edilmiştir (23). Çalışmada tespit edilen genetik varyantların bazı immünolojik yollara ilişkili olduğu dikkat çekmiştir. Özellikle 6. kromozom üzerindeki MHC lokusu en güçlü sinyal veren bölgelerden biri olmuş ve şizofreni araştırmalarında immün mekanizmaları ön plana çıkartmıştır (24). Şizofreni ve immün sistem ilişkisi ayrı bir başlıkta incelenecektir.

#### 2.1.4 Klinik Özellikler

Şizofrenide belirti kümeleri pozitif, negatif ve bilişsel belirtiler şeklinde karşımıza çıkmaktadır (25). Pozitif belirtiler; delüzyonlar, halüsinasyonlar ve dezorganize davranışlar şeklinde ayrılırlar. Donuk/künt afekt, konuşmada azalma, anhedoni vb. bulgularda negatif belirtileri oluşturur. Bilişsel fonksiyonlarda bozulma ise bellek, dikkat sorunları ve yürütücü işlevlerde performans kaybı olarak karşımıza çıkmaktadır (26). Bu bulgular, kişinin günlük hayatını sürdürememesine, işlevsellikte azalmaya ve yetiyitimine neden olmaktadır (27).

## 2.2. İmmün Sistem

### 2.2.1 Genel Bilgiler

İmmün sistem, çeşitli kompartmanlar ve hücrelerden oluşan, organizmayı karşılaştığı yabancı madde ve enfeksiyonlara karşı koruyan kompleks bir sistemdir. Mikroorganizmalar, toksinler, tümör hücreleri dahil olmak üzere kendi genetiğine yabancı ajanları tanıyarak çeşitli maddeler ve hücreler ile ortadan kaldırmaktadır.

İşlevsizliğinin ya da kontrolsüz çalışmasının organizmada çeşitli patolojik durumlara sebep olması nedeni ile oto-regülasyonu sağladığı da bilinmektedir. Doğal ve edinsel immün sistem olarak iki ana mekanizmadan oluşmaktadır. Lenfositler, lökositler, doğal öldürücü (naturel killer, NK) hücreleri başlıca immün sistem hücrelerini temsil etmektedir (28,29).

Çeşitli immün sistem hücreleri, hücreler arası etkileşimi gerçekleştirebilmek için “sitokin” olarak adlandırılan, düşük molekül ağırlıklı (20–30 kD) amino asit polimerlerinden veya glikoproteinden oluşan maddeler salgılamaktadır. Pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar etkinliklere sahip bu moleküller proliferasyon, olgunlaşma, migrasyon, inflamasyon, yara iyileşmesi gibi birçok önemli olaylarda da rol almaktadır (30).

İmmün sistem hücreleri, diğer hücrelerle etkileşebilmelerini sağlayan karakteristik yüzey moleküllerini eksprese etmektedirler. “Farklılaşma kümesi” (Cluster of differentiation, CD) olarak adlandırılan bu hücre yüzey moleküllerinin her biri numaralandırılarak insan ve farelerde lökosit antijenlerinin isimlendirmesinde kullanılmaktadır (31). İmmünfenotipleme başta olmak üzere adezyon, sinyalizasyon, reseptör gibi çeşitli görevleri de yerine getirmektedir (32).

### 2.2.2. Doğal ve Edinsel Bağışıklık

Organizmaya ait olan ile olmayanı ayırt edebilen fakat farklı patojenlerin ayrımını yapamayan, organizma vücudunda doğuştan var olan koruyucu mekanizmalar doğal immüniteyi oluşturmaktadır (33). İmmünolojik hafızası olmaması sebebi ile, mikroorganizmalara verilen yanıt değişmemektedir. Vücudumuzdaki sistemlerin mukozal membranları salgıladıkları maddeler ile (gastrik asit, lizozim, kompleman vb.) doğal bağışıklığın bir parçasını oluştururken aynı zamanda mikroorganizmalara karşı fiziksel bariyer görevi de görmektedir. Doğal immün sistem hücreleri ise başlıca nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücrelerdir (Natural Killer, NK) (28).

Edinsel immünite birbirinden farklı ajanları ayırt ederek spesifik yanıt oluşturmaktadır. Doğal immün sistemin aksine karşılaştığı etkene karşı immünolojik

hafıza geliştirmekte ve tekrarlayan karşılaşmalarda daha etkin yanıt oluşturmaktadır (28). Edinsel immünite hücrenel ve humoral immünite olmak üzere iki şekilde işlev yapmaktadır. Hücrenel immünite, T lenfositler tarafından hücre içi patojenlere karşı bir yanıt verilmesini sağlamaktadır. Humoral immünitede ise B lenfositler görev almaktadır. Hücre dışı patojenlere karşı oluşturulan bu yanıt, plazma hücrelerine farklılaşan B lenfositler tarafından salgılanan antikorlarla sağlanmaktadır (34).

### 2.2.3. MHC Molekülleri

Majör doku uygunluk kompleksi (major histocompatibility complex; MHC) insan lökosit antijenlerini kodlayan, 6. kromozomun kısa koluna yerleşmiş bir gen kompleksidir. İlk kez, doku ve organ nakillerinde transplant başarisını etkileyen rolleri sayesinde tanımlanmışlardır. Genetik yapıları birbirinden farklı canlılar arasında yapılan transplantasyonlarda rejeksiyonların ortaya çıkmasının farklı MHC moleküllerinden kaynaklandığı çalışmalarla gösterilmiştir (35).

MHC molekülleri, insanda ilk kez lökositlerin yüzeyinde gösterilmiş ve “insan lökosit antijenleri (human leukocyte antigen; HLA)” olarak adlandırılmıştır. Bu moleküller, MHC sınıf I, II ve III olarak üç lokustan oluşmaktadır. Sınıf I bölgesi başlıca HLA-A, B, C; sınıf II bölgesi ise HLA-DR, DP, DQ moleküllerini kodlayan genleri içermektedir. Sınıf III ise Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), Tümör Nekroz Faktör-beta (TNF- $\beta$ ), kompleman bileşenleri gibi molekülleri kodlanmakta olup HLA moleküllerini kodlamamaktadır. Bu yüzey molekülleri immün sistemin fonksiyonlarını gösterebilmesinde anahtar rol oynamaktadır (35). MHC sınıf I molekülleri tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde eksprese edilirken, MHC sınıf II molekülleri ise başlıca dendritik hücreler, B lenfositler, makrofajlar gibi antijen sunan hücre (antigen-presenting cell, APC) yüzeylerinde bulunmaktadır. CD8<sup>+</sup> yüzey belirtecine sahip T hücreleri, MHC I molekülleri ile etkileşime girerken, CD4<sup>+</sup> T hücreler MHC II molekülleri ile birlikte görev yaparak antijen sunan hücrelerin sunduğu antijenleri tanımaktadır. Bu karşılıklı etkileşim sonucunda organizmada yabancı antijenlere karşı immün yanıt oluşmaktadır (36).

MHC genleri Mendeliyen kalıtım göstermekte ve ko-dominant olarak eksprese edilmektedir. Çok fazla sayıda allele sahip olmalarının yanında yüksek polimorfizm

göstermektedirler. Bu özellikler, MHC moleküllerinde çeşitliliği arttırmakta ve bireylerin immünolojik olarak birbirlerinden farklılaşmasını sağlamaktadır. Fakat bu durum aynı zamanda otoimmün hastalıkların gelişmesine, başarısız transplantasyonlara neden olmaktadır (37).

#### 2.2.4. İmmün Sistem Hücreleri

##### 2.2.4.1. T-Lenfositler

Hücrel immünitede rol alan T lenfositler, kemik iliğindeki hematopoetik öncüllerden köken alırlar ve timüse göç ederek olgunlaşmalarını tamamlarlar (36). Timüse gelen T hücreleri, yüzelelerinde CD4 ve CD8 içermedikleri için çift negatif hücreler olarak adlandırılırlar. Bu çift negatif hücreler sırası ile çift pozitif (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) ve tek pozitif hücreler (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup> veya CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>+</sup>) olmak üzere olgunlaşmalarını tamamlarken T hücre reseptörü (TCR) yapısını da kazanmış olmaktadır. TCR kompleks bir molekül olup antijeni tanıyarak T hücrelerini aktifleştirmektedir. Bu olgunlaşma basamakları gerçekleşirken, MHC moleküllerine düşük afinite gösteren TCR yapısına sahip timositler pozitif seçim ile olgunlaşmak üzere seçilirken; MHC molekülleri ile yüksek afiniteli etkileşim gösteren timositler ise negatif seçim sonucunda apoptoza yönlendirilmektedirler (38).

TCR'nin antijen sunan hücrelerdeki MHC peptid kompleksi ile etkileşimine ek olarak eş-uyaranların CD28 eş-uyaran reseptörü ile tanınması T hücre yanıtını başlatmaktadır. Antijen ile aktive T lenfositleri, hem IL-2 sitokini üreterek hem de bu sitokin için reseptör oluştururlar. Böylece IL-2 sitokini, bu hücrelerin proliferasyonuna ve antijene spesifik T lenfositlerin hızla çoğalmasını sağlamaktadır. Böylece efektör T hücrelerine dönüşerek fonksiyonlarına göre alt gruplara ayrılmaktadır (36).

##### 2.2.4.2. CD4<sup>+</sup> Lenfositler

Yardımcı T lenfositler olarak da adlandırılmaktadırlar. Bu hücreler B lenfositlere antikor üretiminde ve fagositlere yuttukları mikroorganizmaları yok etmelerinde yardımcı olmaktadır. Hücre içi veziküllerde bulunan peptid yapıdaki antijenlere yanıt olarak uyarılan CD4 T lenfositler, diğer hücrelerin aktivasyonunu sağlayan

molekülleri de eksprese etmektedirler. Üretilen farklı sitokin tiplerine göre CD4<sup>+</sup> lenfositler, işlevsel farklılık gösteren alt tiplere ayrılmaktadır (36).

T-helper 1 (Th1, T yardımcı hücre) hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlardan salgılanan IL-12 ile doğal öldürücü hücrelerin salgıladığı IFN- $\gamma$  etkisi ile naif CD4<sup>+</sup> T hücrelerden farklılaşmaktadır. Hücre içi patojenlere karşı savunmada önemli rol alan bu hücreler başlıca IFN- $\gamma$  salgılayarak makrofajları aktive etmektedir. IFN- $\gamma$  aynı zamanda Th2 ve Th17 yanıtlarını da baskılamaktadır. Th2 hücreler, T lenfositlerde salgılanan IL-4 etkisi oluşmaktadır. Uyarılan Th2 hücreleri salgıladıkları IL-4, IL-5 ve IL-13 ile B lenfositlerden antikor üretimine ve paraziter enfeksiyonlarda önemli rol alan mast hücre ve eozinofil aktivasyonuna neden olmaktadır. Th17 hücreleri ise dendritik hücreler ve makrofajlardan salgılanan IL-1, IL-6, IL-23 ve TGF- $\beta$  etkisi ile gelişmektedir. Eksprese ettikleri IL-17 ve IL-22 ile hücre dışı etkenlere ve mantarlara karşı savunmada etkili olmaktadır (39).

#### 2.2.4.3. CD8<sup>+</sup> Lenfositler:

Sitotoksik hücreler olarak da adlandırılan CD8<sup>+</sup> T hücreler, sitoplazmik antijenlerin yok edilmesinde görev almaktadırlar. Sahip oldukları perforin ile hedef hücrenin sitozolüne granzimi iletirler. Granzim proteinleri ise apoptozisi indükleyerek hedef hücreleri öldürmektedirler (40).

#### 2.2.4.4. T regülatör Hücreler

Treg hücreler ilk kez 1970'li yıllarda baskılayıcı hücreler olarak tanımlanmakla birlikte doğru bir şekilde tanımlanmaları ve izole edilmelerinin oldukça güç olması sebebi ile çalışmalara bir süre ara verilmiştir. 1995 yılında Sakaguchi tarafından Treg hücre yüzeyindeki IL-2 reseptörü  $\alpha$  zincirinin (IL-2R $\alpha$ , CD25) bulunması ile çalışmalar tekrar hızlanmıştır (41). Sonrasında Hori ve Fontenot'un ark. ile yaptığı iki farklı çalışma, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> fenotipine sahip hücre grubunun, "doğal regülatör T hücreleri" olarak tanımlanmasını sağlamıştır (42).

Regülatör T hücreleri, immün sistemin homeostazının sağlanmasında önemli rolleri olan immünsupresif etkili bir hücre grubudur. İmmün sistemin diğer hücrelerinin aktive olmasını ve sitokin salınımlarını engelleyerek immün yanıtları

baskılamaktadır (43). Bu denge halinin bozulması organizmada patolojik durumlara neden olmaktadır. Treg hücrelerin kontrolsüz artması, inhibe edilen immün sistem nedeni ile başarısız anti-tümör cevabına neden olmaktadır. Tam tersi, sayılarının azalması ya da fonksiyonlarını yerine getirememeleri ise otoimmün hastalıkların gelişimine neden olmaktadır. Bu nedenlerle Treg hücreler, immün sistemin dengeli bir şekilde işleyişi ve organizmanın zarar görmemesi için oldukça önemli rollere sahiptir (44).

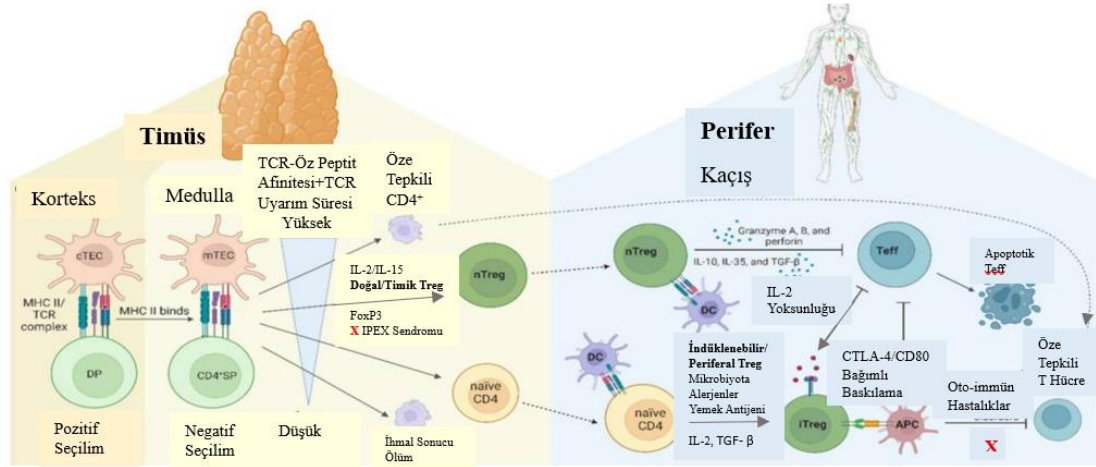
Treg hücreler, gelişimleri ve işlevleri için gerekli olan FoxP3 (Forkhead Box P3) adlı transkripsiyon faktörüne ihtiyaç duymaktadırlar. Foxp3, NFAT (nuclear factor of activated T-cells), Runx (runt-related transcription factors), GATA3 (GATA binding protein 3), STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) gibi çeşitli transkripsiyon faktörleri ile etkileşerek fonksiyon göstermektedir (45,46). Hücre içi yerleşim gösteren Foxp3, aynı zamanda Treg hücreler için spesifik bir belirteç olarak kabul edilmektedir (47). Treg hücrelerde Foxp3 transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu uyararak hücrelerin devamlılığı TGF- $\beta$  tarafından sağlanmaktadır (48). Foxp3'ün fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar, Treg hücrelerin yokluğu ile sonuçlanmakta ve immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati ve X'e bağlı kalıtım ile geçen (IPEX) sendromuna neden olmaktadır. Ayrıca farelerde de Treg hücre yokluğunun ciddi otoimmün bozukluklara neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (49). Şekil 2.1'de Treg gelişim ve baskılama şeması özetlendi.

Treg hücreleri, birden fazla hücre alt gruplarından oluşan heterojen bir popülasyondur. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Tr1, NK-T, Th3, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> ve  $\gamma\delta$  T hücrelerinin Treg hücre olarak işlev gören alt grupları olduğu bilinmektedir (50). Treg hücreler, oluşum şekline göre doğal ve indüklenbilir Treg hücreler olarak iki ana sınıfa ayrılmaktadır. Çoğunluğu CD4<sup>+</sup> T hücrelerden gelişen Treg hücreler, periferik kan CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin %2-4'ünü oluşturmaktadırlar (48,51).

CD8<sup>+</sup> Treg hücreler, periferik CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin %1'den azını oluşturmaktadır (50). Ek olarak CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> hücreler de hem işlevleri açısından hem de Foxp3, GITR (glukokortikoid ile indüklenen TNFR ilişkili protein), CCR8, TNFR2 (tümör nekroz faktörü reseptörü-2), CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen 4) gibi eksprese ettikleri belirteçler açısından CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> hücrelere benzemektedir (52).

Doğal Treg hücreler (nTreg), T lenfositlerin timüste olgunlaşmaları sırasında öz antijenlere tepkili hücrelerin pozitif seçilimi ile gelişmektedirler ve  $CD4^+CD25^+FoxP3^+$  fenotipindedirler (53). Adaptif (indüklenebilir, iTreg) Treg hücreler ise, inflamatuvar yanıtlar sırasında periferel lenfoid organlarda oluşmaktadır. İTreg hücreler antijen ile uyarım sonrasında  $CD4^+CD25^-$  T lenfosit öncüllerinden gelişerek  $CD4^+CD25^+FoxP3^+$  fenotipi kazanmaktadırlar (54). IL2 ve TGF- $\beta$  hem iTreg hücrelerin indüklenebilmesi hem de her iki grup (iTreg ve nTreg) Treg hücrelerdeki Foxp3 ekspresyonunun sürdürülebilmesi için mutlaka gerekli olan iki sitokindir (48). Treg hücre grubu, sağ kalımları ve işlevleri için IL-2 sitokinine ihtiyaç duymaları nedeni ile yüzeylerinde yüksek düzey IL-2R $\alpha$  (CD25) eksprese etmektedirler. IL2 veya IL2 reseptör genlerinde meydana gelen mutasyonlar, canlılarda otoimmün hastalıkların gelişimine neden olmaktadır (53). Şekil 2.1’de Treg gelişim ve baskılama şeması özetlendi.

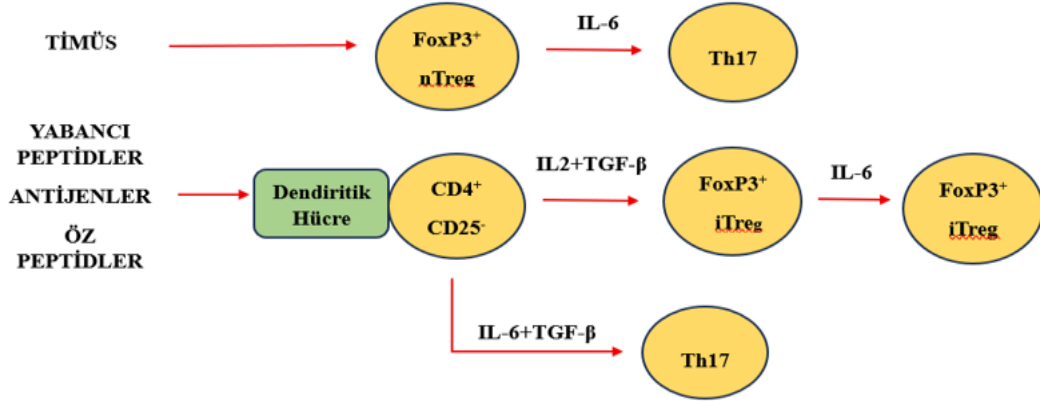
**Şekil 2.1.** Treg Hücrelerinin Gelişim ve Baskılama Mekanizmaları



N-Treg ve i-Treg hücrelerin IL-6 ile uyarımı hücreler üzerinde farklı etkiler oluşturmaktadır. Timüste gelişen n-Treg ( $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ ) hücreler, IL-6 uyarımı sonrasında Foxp3 ekspresyonlarını azaltarak Th17 hücrelerine dönüşmekte iken, periferde  $CD4^+CD25^-$ ’den gelişen i-Treg hücreler IL-6’ya direnç göstererek immünespresif fonksiyonlarını göstermeye devam etmektedir. Bu durumun i-Treg

hücrelerdeki IL-6 sitokin reseptörünün azalmış ekspresyonundan kaynaklandığı çalışmalarla gösterilmiştir (55). Treg/ IL-6 etkileşimi Şekil 2.1’de özetlendi.

**Şekil 2.2.** Treg Hücrelerin IL-6 ile Etkileşimi



### 2.2.5. Sitokinler

IFN- $\gamma$ : İnterferon gama, Th1 hücre grubunun imza sitokinidir. Aynı zamanda makrofajların aktive edilmesinde en etkili sitokin olma özelliğine sahiptir. İnterferon gama, klasik makrofajlar üzerindeki reseptörlerine bağlanarak, fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesini, sitokin salınımlarını, MHC molekülleri ve eş uyaran ekspresyonlarını artırmalarını sağlamaktadır. CD8 ve NK hücreleri de interferon gama salgılayarak makrofajların aktivasyonuna katkı sağlayabilmektedir. Aynı zamanda bu sitokin, Th1 gelişimini desteklemekle birlikte Th2 ve Th17 yanıtlarını ise baskılamaktadır. Ek olarak farelerde immunglobulin (Ig) G antikorlarının üretimini de indüklemektedir (36).

IL-4: Th2 hücre grubu imza sitokini olan IL4, özellikle helmint enfeksiyonlarına karşı savunmada etkili olan Ig-E antikorlarının üretimi için B hücrelerini uyarmaktadır. IL-13 ile birlikte klasik makrofaj aktivasyonunu inhibe ederek potansiyel zarar verici reaksiyonları önlemekte; fibrozisi indüklemek üzere alternatif yolak makrofajları olarak adlandırılan makrofajları aktive etmektedirler (28). Th2 farklılaşmasını artırarak Th2 yanıtını güçlendirmekte; Th1 yanıtını ise inhibe etmektedir(56).

IL-17: CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin Th17 alt kümesi tarafından üretilen interlökin-17 ailesinde IL17A-IL17F olmak üzere 6 farklı yapısal protein tanımlanmıştır. En çok

üzerinde durulan IL-17A, Th17 hücrelerin imza sitokinidir ve hücre dışı bakteriyel enfeksiyonlar ile fungal enfeksiyonlara karşı konak savunmasında oldukça önemlidir. Defensin gibi antimikrobiyal peptitlerin, akut faz proteinlerinin, kemokinlerin üretimine aracılık ederek nötrofillerin toplanmasını sağlayan pro-inflamatuar bir sitokindir. Patolojik üretimi, inflammatuar ve otoimmün hastalıklara neden olmakla birlikte özellikle Multipl skleroz (MS), inflammatuar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca IL-17A, CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin bir alt kümesi tarafından da üretilmektedir (57).

IL-10: Th2 hücrelerden salgılanarak anti-inflamatuar etkinlik gösteren IL10, aynı zamanda diğer T hücre alt grupları (Th1, Th17, Treg), B lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar gibi hücreler tarafından da üretilmektedir. IL-10, asıl olarak T hücreler ve APC'ler üzerinden anti-inflamatuar etkinliğini göstererek immün sistemi düzenlemektedir. APC'ler üzerindeki MHC-II moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak T hücrelerine antijen sunumunu azaltmakta; T hücrelerin ise aktivasyonunu, proliferasyonunu ve sitokin üretimini inhibe etmektedir. Eksikliğinde, artan Th17 cevaplarına neden olarak inflammatuar bağırsak hastalıklarının gelişiminde rol aldığı yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (58,59).

TNF- $\alpha$ : Pro-inflamatuar bir sitokin olan TNF- $\alpha$ , başlıca monosit ve makrofajlar olmak üzere T lenfosit, endotel hücresi gibi diğer hücre grupları tarafından da üretilmektedir. Kaşeksin olarak da bilinen TNF- $\alpha$ , adiponektin sentezini baskılayıp, lipolizi uyararak katabolik süreci hızlandırmakta ve kilo kaybı, kaslarda atrofi, güçsüzlüğe neden olmaktadır. Monosit, makrofaj, T lenfosit aracılığı ile inflammatuar sitokin salınımı uyararak, akut faz reaktanların üretimini artırmakta; nötrofillerin ve makrofajların inflamasyon bölgesine toplanmasını sağlamak üzere, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve kemokin salgılanmasını artırmaktadır. Trombomodulin, plazminojen vb. koagülasyon elemanları üzerinden, kaskatı bozarak pro-koagülan etkide artma meydana getirmektedir. IL-10 ise işlevlerini baskılanmaktadır (60).

TGF- $\beta$ : İmmün sistemin düzenlenmesi, hücre çoğalması, farklılaşması, apoptozis, embriyogenezis, yara iyileşmesi gibi birçok önemli olayda rol alan bir sitokindir. İnsan vücudunda TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 şeklinde üç izoformu bulunur (61,62).

Başlıca T lenfositler olmak üzere makrofajlar, nötrofiller, trombositler, böbrekler, endometriyum, kemik, plasenta gibi bağışıklık ve bağışıklık dışı birçok kaynağı bulunmaktadır (63). Memelilerde immün sistem hücreleri tarafından sentezlenen ana form TGF- $\beta$ 1'dir. Anti-inflamatuar bir etkiye sahip olan TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  ve IL-4 ekspresyonları için gerekli sinyal yolları üzerinden Th1 ve Th2 hücrelerinin farklılaşmalarını da engelleyebildiği gibi, IL-2 üretimini baskılayarak CD4 hücrelerinin proliferasyonunu da önlemektedir. Ayrıca makrofajların aktifleşerek sitokin salınımlarını engellemektedir. Ek olarak APC'lerin MHCII ekspresyonunu azaltarak T hücrelerine antijen sunulmasını önlemektedir. Güçlü immünespresif etkilerine rağmen Treg hücrelerin gelişimlerini desteklemektedir. Ayrıca IL6 ile birlikte Th17 hücrelerin farklılaşmasına neden olmaktadır (50,63).

### **2.3. Şizofreni ve İmmün Sistem**

#### **2.3.1. Genel Bilgiler**

Son dönemde yapılan çalışmalar, merkezi sinir sisteminde (MSS) meydana gelen inflamasyon sürecinin şizofreni gelişimi açısından risk oluşturduğunu göstermektedir (64). Yapılan genetik çalışmalarda immün sistem ile doğrudan ilişki MHC/HLA gen lokusu şizofreni için riskli genler içerisinde yerini almıştır (5). Ayrıca pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar gen polimorfizmleri gösterilmiştir (8). MSS'de ortaya çıkan inflamatuvar süreçlerin, şizofreni oluşumu açısından günümüzde geçerliliğini koruyan nörokimyasal dengesizliğe neden olabileceği düşünülmektedir (65). Ayrıca MSS'de inflamasyon sonucu ortaya çıkan oksidatif stres, nöronlarda kalıcı yıkıma ve şizofrenideki klinik belirtilerin oluşmasına etken olarak gösterilmektedir (66).

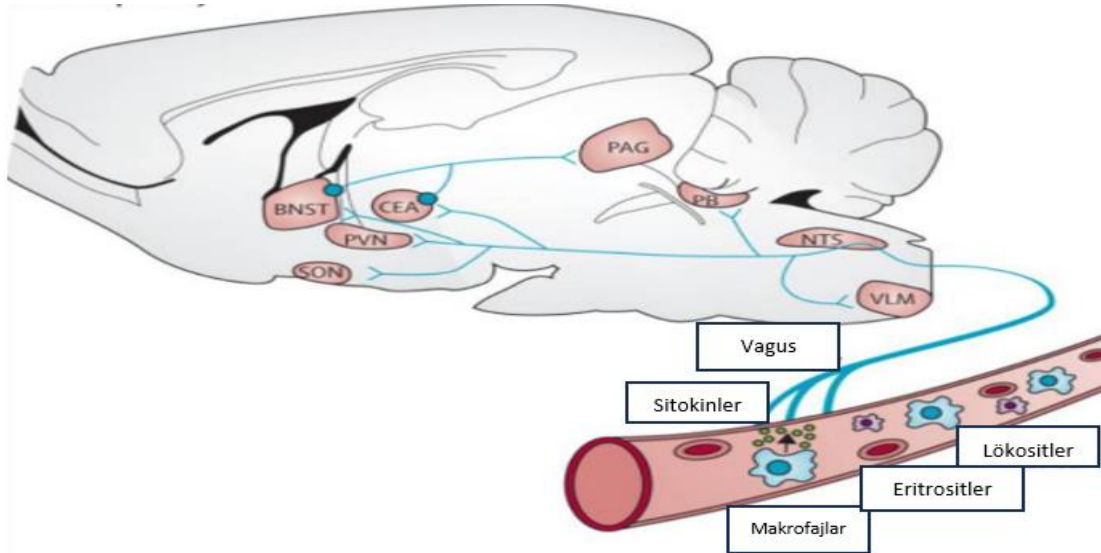
#### **2.3.2. Şizofreni ve Sitokinler**

Şizofreni hastalığının ortaya çıkmasında birçok faktör olmakla birlikte başlangıç öncesi dönemde güvenilir risk göstergesi veya teşhis aşamasında tanısal biyobelirteçler bulunmamaktadır. İnflamatuar faktörler/süreçler, şizofreni için risk göstergesi, tanısal bir biyobelirteç ve tedavi açısından ciddi potansiyel taşımaktadır (67). Son yıllarda yapılan çalışmalarda şizofreni tanılı bireylerde inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde değişiklikler olduğu saptanmıştır (68). Bu belirteçler, bağışıklık hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan küçük polipeptit veya

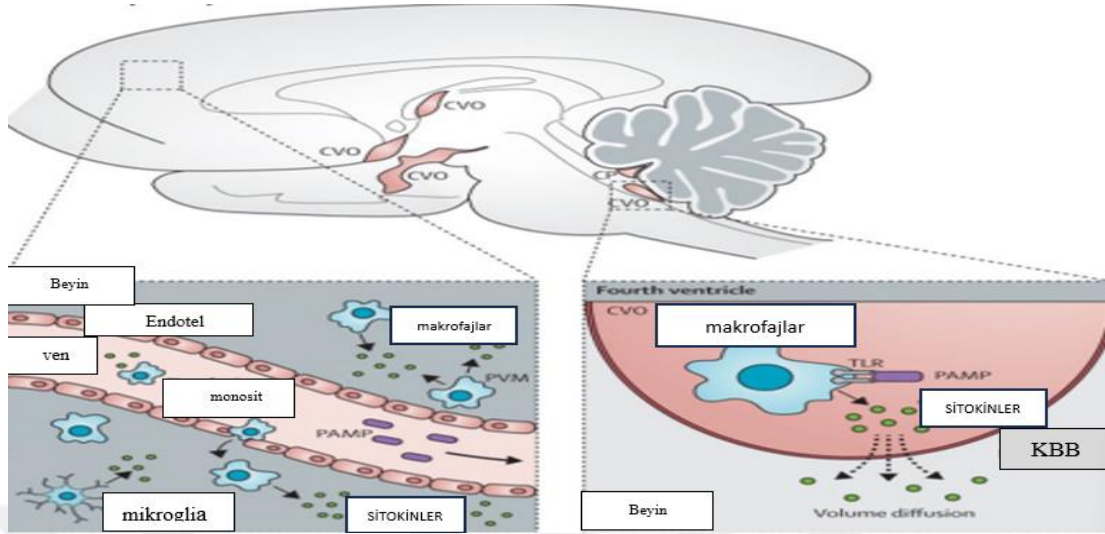
glikoprotein yapıda olan sitokinlerdir. Sitokinler, interlökinler (IL'ler), interferonlar (INF'ler) ve tümör nekroz faktörleri (TNF'ler) olarak kendi içerisinde ayrılırlar. Bu moleküller, hücreler arası iletişimi kolaylaştırır ve homeostazisi sağlarlar (69). Sitokinlerin nöronlar arası bağlantıda ve nörotransmitter iletiminde rolü olduğu düşünülmektedir (70). Sitokinler, ayrıca oksidatif strese neden olarak nörotoksik etkiler gösterebilir ve kalıcı MSS hasarına yol açabilirler (71). Sitokinler, inflamasyondaki rollerine ek olarak stres tepkilerini ve adaptif davranışları düzenlemede önemli bir rol oynarlar (72).

Yapılan kesitsel çalışmalar, şizofreni hastalarında sitokin ortamında bozulmalar olduğunu, sitokin düzeylerinde artma veya azalmalar olduğunu vurgulamaktadır. Sistemik inflamasyon sonucu hem periferde hem de beyinde sitokin salınımında artış meydana gelir. Periferdeki sitokin artışı sirkumventriküler organlar yoluyla, kan beyin bariyerinin (BBB) geçirgenliğinin kısmi artması sonucu veya vagus siniri aracılığı ile beyne sinyal göndererek nöro inflamasyonun uyarılmasına neden olur (73,74). Şekil 2.3 ve 2.4'te periferik sitokin artışının beyni etkileme yolları gösterildi.

**Şekil 2.3.** Periferik Sitokin Artışının MSS'ye Nöral Yol ile İletimi

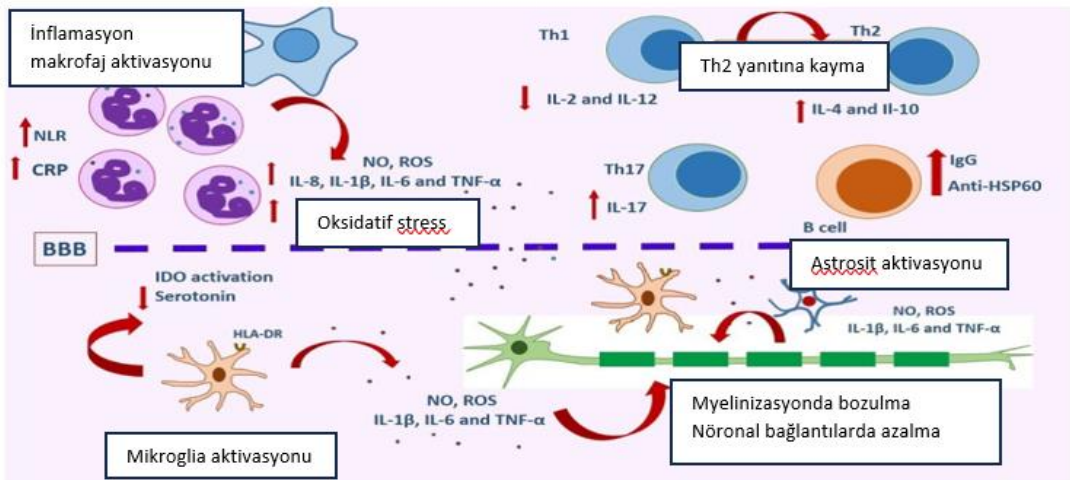


**Şekil 2.4.** Periferik Sitokin Artışının MSS'yi Etkileme Yolu



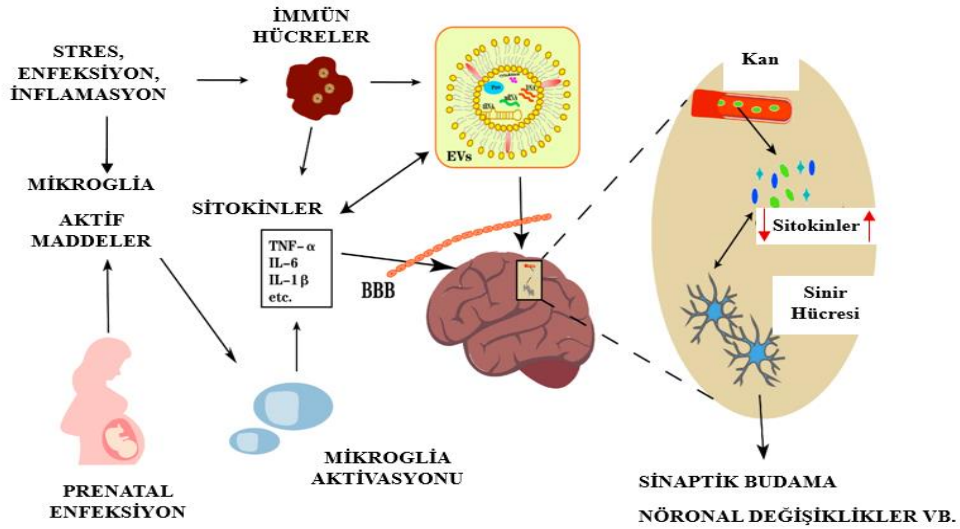
Şizofrenide özellikle Th1, Th2 ve Th17 hücre aktivasyonu ve sitokin salınımında artış olduğu, Th1 ve Th2 arasındaki dengenin Th2 ye doğru kaydığına dair çalışmalar mevcuttur. Bunlara bağlı olarak sitokin düzeylerinde artış ve mikroglia aktivasyonu, oksidatif stressin artmasına, kortizol düzeyinin artmasına, NMDA-R reseptör antagonisti kinurenik asit konsantrasyonlarında artışa neden olur. Bu değişiklikler, beyin dokusunda nörodejeneratif bir sürecin ortaya çıkmasına ve şizofreninin klinik belirtilerinin oluşmasına katkıda bulunur (73,74). İnflamasyonun şizofreni oluşumunda olası etki mekanizmaları şekil 2.5'de özetlendi.

**Şekil 2.5.** İnflamasyonun Şizofrenide Olası Etki Mekanizması



Nöro-psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasında immün sistemin etkisini inceleyen bir çalışmada nörogelişimsel hipotezin olası gelişimi gösterilmiştir. Erken yaşam olayları (stres faktörü), inflamasyon, gebelik, çocukluk çağı enfeksiyonları vb. birçok faktöre bağlı olarak olası şizofreni gelişim riski artmaktadır. Bu dönemde, bağışıklık hücrelerinden ekstraselüler veziküller ve sitokinler salınır. Hem ekstraselüler veziküller hem de sitokinler beyin yapısında ve fonksiyonlarda değişikliklere neden olur. Sinaptik plastisiteyi ve sinapslar arası iletimi, nörotransmitter sistemlerini etkileyerek nöropsikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur (67). Şekil 2.6'de inflamatuvar süreçlerin beyin üzerindeki olası etkisi özetlendi.

**Şekil 2.6.** Sitokinlerin Beyin Üzerindeki Potansiyel Etki Mekanizmaları



Sitokinlerin beyin üzerindeki olası potansiyel mekanizma diyagramı. Kısaltmalar: BBB, beyin-kan bariyeri; EV'ler, hücre dışı veziküller; CK'ler, sitokinler. Kırmızı oklar: sitokinlerin yukarı ve aşağı düzenlenmesi. Çift yönlü ilişki: CK ve hücre birbirini etkileyebilir. Tek yönlü ok: CK veya CK'nin hücreye tek yönlü etkisi veya üretimi.

Son dönemde yapılan çalışmalar, şizofreni hastalarında sitokinlerin düzeylerine ve bunların şizofreni belirtileri üzerine etkilerine odaklanmıştır. Sağlıklı kontrollerle yapılan karşılaştırmalarda şizofreni hastalarının periferik kan örneklerinde, beyin omurilik sıvısında (BOS) ve beyin dokusunda bazı sitokin düzeyinde yükseklikler gözlemlenmiştir (67,75). Özellikle, IL-6 düzeyinde tutarlı bir yükseklik olduğu gösterilmiştir (9). Çocukluk çağına IL-6 yüksekliğinin, erişkin dönemde psikoz riskini 2 kat arttığı gösterilmiştir (73). Aynı zamanda, yüksek inflamatuvar sitokin

seviyeleri, pozitif, negatif ve bilişsel belirtiler ile ilişkilendirilen çalışmalar mevcuttur (76). Sitokinler ile şizofreni belirtileri arasındaki ilişki, şizofreni hastaları için yeni bir terapötik yaklaşım seçeneğini doğurmuştur. Anti-inflamatuar tedavi yöntemlerinin (diyet, omega-3, ilaçlar vb.) şizofreni hastalarında yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir (67). Ancak günümüzde sitokin düzeyleri ve şizofreni ilişkisi belirsizliğini korumaya devam etmektedir (73).

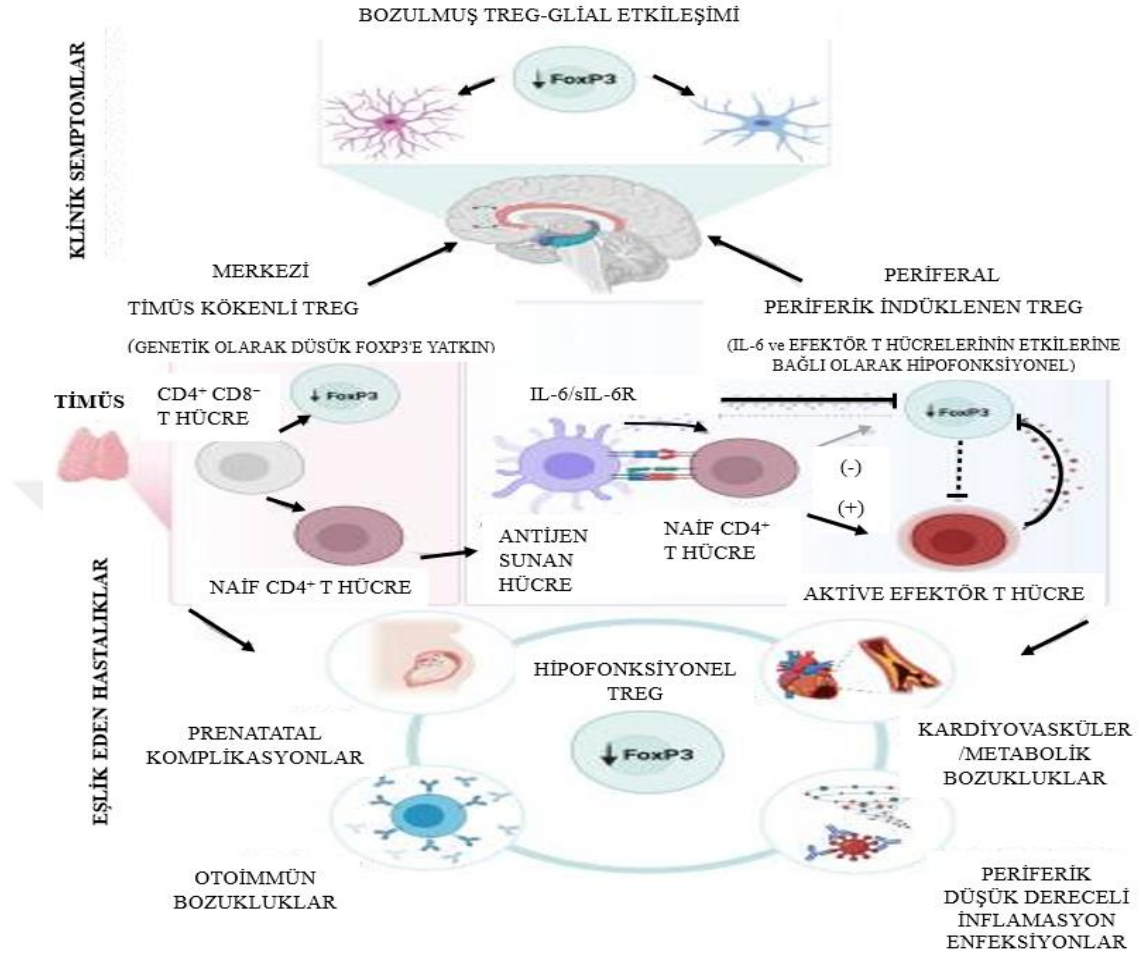
### 2.3.3. Şizofreni ve T Regülatör Hücreler

Şizofreni hastalığında bağışıklık hücrelerinin etkisini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda, daha çok lökositler (nötrofil, lenfosit vb.) gibi ana grup bağışıklık hücrelerin sayısı, birbirine oranları ve genel geçer inflamasyon belirteçleri (C-reaktif protein vb.) incelenmiştir (77). Son dönemde sınırlı sayıda olmakla birlikte bağışıklık sistemin düzenleyici rolüne ve nöro-immün sistemle ilişkisi olduğu bilinen T regülatör hücreler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır (9).

Treg'ler homeostazisin ve inflamasyonun dengeli bir şekilde oluşmasını sağlayan bağışıklık sisteminin düzenleyici hücreleridir. Bağışıklık sisteminde ve inflamasyonda oluşan aşırı yanıtların sınırlandırılmasında rol alır (78). Treg'ler, MSS'de sitokinler aracılığı ile astrosit ve mikroglia hücreleri üzerinde etkisini gösterir ve serebral inflamasyonun düzenlenmesinde rol alır (79,80). Treg'lerin oluşumu ve farklılaşmasını FoxP3 transkripsiyon faktörü sağlar (81). Treg'ler timüs bezinden üretilenler (t-Treg) ve timüs dışında üretilenler (p-Treg) olarak iki ana sınıfa ayrılır. T-Treg'ler  $CD4^+CD8^-$  T hücrelerinden farklılaşırken, p-Treg'ler naif  $CD4^+$  T hücrelerinden farklılaşırlar (9).

Treg'lerdeki homeostazisin bozulması ve fonksiyon kaybının otoimmün, metabolik, kardiyovasküler bozukluklar gibi şizofreni hastalarında sıklıkla eşlik eden hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir (9). Ayrıca, Treg'ler gebelikte annenin fetüse karşı immün toleransını düzenlerler (82). Treg'lerdeki fonksiyon kaybı gebelik komplikasyonlarının (plasental yetersizlik, enfeksiyon, erken doğum vb.) gelişmesine neden olur (9). Fetal dönemde komplikasyonlara bağlı olarak nöron gelişiminin etkilenmesi de şizofreni gibi nöropsikiyatrik rahatsızlıklar açısından non-spesifik risk faktörüdür (83). Treg'lerde fonksiyon kaybı ve etkileri şekil 2.7'de gösterildi.

**Şekil 2.7.** Treg Aracılı İmmün Homeostazın Kaybı ve Psikoz Riski Arasındaki İlişki



Son dönemde şizofreni gelişiminde nöro inflamasyonun etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda MSS'de mikroglia aktivasyonunun artışı ile oluşan aşırı inflamasyonun etkisi olduğu düşünülmüştür. Son dönemde ise, mikroglia aktivasyonunun yerine, MSS'de en yaygın bulunan astrosit hücrelerinin aktivasyonunun ön planda olduğuna dair hipotezler mevcuttur. Astrositlerin TGF- $\beta$  aracılığı ile mikrogliaların inflamasyonu arttırmadan aşırı sinaptik budamaya neden olduğu ve nörodejeneratif bir süreç ile şizofreni patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir. MSS'de astrosit ve mikroglia hücreleri arasındaki dengeyi Treg'lerin sağladığı ancak poligenik olarak hasarlı Treg'lerin nöroimmün disfonksiyona neden olduğu hipotezi ön plana çıkmaktadır (9,84). Şizofreni ile ilgili genetik çalışmalarda tanımlanan riskli varyantların içerisinde Treg'lerin fonksiyonları ile ilgili gen lokusların yer alması hipotezi destekleyen bulgular arasındadır (23).

Şizofreni hastalarında sitokin düzeyleri ile ilgili kesitsel çalışmalarda en tutarlı sonuçlar IL-6'nın yüksekliği olması ile birlikte bu sonucun işlevselliği belirsizdir. IL-6'nın, özellikle trans-sinyalleme yoluyla, naif T hücrelerinden FoxP3 ekspresyonunu dengesizleştirerek Treg'lerin oluşumunu baskıladığı ve naif T hücrelerin aktif T hücrelerine dönüşmesini sağladığı düşünülmektedir (9). Otoimmün hastalıklarda (Romatoid Artrit vb.) IL-6R antagonisti gibi ajanların (Tocalizumab) Treg düzeyini ve Treg proteinlerini arttırdığı gösterilmiştir (85).

Şizofreni hastalarında Treg kan düzeyi ve semptom ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda bulgular değişkenlik göstermektedir. Treg kan düzeyindeki değişkenliklerin işlevselliği belirsizdir. Şizofreni semptomatolojisi ile ilişkisi de belirsizdir. Özellikle negatif belirtilerle ters korelasyon gösterdiğine dair bulgular mevcuttur (9).

### 3. GEREÇ-YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı Bilgileri

Tez çalışmamızın, 15.02.2024 tarihli ve 0062 karar numaralı etik kurul onayı alındı. Etik kurul onayı ile birlikte İKÇÜTF Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğüne başvuruldu ve 2024-TDU-TIPF-0017 proje numarası ile bütçe desteği onaylandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi kurallarına uygun olarak tamamlandı.

#### 3.2. Örneklem

Araştırmamız 01.07.2024 ile 31.12.2024 tarihleri arasında İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmaya İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne ve Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'ne (TRSM) başvuran DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) kılavuzuna göre şizofreni tanısı olan 54 hasta ve 34 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Toplam 88 gönüllü çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Tez çalışması kapsamında gönüllülerden rutinde alınan periferik kan örneklerinden elde edilen çalışma örneklerine Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ve flow sitometri (Akan Hücre Ölçer) testleri uygulandı.

##### 3.2.1. Hasta Grubu Dahil Edilme Kriterleri

- (i) Çalışma bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmaya kabul etmek
- (ii) 18-50 yaş arasında olmak
- (iii) DSM-5 kılavuzuna göre şizofreni tanı kriterlerini karşılıyor olmak
- (iv) Hastalığın stabil döneminde olmak (son 6 ay içerisinde yatışı olmaması ve son 3 ay içerisinde tedavi değişikliği olmaması)

##### 3.2.2. Hasta Grubu Dışlama Kriterleri

- (i) Çalışmaya katılmayı engelleyecek fiziksel bir hastalığının olması
- (ii) Alkol/madde kullanım bozukluğu tanısı ya da geçmişi olması

- (iii) Genel tıbbi durumu olumsuz etkileyen veya kronik bir rahatsızlığının olması (deliryum, otoimmün hastalıklar, nörolojik hastalıklar, enfeksiyonlar, kafa travması vb.)
- (iv) Son 2 hafta içerisinde bağışıklık belirteçlerini etkileyebilecek ilaç kullanımı (örn. steroid olmayan anti-inflamatuarlar, antibiyotikler).
- (v) Mental retardasyon tanısı olması

### 3.2.3. Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri

- (i) Bilgilendirilmiş onam formunu değerlendirip çalışmaya katılmayı kabul etmek
- (ii) 18-50 yaş arasında olmak
- (iii) Ciddi ruhsal hastalık tanısı almamış ve psikotrop ilaç kullanmamış olmak

### 3.2.4. Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri

- (i) Ciddi ruhsal hastalık tanısı olması ve psikotrop ilaç kullanıyor olması
- (ii) Alkol/madde kullanım bozukluğu tanısı ya da geçmişi olması
- (iii) Genel tıbbi durumu olumsuz etkileyen veya kronik bir rahatsızlığının olması (deliryum, otoimmün hastalıklar, nörolojik hastalıklar, enfeksiyonlar, kafa travması vb.)
- (iv) Son 2 hafta içerisinde bağışıklık belirteçlerini etkileyebilecek ilaç kullanımı (örn. steroid olmayan anti-inflamatuarlar, antibiyotikler)

## 3.3. Veri Toplama Araçları

### 3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların genel bilgilerini içeren (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sigara kullanımı vb.) ve tarafımızca hazırlanan veri formudur.

### 3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS):

Ölçek, 3 alt gruptan meydana gelir (86). 30 madde ve yedi puanlı değerlendirme sistemi içerir. 30 maddenin yedi tanesi pozitif belirtileri, yedi tanesi negatif

belirtileri ve geri kalan 16'sı genel psikopatolojiyi değerlendirir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik değerlendirmesini Kostakoğlu ve ark. yapmıştır (87).

### 3.3.3. İz Sürme B Testi (İST):

İST, kişide işlem hızını, bilişsel esnekliği, görsel değerlendirme becerilerini değerlendiren bilişsel bir testtir (88). Testin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması 2015 yılında Türkes ve ark. tarafından yapılmıştır (89).

### 3.3.4. Sayı Sembolleri Değiştirme Testi (Digit Symbol Substitution Test):

Bu testte uygulanacak kişiye, belirli bir zamandaki rakam serisiyle ilişkili sembollerin anahtarını çıkarmak için rakam-sembol eşleşmesinden elde edilen bilgileri kullanması talimatı verilir (90). Kişinin algılama, dönüştürme, karar verme gibi yüksek bilişsel işlevleri değerlendirilir (91).

3.3.5. Sözel Akıcılık Testi (SAT): Bu testi yapacak katılımcıdan, K-A-S harfleri ile başlayan kelimeler üretmesi ya da çeşitli hayvan isimlerini sayması istenir. Testin süresi 1 dakikadır (92). Bu test, perseverans (sebatlılık) ve dikkati sürdürme değerlendirmesi için kullanılır (93).

### 3.3.6. Laboratuvar Metotları

Çalışmaya onam veren katılımcılardan; rutinde alınan kan örneklerinden elde edilen her birinde beşer ml olmak üzere ikişer tüp Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Jelli düz tüpe alınan 5 ml kan örneği 4000 RPM'de (revolutions per minute) 10 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örneği serolojik testler (ELISA) için çalışılana kadar -80 °C'de saklandı. EDTA'lı tüpe alınan 5 ml kan örneği, alım gününde 1 saat içerisinde flow sitometri yöntemi ile çalışıldı.

### 3.3.7. Flow Sitometrik Çalışma

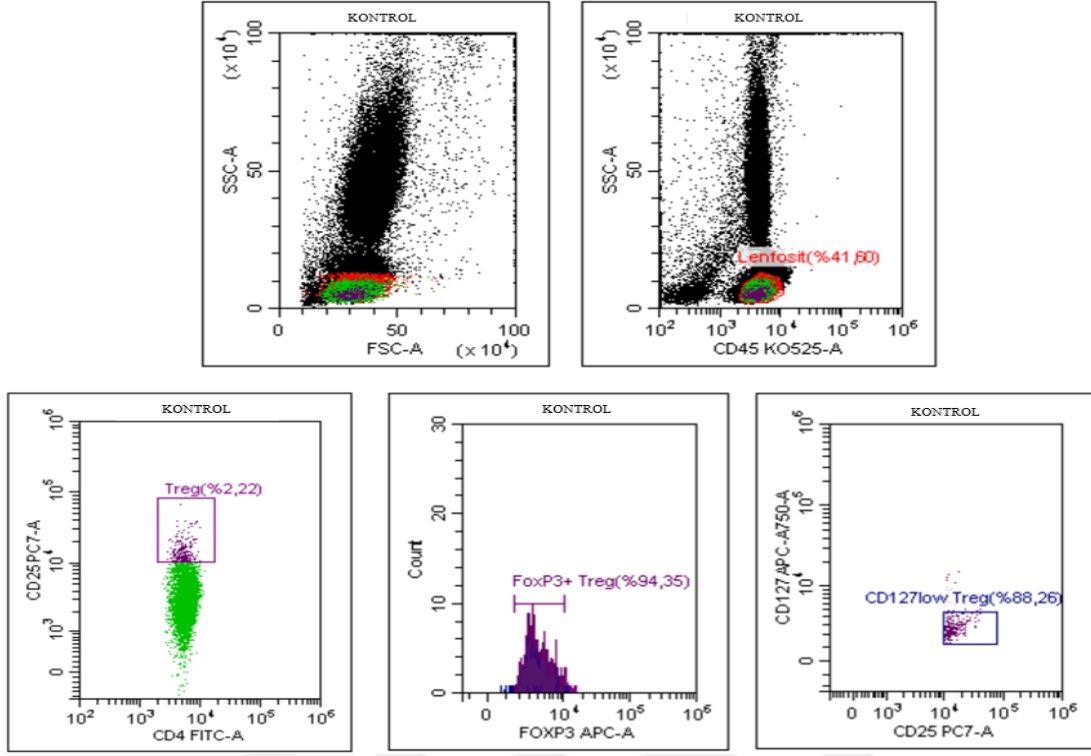
Treg hücre yüzde dağılımları ölçümü PerFix nc (permeabilizing-fixative no centrifuge assay kit, Beckman Coulter, Inc., France) kiti ile üretici firma talimatları doğrultusunda çalışılarak DxFlex Flow Cytometer (Beckman Coulter, Inc. China) flow sitometri cihazı ile analiz edildi.

#### Çalışma Prosedürü:

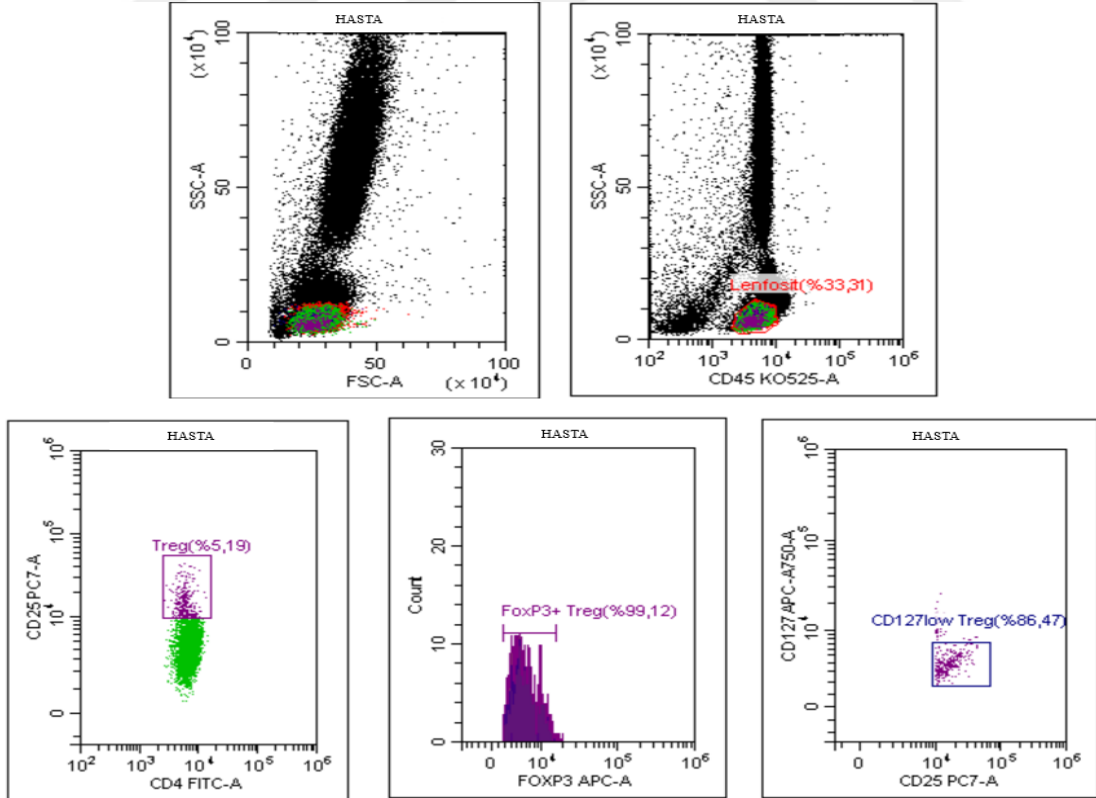
- 1) Birinci tüpte 50 µl kan örnekleri üzerine 5 µl Buffer 1: Fiksatif Reagent eklenerek vortekslendi. Oda sıcaklığında ve karanlık ortamda 15 dk inkübe edildi.
- 2) Farklı ikinci bir tüpe 10 µl FoxP3-Alexa Fluor-647 ve 5'er µl CD4-FITC, CD8-PE, CD25-PC7, CD45-Krome Orange, CD127-APC-Alexa Fluor-750 florokromla konjuge spesifik antikorları (Beckman Coulter, Inc. France) ile 300 µl Buffer 2: Permeabilizing Reagent eklenerek vortekslendi.
- 3) Hazırlanan kokteylin tümü bekletmeden birinci tüpteki kanın üzerine eklenip vortekslendi. Ardından oda sıcaklığında ve karanlık ortamda 60 dakika inkübe edildi.
- 4) Farklı üçüncü bir tüpe 3240 µl distile su ve 360 µl Buffer 3: Final 10X Solution eklenerek toplam 3600 µl hacminde çözelti hazırlandı.
- 5) 60 dakika inkübasyonunu tamamlayan tüpe, üçüncü tüpte hazırlanan çözülden 1500 µl eklenerek 1200 RPM'de 5 dakika santrifüj edildi.
- 6) Süpernatant uzaklaştırılıp üzerine 1500 µl çözelti eklendi, vortekslenerek 1200 RPM'de 5 dk santrifüj edildi.
- 7) Süpernatant uzaklaştırıldı, üzerine 500 µl çözelti eklenerek flow sitometri cihazında ölçüm yapıldı.

Flow sitometrik analizlerde dot-plot ve histogram grafikleri kullanıldı. Treg hücreleri belirlemek üzere FSC/SSC hücre dağılımı belirlendi. Lenfosit kapısında 50.000 hücre sayıldı. CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>high</sup> hücreler belirlendi. Bu hücre grubunun FoxP3<sup>+</sup> oldukları doğrulanarak Treg hücre yüzdesi hesaplandı. Aynı zamanda CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>high</sup> hücre grubunun CD127<sup>low</sup> (Interleukin-7 Receptor alpha, IL-7Ra) oldukları belirlendi. Treg hücrelerin sağlıklı bireylerde kanda normal dağılım aralığı %2-4 olmakla beraber bu oranın dışındaki değerler düşük ve yüksek kabul edildi (51). Treg hücrelerinin flow sitometride belirlenmesi Şekil 3.1 ve 3.2 'de gösterildi.

Şekil 3.1. Kontrol Grubunda Treg Hücre Yüzdelerinin Flow Sitometrik Ölçümü



Şekil 3.2. Hasta Grubunda Treg Hücre Yüzdelerinin Flow Sitometrik Ölçümü



### 3.3.8.ELISA

Kan örneklerinden elde edilen serumlarda, IL-4, IL-10, IL-17RA, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, TNF- $\alpha$  parametreleri sandwich ELISA tabanlı Human ELISA Kit'i (ELK Biotechnology, Wuhan) kullanılarak manuel yöntemle üretici firmanın talimatları doğrultusunda çalışıldı. Biotek ELX800 (ELX800, Biotek Instruments, Winooski, VT, ABD) cihazında 450 nanometre dalga boyu altında örneklerin optik dansiteleri ölçülerek Curve Expert1.4 yazılımı ile kantitatif analiz yapıldı. ELISA parametrelerinin tespit aralıkları IL-4 için 15.63-1000 pg/mL, IL-10 için 7.82-500 pg/mL, IL-17RA için 78.13-5000 pg/mL, TNF- $\alpha$  için 15.63-1000 pg/mL, TGF- $\beta$ 1 için 15.63-1000 pg/mL ve IFN- $\gamma$  için 15.63-1000 pg/mL idi.

#### Çalışma Prosedürü:

- 1) 96 kuyucuklu plaklarda 100'er  $\mu$ l olmak üzere standartlar ve hasta serumları pipetlendi. 37 °C'de ve karanlıkta 80 dakika inkübe edildi.
- 2) Kuyucuklar aspire edildikten sonra 200  $\mu$ l yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama işlemi uygulandı.
- 3) Kuyucuklara 100  $\mu$ l biyotinlenmiş antikor solüsyonu eklendikten sonra 37°C'de ve karanlıkta 50 dakika inkübe edildi.
- 4) Kuyucuklar aspire edildikten sonra 200  $\mu$ l yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama işlemi uygulandı.
- 5) Tüm kuyucuklara 100  $\mu$ l Streptavidin-HRP (Horseradish Peroxidase) Solüsyonu konulduktan sonra 37°C'de 50 dakika inkübe edildi.
- 6) Kuyucuklar aspire edildikten sonra 200  $\mu$ l yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama ile işlemi uygulandı.
- 7) Tüm kuyucuklara 90  $\mu$ l TMB (Tetramethylbenzidine) Substrat Solüsyonu eklendikten sonra 37°C'de ve karanlıkta 20 dakika inkübasyonda bekletildi.
- 8) Kuyucuklara 50  $\mu$ l Stop solüsyonu konuldu.
- 9) 450 nm'de absorbanları okundu.

### 3.4. Klinik Uygulama

Tüm katılımcılardan çalışmaya katıldıklarına dair onay alındı. Tüm katılımcılara psikiyatrik tanısal değerlendirme yapıldı. Şizofreni grubunda genel bilgiler için

sosyodemografik veri formu dolduruldu. Semptomlar, PANSS ile değerlendirildi. Bilişsel fonksiyonlar, İz Sürme B Testi (İST), Digit Symbol Substitution Test (DSST), Sözel Akıcılık Testi (SAT) ile değerlendirildi. Kontrol grubuna sosyodemografik veri formu dolduruldu. İz Sürme B Testi (İST), Digit Symbol Substitution Test (DSST), Sözel Akıcılık Testi (SAT) uygulandı.

### **3.5. İstatiksel Yöntem**

Çalışmamızda istatiksel analiz için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler için normallik değerlendirilmesi için Skewness-Kurtosis (Basıklık-çarpıklık) değeri kullanıldı. İki kategorik değişkenin değerlendirilmesi için Chi-square testi uygulandı. Kategorik değişkenler ile sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi ve Mann Whitney U testi kullandı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  değerler istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar, frekans (n) ve yüzde (%), ortalama±standart sapma (Ort±SS) veya medyan (min-maks), çeyrek değerleri (*Medyan, Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>*) olarak ifade edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 13'ü kadın, 41'i erkek olmak üzere şizofreni tanısı olan 54 kişi alındı. Sağlıklı kontrol grubuna 13'ü kadın, 21'i erkek olmak üzere toplam 34 kişi alındı. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p=0.156$ ).

Şizofrenili bireylerin ortalama yaşı (yıl)  $39.01 \pm 7.12$  iken, sağlıklı kontrollerin ise ortalama yaşı (yıl)  $39.47 \pm 7.19$  saptandı. Şizofreni grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.773$ ).

Şizofreni grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında eğitim süreleri ve sigara kullanımını açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.235$ ,  $p=0.395$ ). Medeni durum ve çalışma durumu açısından yapılan Chi-Square testi sonucunda kontrol grubunda evlilik ve çalışma oranları daha yüksek saptandı (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Sonuçlar, Tablo 4.1'de gösterildi.

**Tablo 4.1.** Katılımcıların Demografik Verileri

Demografik Veriler	Şizofreni grubu (n)	Kontrol Grubu (n)	<i>p</i> değeri
	54	34	
<b>Yaş (Ort±SS)</b>	$39.01 \pm 7.12$	$39.41 \pm 7.19$	0.773
<b>Cinsiyet (n)</b>			
<b>Erkek</b>	41	21	0.156
<b>Kadın</b>	13	13	
<b>Eğitim düzeyi (n)</b>			
<b>İlk Öğretim</b>	7	2	0.235
<b>Ortaokul</b>	10	5	
<b>Lise</b>	24	12	
<b>Üniversite</b>	13	15	

<b>Sigara Kullanımı (n)</b>			
<b>Kullanan</b>	17	32	<i>0,395</i>
<b>Kullanmayan</b>	17	22	
<b>Çalışma durumu (n)</b>			
<b>Çalışıyor</b>	9	34	<i>&lt;0.001</i>
<b>Çalışmıyor</b>	45	3	
<b>Medeni durum (n)</b>			
<b>Evli</b>	3	28	<i>&lt;0.001</i>
<b>Bekar</b>	51	6	

Bulgular ort±SS ve n ile verildi. Ort:ortalama, Sd:Standart sapma, n:sayı. Normal dağılım kontrolü için Skewness-Kurtosis değeri esas alındı. Karşılaştırma için bağımsız örneklem t testi ve kategorik değişkenlerde Chi-Square testi kullanıldı.  $p<0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### 4.2. Klinik Özelliklerle İlgili Değişkenler

Şizofreni grubunda hastalık başlangıç yaşı (yıl)  $22.94\pm6.49$  olarak saptandı. Hastaneye yatış sayısının ortalaması (n)  $2.62\pm2.38$  olarak saptandı. Ortalama hastalık süresi (yıl)  $16.27\pm8.11$  olarak hesaplandı. Şizofreni grubunda klinik belirtiler, PANSS ölçeği ile değerlendirildi. PANSS total ölçek puanı ortalaması  $54.44\pm16.67$  olarak saptandı. Pozitif sendrom alt total ölçek puan ortalaması  $10.72\pm4.46$  olarak bulundu. Negatif sendrom alt ölçek total puan ortalaması ise  $15.53\pm5.42$  olarak bulundu. Genel psikopatoloji alt ölçek puanı  $28.18\pm8.96$  olarak saptandı. Sonuçlar, tablo 4.2'de özetlendi.

Şizofreni grubunda bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için DSST, İST ve SAT testleri uygulandı. DSST puan ortalaması  $31.38\pm11.92$ , SAT puan ortalaması  $17.55\pm4.79$  olarak saptandı. İST ortalama tamamlanma süresi  $163\pm79$  saniye (sn) olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubuna bilişsel fonksiyonlar açısından şizofreni grubu ile karşılaştırmak için DSST, İST ve SAT testleri uygulandı. DSST puan ortalaması  $47.84\pm14.20$ , SAT puan ortalaması  $25.08\pm5.22$  olarak saptandı. İST ortalama tamamlanma süresi (sn)  $78.34\pm26.05$  olarak saptandı. Kontrol grubunda

DSST, İST ve SAT puanları istatistiksel açıdan daha yüksek saptandı (hepsi için  $p<0.001$ ). Sonuçlar, tablo 4.3’de özetlendi.

**Tablo 4.2.** Şizofreni Grubunda Klinik Değerlendirme Ölçekleri

PANSS Puanı	Pozitif Belirtiler Alt Ölçek Puanı	Negatif Belirtiler Alt Ölçek Puanı	Genel Psiko-patoloji Alt Ölçek puanı	Hastane Yatış Sayısı (n)	Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)	Hastalık Ortalama süresi (yıl)
54.44 ± 16.67	10.72 ± 4.46	15.53 ± 5.42	28.18 ± 8.96	2.62 ± 2.38	22.94 ± 6.49	16.27 ± 8.11

**Tablo 4.3.** Şizofreni Grubu ile Sağlıklı Kontroller Bilişsel Fonksiyonlar Açısından Karşılaştırılması

BİLİŞSEL PERFORMANS TESTLERİ	DSST Puanı	İST Tamamlama Süresi (sn)	SAT Puanı
<b>Şizofreni Grubu</b>	31.38 ± 11.92	163 ± 79	17.55 ± 4.79
<b>Sağlıklı Kontrol Grubu</b>	47.88 ± 14.05	77.23 ± 25.73	24.41 ± 4.81
<b>p Değeri</b>	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

Bulgular  $\text{ort} \pm \text{SS}$ , ve sn ile verildi. Ort: ortalama, Sd: Standart sapma, sn: saniye. Normal dağılım kontrolü için Skewness-Kurtosis değeri esas alındı. Karşılaştırma için bağımsız örneklem t testi kullanıldı.  $p<0.05$  anlamlı kabul edildi.

### 4.3. Treg Düzeylerinin Şizofreni Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında Karşılaştırılması

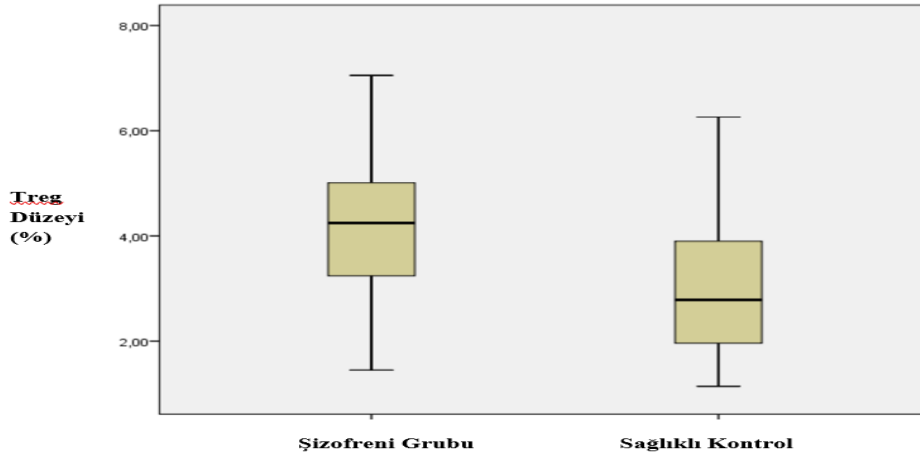
Şizofreni grubunda ortalama Treg düzeyleri (%)  $4.19 \pm 1.34$  olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda Treg düzeyleri (%)  $3.07 \pm 1.39$  olarak saptandı. Şizofrenili bireylerde ortalama Treg düzeyleri (%), sağlıklı kontrole göre daha yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ). Sonuçlar, Tablo 4.4 ve Şekil 4.1’de gösterildi.

**Tablo.4.4.** İki Grup Arasında Treg Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Şizofreni Grubu (n)=54	Sağlıklı Kontrol Grubu (n)=34	<i>p</i> Değeri
<b>Treg düzeyi (%)</b>	$4.19 \pm 1.34$	$3.07 \pm 1.39$	$p < 0.001$

Bulgular  $\text{ort} \pm \text{SS}$  ve n ile verildi. Ort: ortalama, Sd: Standart sapma, n: sayı. Normal dağılım kontrolü için Skewness-Kurtosis değeri esas alındı. Karşılaştırma için bağımsız örneklem t testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

**Şekil 4.1.** Çalışma Grupları ve Treg Düzeyleri (%) Box Plot Grafiği



### 4.4. Şizofreni Grubunda Treg Düzeylerini Etkileyebilecek Klinik Özellikler ve Sigara Kullanımının İlişkisi

Şizofreni grubunda Treg düzeylerini etkileyebilecek klinik özellikler ve sigara kullanımını ele alındı. Hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, yatış sayısı, ailede şizofreni öyküsü ve sigara kullanımının Treg düzeyleri üzerinde etkisi olup olmadığı incelendi.

Şizofreni grubunda yatış sayısı ortalaması, hastalık başlangıç yaşı ortalaması ve hastalık süresi ortalaması tablo 4.2'de gösterilmiştir. Değerler, normal dağılım gösterdi. Yatış sayısı, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık ortalaması ile Treg düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon testi yapıldı. Yatış sayısı, hastalık başlangıç yaşı ve ortalama hastalık süresi ile Treg düzeyleri arasında istatistiksel açıdan ilişki saptanmadı (hepsi için  $p>0.05$ ).

Çalışmaya alınan 54 şizofrenili bireyin %43'ünde ailesinde en az 1 kişinin daha şizofreni tanısı olduğu ve %59'nun sigara kullandığı öğrenildi. Ailede şizofreni öyküsü olan ve olmayan/sigara kullanan ve kullanmayan şizofrenili bireylerde Treg düzeyi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.425$ ,  $p=0.299$ ).

#### **4.5. Şizofreni Grubunda Treg Düzeyleri ile Klinik Belirti Ölçekleri ile İlişkinin Değerlendirilmesi**

Şizofreni grubunda klinik belirtiler olarak gözlemlenen pozitif, negatif belirtileri ve bilişsel performansı değerlendirmek için yapılan testler ve sonuçları yukarıda tablo 4.2. ve tablo 4.3.'de özetlenmiştir. Çalışmamızda, şizofreni grubundaki Treg düzeylerinin üç ana belirti kümesi ile ilişkisinin olup olmadığını göstermek amaçlandı. Sayısal değişkenler, normal dağılım gösterdiği için ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

Şizofreni grubunun Treg düzeyleri (%) ile pozitif ve negatif bulguları değerlendiren PANSS, pozitif sendrom alt ölçeği, genel psikopatoloji alt ölçekleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (hepsi için  $p>0.05$ ). Şizofreni grubunun Treg düzeyleri (%) ile negatif sendrom alt ölçek puanı arasında ise istatistiksel olarak düşük derecede, anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $r=-0,297$ ,  $p=0.029$ ).

Şizofreni grubunun Treg düzeyleri (%) ile bilişsel belirtileri değerlendiren İST, DSST ve SAT testleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (hepsi için  $p>0.05$ ). Treg düzeyinin, sağlıklı kontrol grubunda da bilişsel fonksiyonlarla ilişkisi değerlendirildi. Sağlıklı kontrol grubunda Treg düzeyleri (%) ile İST, DSST ve SAT testleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (hepsi için  $p>0.05$ ).

#### 4.6. Sitokin Düzeylerinin Şizofreni Grubu ve Sağlıklı Kontroller Arasında Karşılaştırılması

Çalışmamızda, Şizofreni grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında IL-4, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, IFN- $\gamma$  serum düzeyleri karşılaştırıldı.

Şizofreni hasta grubunda IL-4 düzeyi median değeri 19.84 (IQR 25-75;15.65-23.92), IL-10 düzeyi median değeri 10.60(IQR 25-75;9.52-12.75), IL-17 düzeyi median değeri 441.73 (IQR 25-75;429.78-477), TNF- $\alpha$  düzeyi median değeri 521.7(IQR 25-75;463.49-567.51), TGF- $\beta$ 1 düzeyi median değeri 1256.71 (IQR 25-75;437.83-1637.22), IFN- $\gamma$  düzeyi median değeri 10,73 (IQR 25-75;9.55-12.28) olarak saptandı.

Sağlıklı kontrol grubunda IL-4 düzeyi median değeri 17.09 (IQR 25-75;14.89-21.45), IL-10 düzeyi median değeri 11.23 (IQR 25-75;9.72-13.68), IL-17 düzeyi median değeri 445.275 (IQR 25-75;258.96-534.2), TNF- $\alpha$  düzeyi median değeri 493.05 (IQR 25-75;460.14-544.23), TGF- $\beta$ 1 düzeyi median değeri 1225.57 (IQR 25-75;985.13-1471.52), IFN- $\gamma$  düzeyi median değeri 9.73 (IQR 25-75;8.55-11.16) olarak saptandı.

İki grup arasında IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, IFN- $\gamma$  ve IL-17 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (hepsi için  $p>0.05$ ). IL-4 düzeyi ise şizofrenili bireylerde istatistiksel açıdan daha yüksek saptandı ( $p=0.041$ ). Elde edilen sonuçlar, tablo 4.5’da özetlendi.

**Tablo 4.5.** Sitokin Düzeylerinin İki Grup Arasında Karşılaştırılması

Sitokinler	Şizofreni grubu n=(54)	Kontrol Grubu n=(34)	<i>p</i> değeri
<b>IL-4 Median (IQR25-75) pg/mL</b>	19.84 (15.65-23.92)	17.09 (14.89-21.45)	0,041

<b>IL-10 Median (IQR25-75) pg/mL</b>	10.60 (9.52-12.75)	11.23 (9.72-13.68)	0,312
<b>IL-17 Median (IQR25-75) pg/mL</b>	441.773 (429.781-477) (n)=23	445.275 (258.96-534.2) (n)=23	0,668
<b>TNF-<math>\alpha</math> Median (IQR25-75) pg/mL</b>	521.7 (463.49-567.51)	493.05 (460.14-544.23)	0,203
<b>TGF-<math>\beta</math>1 Median (IQR25-75) pg/MI</b>	1225.71 (437.83-1637.22)	1225.57 (985.13-1471.52)	0,804
<b>IFN-<math>\gamma</math> Median (IQR25-75) pg/mL</b>	10.73 (9.55-12.28)	9.73 (8.55-11.16)	0,053

Bulgular median, (Q1-Q3) ve n ile verildi. Normal dağılım kontrolü için Skewness-Kurtosis değeri esas alındı. İki grup arasında sayısal değişkenleri karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### **4.7. Şizofreni Grubunda Sitokin Düzeylerinin Klinik Bulgular ile İlişkinin Değerlendirilmesi**

Şizofreni grubuna uygulanan PANSS, negatif sendrom ölçeği, pozitif sendrom ölçeği, genel psikopatoloji ölçeği ve bilişsel testler (SAT, DSST, İST) ile serum sitokin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı incelendi.

IL-4, IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$ 1 düzeyleri ile PANSS, pozitif belirtiler alt ölçeği, negatif belirtiler alt ölçeği, genel psikopatoloji alt ölçeği, DSST, IST ve SAT puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (hepsi için  $p > 0.05$ ).

#### 4.8. Şizofreni Grubunda Treg Düzeyi ile Sitokin Düzeylerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Şizofreni grubunda Treg düzeyleri ile serum sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede sadece Treg düzeyi ile IL-4 düzeyi arasında istatistiksel olarak düşük derecede pozitif korelasyon tespit edildi ( $r=0.135$ ,  $p=0.021$ ). Sonuçlar, tablo 4.6’da özetlendi.

**Tablo 4.6.** Treg/Sitokin İlişkisinin İstatistiksel Değerleri

Sitokin/Treg İlişkisi	IFN- $\gamma$	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$ 1	IL-4	IL-10	IL-17
<i>r ve p</i> Değeri	$r=0.99$ $p=0.475$	$r=-0.120$ $p=0.386$	$r=0.41$ $p=0.770$	$r=0.135$ $p=0.021$	$r=0.148$ $p=0.287$	$r=0.111$ $p=0.613$

Normallik varsayımı için skewness-kurtosis değerine göre belirlendi. Sayısal değişkenlerin ilişkisini değerlendirmek için Spearman’s Korelasyon analizi yapıldı. *r* değeri: ilişkinin gücü ve yön göstergesi,  $p<0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### 4.9. Şizofreni Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu Arasında CD4+ T Lenfosit ve CD4/CD8 T Lenfosit Oranlarının Karşılaştırılması

Şizofreni grubunda CD4<sup>+</sup> T lenfosit düzeyi (%)  $40.95\pm 7.22$ , sağlıklı kontrol grubunda  $41.68\pm 8.39$  olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.666$ ).

Şizofreni grubunda CD4/CD8 oranı (%)  $1.39\pm 0.63$ , sağlıklı kontrol grubunda  $1.35\pm 0.49$  olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.796$ ). Sonuçlar, tablo 4.7’de özetlendi.

**Tablo 4.7.** İki grup arasında CD4<sup>+</sup> T lenfosit ve CD4/CD8 Oranın Karşılaştırılması

	Şizofreni Grubu (n)=54	Kontrol Grubu (n)=34	<i>p</i> Değeri
<b>CD4<sup>+</sup> T lenfosit</b>	$40.95\pm 7.22$	$41.68\pm 8.39$	$0.666$

<b>CD4/CD8</b>	1.39±0.63	1.35±0.49	0.796
----------------	-----------	-----------	-------

Bulgular ort±SS ve n ile verildi. Ort:ortalama, Sd:Standart sapma, n:sayı. Normal dağılım kontrolü için Skewness-Kurtosis değeri esas alındı. Karşılaştırma için bağımsız örneklem t testi kullanıldı.  $p<0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### **4.10. Anti-psikotik Kullanımının Treg Düzeyine Etkisinin İncelenmesi**

Çalışmamızda Treg düzeylerini etkileyebileceğini düşündüğümüz faktörlerden bir tanesi de dahil edilen hastaların anti-psikotik kullanımınıdır. Anti-psikotiklerinin anti-inflamatuar etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Özellikle diğer anti-psikotiklerden farklı noktada değerlendirilen klozapinin Treg düzeyine etkisinin olup olmadığını incelendi. Çalışmamıza dahil edilen şizofrenili bireylerin 21'i klozapin kullandığı, 34'nün klozapin dışı antipsikotik kullandığı tespit edildi. Treg düzeyleri klozapin kullanan şizofrenili bireylerde, kullanmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ( $p=0.045$ ). Klozapin kullanan şizofrenili bireyler ( $n=21$ ) ile sağlıklı kontroller ( $n=34$ ) Treg düzeyi açısından karşılaştırıldı. Şizofrenili bireylerde Treg düzeyleri daha yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Klozapin kullanmayan şizofrenili bireyler ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması sonucunda da treg düzeyi şizofrenili bireylerde daha yüksek saptandı ( $p=0.02$ ).

## 5. TARTIŞMA

İnflamasyon hücrelerinin ve belirteçlerinin son yıllarda şizofreni başlangıcı ve hastalık süresindeki etkisi önem kazanmıştır. Şizofrenide inflamasyonun etkisine yönelik çeşitli hipotezler mevcuttur. Son dönemde MSS'de mikrogliya dengesizliği, astrositlerin nöronlarda sinaptik budamaya neden olması ve pro-inflamatuar, anti-inflamatuar hücrelerin ve sitokinlerin dengesinde bozulma vb. hipotezler ön plana çıkmaktadır (9,94).

### 5.1. Treg Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda şizofrenili bireylerin Treg düzeyi, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptandı. Literatürde şizofreni hastalarında Treg düzeylerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızla uyumlu olarak, şizofreni hastalarında Treg düzeylerini anlamlı olarak yüksek saptayan 4 çalışma tespit edildi. Bu çalışmalardan ilki, 2011'de Drexhage ve ark. tarafından 26 şizofreni hastası ile 26 sağlıklı kontrol dahil edilerek yapılmış ve hasta grubunda Treg düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın farklı yönleri, yeni başlangıçlı (hastalık süresi 0-3 yıl) ve akut belirtiler gösteren şizofreni hastalarını dahil etmişlerdi (95). 2017'de Keri ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, 35 şizofreni hastası ile 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiş ve şizofreni hastalarında Treg düzeyleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada farklı olarak ortalama hastalık süresi 8 ay olan ve ilaç kullanmayan şizofreni hastalarında TLR 5<sup>+</sup> Treg hücrelerini incelemişlerdi (96). 2018 yılında Kelly ve ark., 26 kronik ve stabil dönemdeki şizofreni hastaları ile 17 sağlıklı kontrolün Treg düzeylerini karşılaştırmış ve şizofreni grubunda daha yüksek saptamıştır (7). 2020 yılında Türkiye'den yayınlanan Şahbaz ve ark.nın yaptığı çalışmada, hastalık süresi ortalama 17 yıl olan 40 şizofreni hastası ve 40 sağlıklı kontrolün Treg düzeyleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda şizofreni hastalarının plazma Treg düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak, in-vitro ortamda uyarım sonrasında tekrar değerlendirildiğinde Treg düzeyi kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (10). Literatürde Treg düzeyini şizofreni hastalarında kontrollere göre daha düşük saptayan iki çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların ilki 2009 yılında Maxeiner ve ark. tarafından yapılmıştır. Şizofreni hastalarında Treg düzeylerini daha düşük saptamakla birlikte karşılaştırma grubuna nörolojik hastalığı olan bireyler dahil edilmiştir (97).

2016 yılında Fernandez ve ark., tedaviye dirençli/klozapin kullanan 18 şizofreni hastası ile 18 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış ve Treg düzeyini hasta grubunda daha düşük tespit etmiştir (98). Counotte ve ark.nın 2018’de yapılan çalışmasında ise 52 hasta grubu (14’ü yüksek riskli hasta, 38’i yeni başlangıçlı psikoz hastası) ile 80 kontrol grubu (46 sağlıklı ve 34 hasta grubunun sağlıklı kardeşleri) arasında yapılan karşılaştırmada Treg düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (99). Çalışmamız ile literatürdeki mevcut çalışmalar arasındaki ortak noktalar ve farklar tablo 5.1’de özetlendi.

Şizofreni hastalarında Treg düzeyinin işlevselliği günümüzde belirsizliğini korumaktadır. Treg düzeyi yüksekliğinin, şizofrenideki artan pro-inflamatuvar yanıtları kontrol altında tutmak için olabileceği düşünülmektedir (95). Çalışmamızda elde ettiğimiz şizofrenili bireylerdeki Treg düzeyi yüksekliği, literatürdeki çalışmalar ile uyumlu gözükmemektedir. Literatürde çalışmamızdan farklı sonuçlar olmakla birlikte bu durumun metodolojik farklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Treg düzey ölçümü, şizofreni tanısı için bir risk göstergesi olabilir. Ancak, daha geniş örneklem çalışmalarına ve Treg düzeyini etkileyebilecek faktörlerin (yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BMI), anti-psikotik tedavi vb.) minimize edilmesine ihtiyaç vardır. Özellikle ultra yüksek riskli hasta grubunda, akut ilaçsız dönem, akut tedavi sonrası dönem ve kronik stabil hastaların karşılaştırılmalarının daha aydınlatıcı sonuçlar vereceğini umuyoruz. Ayrıca, serum ya da plazma Treg düzeylerinin ölçümü, Treg’lerin işlevsel kapasitesini doğrudan ölçen bir parametre olarak değerlendirilmemelidir (9).

**Tablo 5.1.** Treg Düzeylerinin Ölçüldüğü Çalışmaların Genel Özellikleri

Referans	Kontrol (n)	Hasta (n)	Hastalık Süresi	İlaç Kullanımı	Treg Hücre Belirteçleri
Maxeiner ve ark.	28 Nöroloji	17	1-14 Yıl	Medikal tedavi kullanan	Membran CD4, CD25 CD127low CD69

<b>Drexhage ve ark.</b>	26 Sağlıklı	26 Akut dönem	0-3 Yıl	Medikal tedavi altında	Membran CD4, CD25  Hücre içi FoxP3
<b>Fernandez Egea ve ark.</b>	18 Sağlıklı	18 Kronik Tedaviye Dirençli	18 Yıl	Klozapin Kullanan tedaviye Dirençli	Membran CD3, CD4, CD25, CD127 HLA-DR+ CD45RA(-)
<b>Counotte ve ark.</b>	46 Sağlıklı 34 Psikoz Kardeş	38 Yeni Tanı Psikoz 14 U-HRP	Belirsiz	Belirsiz	Membran CD4, CD25 Hücre içi FoxP3
<b>Kéri ve ark.</b>	30 Sağlıklı	35 Medikal tedavisiz İlk Atak	0-8 Ay	Medikal tedavi öncesi ve 8 haftalık tedavi sonrası karşılaştırma	Membran CD4, CD25 Hücre içi FoxP3 TLR-5
<b>Kelly ve ark.</b>	17 Sağlıklı	26 Stabil, Kronik	Belirsiz	Medikal Tedavi altında	Membran CD4,CD25 Hücre içi FoxP3
<b>Şahbaz ve ark.</b>	40 Sağlıklı	40 Stabil, Kronik	17.5±10.2 Yıl	Medikal tedavi kullanan	Membran CD4, CD25 Hücre içi FoxP3 Plazma ve İn vitro Kültür

## 5.2. Treg Düzeylerinin Klinik Semptomlarla İlişkisinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda Treg düzeyleri ile pozitif belirtiler ve bilişsel performans arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı. Negatif belirtiler ile Treg düzeyleri arasında

saptadığımız anlamlı ilişki ise Treg düzeyi yüksek şizofreni hastalarının daha az negatif belirtilere sahip olduğunu göstermektedir. Literatürde yapılan çalışmaları incelediğimizde, 2016 yılında Fernandez ve ark.nın yaptığı çalışmada Treg düzeyleri düşük olan hastaların bilişsel performanslarının daha düşük olduğu ve negatif semptomlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (98). 2018 yılında Kelly ve ark.nın yaptığı çalışmada Treg düzeyleri yüksek olanların, daha az negatif semptom gösterdiği, bilişsel performanslarının ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7). 2020 yılında Şahbaz ve ark.nın yaptığı çalışmada ise Treg düzeyleri ile klinik semptomlar arasında ilişki saptanmamıştır (10). Literatürdeki çalışmaların özellikleri ve sonuçları tablo 5.2’de özetlendi.

Treg düzeyleri ile klinik belirtileri karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte çalışmamızda elde edilen Treg düzeyi/negatif semptom ilişkisi literatür ile uyumludur. Bu bulgu, anti-psikotik tedavilerin yetersiz kaldığı negatif semptomlar için, özellikle Treg bazlı anti-inflamatuvar tedavilerin şizofrenide de yeni bir seçenek olması açısından umut vericidir. Ayrıca, Treg düzey ölçümü negatif belirtilerin gidişatı açısından öngördürücü bir faktör olabilir. Ancak, Treg/ klinik belirti ilişkisi açısından daha geniş örneklem kümesinde, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile karşılaştırılmalı ve hastalık başlangıç dönemi ile sonrasını inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Tablo 5.2.** Treg Düzeylerinin Klinik Belirtiler ile İlişkisi

Referanslar	Uygulanan Test	Treg ile Klinik Korelasyon
<b>Fernandez-Egea ve ark. (2016)</b>	Bilişsel performans (BACS) Psikotik semptom şiddeti (CGI-S)	Düşük Treg Zayıf Bilişsel Performans Yüksek Negatif Semptom Puanları

<b>Kelly ve ark. (2017)</b>	SANS BPRS CDSS MATRICS	Yüksek Treg Daha Düşük Negatif Semptom Puanı Daha Yüksek Bilişsel Performans
<b>Şahbaz ve ark. (2020)</b>	PANSS	Klinik Veriler ile İlişkisi Yok

### 5.3. Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

#### 5.3.1. Pro-İnflamatuar Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Yaptığımız çalışmada, şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Literatürü incelediğimizde, 2011 yılında ABD’de de yapılan bir meta-analizde ilk atak psikoz ve akut alevlenme dönemindeki hasta grubunda TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (94). Aynı şekilde, 2013 yılında İngiltere’de yapılan bir çalışmada 24 ilk atak psikoz ve 24 sağlıklı kontrol arasındaki değerlendirilmede serum TNF- $\alpha$  düzeyinin hasta grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada TNF- $\alpha$  düzeyinin, çocukluk çağı travması ve akut stresli yaşam olayları sonrasında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (100). 2013 yılında Dimitrov ve ark.nın yaptığı çalışmada ise, hastalık süresi belirtilmemekle birlikte, uzun süreli kronik şizofreni tanılı 47 hasta ve 20 sağlıklı kontrol karşılaştırılmıştır. Serum TNF- $\alpha$  düzeylerinde fark saptanmamış iken, IFN- $\gamma$  ve IL-17 düzeylerinde azalma saptanmıştır (101). 2015 yılında Al-Hakeim ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 30 kronik şizofreni hastası (hastalık süresi 8-22 yıl arası) ile 30 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve ELISA yöntemi kullanılarak tespit edilen serum TNF- $\alpha$  düzeyi hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır (102). Literatürde farklı olarak, 2015 yılında Çin’de yapılan bir çalışmada kronik şizofreni tanılı 89 hasta ile 43 kontrol grubu arasında ELISA ile yapılan karşılaştırmada, serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin şizofreni hastalarında düştüğü gösterilmiştir (103). 2015’de El Kissi ve ark., ortalama hastalık süresi 12 yıl olan akut alevlenme dönemindeki 60 şizofreni hastası ile 28 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış ve ELISA yöntemi ile tespit ettiği serum IL-17 düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğunu saptamıştır (104). 2016 yılında ABD merkezli

yapılan bir meta-analizde, kronik şizofreni hastalarında TNF- $\alpha$  düzeyinin kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (105). 2016'da Li ve ark. 40 şizofreni hastası ve 40 sağlıklı kontrol karşılaştırmasında, plazma IL-17 düzeylerini şizofreni hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptamıştır (106). 2018 yılında ABD'de yapılan, ortalama hastalık süresi 1 yıl olan 69 şizofreni hastası ve 53 sağlıklı kontrol arasındaki değerlendirmede ise IFN- $\gamma$  düzeyleri hasta grubunda kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (107). 2020 yılında Türkiye'de Şahbaz ve ark. kronik şizofreni hastaları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırmıştır. TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak, uyarılmış kültür sonuçlarında şizofreni hastalarında TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. IL-17 düzeyinde ise hem plazma düzeyinde hem de uyarılmış kültür sonucunda şizofreni hastalarında daha yüksek saptanmıştır (10). Son olarak 2023 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında, 13952 şizofreni hastası ile 10969 sağlıklı kontrolün değerlendirilmesinde, TNF- $\alpha$ 'nın hem akut dönemde hem kronik stabil dönemde şizofreni grubunda daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada, IFN- $\gamma$  düzeyinin hasta grubunda, akut dönemde arttığı ancak kronik dönemde azaldığı gösterilmiştir (108).

Çalışmamız ve literatür karşılaştırıldığında özellikle şizofreninin kronik döneminde pro-inflamatuar sitokin düzeyleri için heterojen sonuçlar ortaya çıktığını gözlemlendi. Her ne kadar pro-inflamatuar sitokinler için çalışmamızda fark tespit edilmemiş olsa da yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin özellikle ilk atak döneminde ve akut alevlenmelerde yüksek olduğu gösterilmiştir. Anti-inflamatuar yanıtın devreye girmesi, antipsikotik tedavilerin etkileri, akut dönemdeki stres faktörlerinin yatışması, çalışmalardaki metodolojik farklılıklar vb. durumların kronik şizofreni hastalarında heterojen sonuçların ortaya çıkmasına neden olduğunu düşündürmektedir.

### 5.3.2. Anti-İnflamatuar Sitokin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Şizofreni hastaları ile yapılan çalışmalarda pro-inflamatuar sitokinlere göre anti-inflamatuar sitokinler açısından sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (67). Çalışmamızda serum IL-10, IL-4 ve TGF- $\beta$ 1 düzeylerini incelendi. Şizofreni grubunda IL-10 ve TGF- $\beta$ 1 açısından sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark saptamamışken, IL4 düzeyini şizofreni grubunda sağlıklı kontrole göre daha yüksek saptandı.

Yapılan literatür incelemesinde, 2011’de Kunz ve ark.nın, 53 kronik stabil şizofreni hastası ile 80 sağlıklı kontrolü karşılaştırdığı çalışmada ELISA yöntemini kullanmış ve serum IL-10 düzeyini hasta grubunda daha yüksek saptamıştır (109). 2011 yılında Drexhage ve ark.nın yaptığı çalışmada, 0-3 yıl arası hastalık süresi olan şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında TGF- $\beta$  düzeyinde farklılık saptamamıştır (95). 2014’te Xiu ve ark., 128 ilk epizod ilaç tedavisi kullanmayan, tanısı takiplerde doğrulanmış hasta grubu ile 62 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış ve ELISA ile serum IL-10 düzeyinin hastalarda azaldığını göstermiştir (110). 2015’de El Kissi ve ark., ortalama hastalık süresi 12 yıl olan akut alevlenme dönemindeki 60 şizofreni hastası ile 28 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış ve serum TGF- $\beta$  düzeyinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptamamıştır (104). 2016 yılında Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada 40 şizofreni hastası ve 40 sağlıklı kontrolün karşılaştırılmasında, şizofreni grubunda plazma TGF- $\beta$ 1 düzeyi daha yüksek saptanmıştır (106). 2019’da Fu ve ark. ortalama hastalık süresi 8 yıl olan, 47 stabil şizofreni hasta grubu ile 49 sağlıklı kontrolü karşılaştırmış ve plazma IL-10 düzeylerinin şizofreni tanılı bireylerde arttığını göstermiştir (111). 2020 yılında Türkiye’de Şahbaz ve ark.nın yaptığı çalışmada plazma ve uyarılmış kültürde, IL-4 ve IL-10 düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (10). 2022 yılında Arabska ve ark.nın, 60 şizofreni hastası ile 32 sağlıklı kontrolü dahil ederek yaptığı çalışmada, iki grup arasında IL-10 düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (112). Mednova ve ark. 2022 yılında yaptığı çalışmada ise, ortalama hastalık süresi 12 yıl olan 236 şizofreni hastası ile 103 kontrol grubunu karşılaştırmıştır. Serum IL-4 düzeylerinde fark saptanmamış iken, IL-10 düzeyleri hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca, bu çalışmada şizofreni hastalarında 5 yıldan daha kısa hastalık süresine sahip olanlara göre, 10 yıldan daha uzun hastalık süresine sahip hastalarda IL-10 düzeyinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (113). 2023 yılında yapılan bir meta-analizde hem akut hem de kronik şizofreni hastalarında IL-10 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek, IL-4 düzeyinin ise kronik şizofreni hastalarında daha düşük olduğu saptanmıştır (108). 2023 yılında Ermakov ve ark.nın yaptığı çalışmada ise çalışmamızla uyumlu olarak, ortalama hastalık süresi 15 yıl olan 54 şizofreni hastası ile 40 sağlıklı kontrolün karşılaştırılmasında, IL-4 düzeylerinin şizofreni grubunda daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (114). 2024 yılında Zhao ve

ark. 142 ilk epizod, tedavi almayan hasta grubu ile 100 sağlıklı kontrolü karşılaştırmıştır. Hasta grubunda IL-10 düzeyleri daha yüksek iken, IL-4 düzeylerinde fark saptanmamıştır. Bu çalışmada 6 haftalık medikal tedavi öncesi ile sonrası da karşılaştırılmıştır. IL-10 düzeyi tedavi sonrasında daha yüksek bulunurken, IL-4 düzeylerinde değişiklik olmamıştır (115). 2025 yılında yayınlanan, Karampas ve ark.nın 54 dirençli şizofreni hastasını dahil ederek yaptıkları çalışmada ise klozapin tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırmıştır. IL-4 düzeyinin tedavi sonrası dönemde anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (116).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ve literatür karşılaştırıldığında, IL-10 ve TGF- $\beta$  düzeyi için heterojen sonuçların olduğu ve bu heterojen tablonun metodolojik farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmamamıza rağmen literatürdeki çalışmalarda IL-10 düzeyinin şizofreninin hem akut hem kronik dönemde yüksekliğine dair sonuçlar ön plana çıkmaktadır. MSS etkilerini değerlendirmek için periferik kan örneklerinin yanında, BOS sitokin düzeyleri ve daha geniş örneklem çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

IL-4 ile ilgili çalışmamızdan elde edilen bulgular ve literatür incelemesini değerlendirdiğimizde sonuçlar heterojen özellikler göstermektedir. Artan, azalan ve değişmeyen olarak saptanan sonuçların çalışmalar arası metodolojik farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, 2025 yılında yapılan çalışmada klozapinin IL-4 üzerindeki arttırıcı etkisinden yola çıkarak çalışmamızdaki farkın klozapin kullanan şizofreni hastalarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda klozapin kullanan 21 şizofreni hastası ile 34 sağlıklı kontrol karşılaştırıldığında, iki grup arasında IL-4 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.023$ ). Ayrıca, klozapin kullanmayan 33 şizofreni hastası ile 34 sağlıklı kontrolün IL-4 açısından karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.177$ ). Ancak, klozapin kullanan ve kullanmayan şizofreni hastaları arasında IL-4 düzeyi, klozapin kullananlarda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.394$ ). Elde edilen veriler değerlendirildiğinde, 2025 yılında yayınlanan çalışmayla uyumlu olarak çalışmamızda, şizofreni hastalarında IL-4 düzeyinin yüksek olması klozapinin anti-inflamatuar etkisinden kaynaklanıyor olabilir (116).

#### 5.4. Sitokin Düzeylerinin Klinik Semptomlarla Değerlendirilmesi

Çalışmamızda sitokin düzeyleri ile Klinik belirtiler ve bilişsel performansı değerlendiren testler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

2013 yılında Dimitrov ve ark.nın yaptığı çalışmada, IL-17 düzeyi ile PANNS, pozitif alt ölçek puanı arasında pozitif ilişki saptanmıştır (101). Xiu ve ark.nın 2014'de yaptığı çalışmada, IL-10 ile PANNS genel puanı ile ilişki saptanmamış iken negatif sendrom alt ölçek puanı düşük olanlarda daha yüksek IL-10 düzeyi saptanmıştır. Ayrıca bilişsel performansı yüksek olanlarda daha yüksek IL-10 düzeyi saptanmıştır (110). 2015 yılında Lv ve ark. tarafından yapılan çalışmada, PANSS, pozitif sendrom alt ölçeği, genel psikopatoloji alt ölçeği ve bilişsel performans ile TNF- $\alpha$  düzeyi arasında negatif ilişki saptanmıştır (103). 2015 yılında El Kissi ve ark.nın yaptığı çalışmada IFN- $\gamma$  düzeyleri ile PANSS ve alt ölçeklerle ilgili anlamlı ilişki saptanmamıştır (104). 2015 yılında Petrikis ve ark.nın yaptığı çalışmada, PANSS toplam puanı ile IL-10 düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülürken, PANSS ile IL-17 arasında ilişki saptanmamıştır (117). 2016 yılında Li ve ark.nın yaptığı çalışmada IL-17 düzeyi ile PANSS genel puanı ve pozitif alt ölçeği arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. Aynı çalışmada PANNS, genel psikopatoloji alt ölçeği ile TGF- $\beta$ 1 düzeyi arasında pozitif ilişki saptarken, negatif alt ölçek puanı ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (106). Fu ve ark.nın 2019 yılında yaptıkları çalışmada PANSS ölçeği ve şizofrenide bilişsel değerlendirme ölçeği ile IL-10 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (111). 2020 yılında Şahbaz ve ark.nın yaptığı çalışmada TNF- $\alpha$  düzeyleri ile klinik belirtiler arasında ilişki saptanmamışken, IL-10 ve IL4 düzeyi düşük olanlarda negatif semptomları puanları daha yüksek saptanmıştır (10). 2022 yılında Mednova ve ark.nın yaptığı çalışmada, TNF- $\alpha$  düzeyi ile sadece pozitif sendrom alt ölçeği arasında pozitif ilişki saptanmışken, IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-10 ve IL-4 PANSS, pozitif sendrom alt ölçeği ve genel psikopatoloji alt ölçeği ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada, negatif belirtilerle ilişki saptanmamıştır (113). 2023 yılında İrlanda'da 2390 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, TNF- $\alpha$  düzeyi ile bilişsel performans arasında ters ilişki saptanmıştır. Yönetici işlev, çalışma belleği, dikkat, sözel ve görsel bellek vb. bilişsel alanlarda TNF- $\alpha$  düzeyi yüksek olanların performansları daha düşük saptanmıştır (118). 2024 yılında, Zhao ve ark.nın yaptığı

çalışmada TNF- $\alpha$  düzeyi ve IL-4 ile PANSS ve alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (115).

Çalışmamız ve literatür sonuçları değerlendirildiğinde, her ne kadar çalışmamızda ilişki saptamasak da sitokinler ile klinik belirtiler arasında literatürde pozitif ve negatif ilişkiler gösterilmiştir. Heterojen sonuçların çalışmaların metodolojik farklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, klinik belirtiler ile sitokin düzeyleri arasındaki ilişkinin BOS düzeyleri ve bölgesel manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri ile desteklenerek incelenmesi, MSS'ye etkisini daha iyi yansıtacağından daha anlamlı sonuçların elde edileceği düşünülmektedir. Ayrıca, çalışmaların daha geniş örnekleme, pre-psikotik dönem, akut dönem ve kronik dönem açısından karşılaştırılmalı olarak ele alınmasında fayda vardır. Anti-psikotiklerin sitokinler üzerindeki etkileri göz ardı edilmemelidir.

### **5.5. Treg Düzeyi ile IL-4 Düzeyi arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda şizofreni hastalarında, Treg düzeyi ile sadece IL-4 düzeyi arasında düşük derecede pozitif korelasyon saptandı. Literatürde Treg düzeyi ile IL-4 ilişkisini incelediğimizde, IL-4'ün Treg gelişimi ve farklılaşması üzerinde uyarıcı ve engelleyici etkilere sahip olduğu belirtilmektedir. Son çalışmalar, IL-4'ün STAT6 aracılığı ile Foxp3 mRNA (mesajcı ribonükleik asit) ekspresyonunu arttırdığı ve n-Treg'lerde Foxp3 proteininin korunması için gerekli olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda tam tersi olarak Th2 hücrelerinin Treg'leri baskıladığı da bildirilmiştir. Th2 hücreleri IL-4 salınımı ile Foxp3<sup>+</sup> Treg'lerin saf CD4<sup>+</sup> T hücrelerinden TGF- $\beta$  aracılı farklılaşmasını güçlü bir şekilde engellenmektedir. IL-4 üretiminin, Th2 hücrelerini STAT6 ve GATA3'e bağlı bir şekilde Treg baskılamasına karşı direnç kazandığı gösterilmiştir. IL-4'ün Treg'ler üzerindeki etkisinin, pozitif veya negatif olmasının, IL-4'e maruz kalma zamanlamasına, Treg'i indükleyen uyarana ve inflamatuvar ortamın bağlamına bağlı olması mümkündür (119).

### **5.6. CD4<sup>+</sup> T Lenfosit ve CD4/CD8 T Lenfosit Oranın Değerlendirilmesi**

Yaptığımız çalışmada şizofreni grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında CD4<sup>+</sup> T lenfosit yüzdesinde ve CD4/CD8 oranında anlamlı bir fark saptanmadı.

Literatürü incelediğimizde, 2007 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada 14 kronik şizofreni hastası ile 14 sağlıklı kontrolün karşılaştırılmasında çalışmamızla uyumlu olarak CD4<sup>+</sup> T lenfosit ve CD4/CD8 oranında farklılık tespit edilmemiştir (120). 2013 yılında Miller ve ark.nın 16 çalışmayı dahil ederek oluşturdukları meta-analiz ise CD4/CD8 oranının ilk epizod şizofreni hastalarında anlamlı derecede arttığını, ilaç tedavisinden sonra ise anlamlı derecede azaldığını göstermiştir (94). 2018 yılında Kelly ve ark.nın yaptığı çalışmada, 26 kronik stabil şizofreni hastası ile 17 sağlıklı kontrolün karşılaştırılmasında CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> lenfosit sayılarında farklılık tespit edilmemiştir (7). 2023 yılında Zheng ve ark.nın yaptığı çalışmada, akut alevlenme dönemindeki ilaçsız 23 şizofreni (4’ü ilk epizod, 19’u kronik şizofreni tanılı) hastası ile 23 sağlıklı kontrolün karşılaştırılmasında, CD4<sup>+</sup> lenfosit oranlarının ve CD4/CD8 oranının sağlıklı kontrole göre daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (121).

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ve literatür taraması birlikte değerlendirildiğinde, şizofreni hastalığının akut alevlenme döneminde CD4<sup>+</sup> T lenfosit sayılarında artışın olduğu, kronik/stabil dönemde ise çalışmamızda da tespit edildiği gibi farkın olmadığı ya da azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular değerlendirildiğinde şizofreninin başlangıç döneminde pro-inflamatuar süreçte bir aktivasyon olduğu, bu aktivasyonun antipsikotik tedavi, anti-inflamatuar faktörlerin devreye girmesi, atak/stres döneminin sonlaması vb. olası nedenlerle normale döndüğü düşünülmektedir.

### **5.7. Anti-Psikotik Kullanımının Treg Düzeylerine Etkisinin Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda, klozapin kullanan şizofrenili bireylerde, klozapin kullanmayan şizofrenili bireylere ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek Treg düzeyi saptandı. Klozapin kullanmayan bireylerin Treg düzeyi de sağlıklı kontrolle göre daha yüksek saptandı. Literatürde Fernandez ve ark.nın yaptığı çalışmada, Treg düzeyleri klozapin kullanan dirençli hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır. Ancak, Fernandez ve ark. yaptığı çalışmada Treg hücrelerinin alt kümelerini incelemişlerdir ve HLA-DR<sup>+</sup> ile CD45RA<sup>-</sup> Treg hücrelerini karşılaştırmışlardır (98).

Çalışmamızda iki grup arasında bu farkı oluşturabilecek etkenleri incelediğimizde öncelikle dirençli grupta erkek popülasyonu anlamlı olacak şekilde daha fazlaydı.

Monositlerin ve/veya T hücrelerinin aktivasyon durumu üzerinde cinsiyetin genel bir etkisi olduğu düşünülmektedir (95). Çalışmamızda her ne kadar klozapin kullanmayanlarda da sağlıklı kontrollere göre yüksek Treg düzeyi saptansa da, klozapinin Treg üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Klozapinin, Treg düzeyi üzerine etkisini literatürde incelendi. Klozapin, serum TNF-R2 ve serum IL-2R seviyelerinin artmasıyla ilişkili olarak bir anti-inflamatuvar etkinlik göstermektedir (122). TNF-R2, Treg'lerin aktifleşmesinde rol oynayan reseptörlerdendir (123). Klozapinin farelerde oluşturulan deneysel otoimmün ensefalit üzerinde etkisini inceleyen bir çalışmada, Treg'lerin in vitro farklılaşmasını, gelişimleri ve işlevleri için önemli bir transkripsiyon faktörü olan Foxp3 ekspresyonunu desteklediği gösterilmiştir (124). Mevcut çalışmalardaki bulgular, klozapinin Treg'lerin farklılaşmasını ve çoğalmasını olumlu etkilediğini göstermekle birlikte klinik yansısı tam olarak aydınlatılamamıştır.

## 6.SONUÇ

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar;

- Şizofreni hastalarında Treg düzeyleri artmıştır. Treg serum düzeyinin işlevselliği belirsiz olmakla birlikte şizofreni hastalarında immün sistem dengesindeki bozulmanın bir kanıtı olarak değerlendirilebilir. Treg düzeyi yüksekliği şizofreni için risk göstergesi olma potansiyeli taşımaktadır.
- CD4 T lenfosit ve CD4/CD8 oranında farklılık olmaması Treg özelinde bir farklılık olduğunu desteklemektedir.
- Treg düzeyi yüksekliği, negatif belirtilerin şiddeti ile ters orantılıdır. Bu bulgu özellikle son dönemde de şizofrenide popülaritesi artan anti-inflamatuar tedaviler açısından umut vaat etmektedir. Treg düzeyi negatif belirtiler açısından öngördürücü bir faktör olarak değerlendirilebilir.
- Klozapinin anti-inflamatuar etkilerinin, Treg hücreleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun için daha spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Sitokinlerin klinik belirtilerle ilişkileri heterojenite göstermektedir. Daha tutarlı sonuçlar için MSS'yi daha iyi yansıtmaya adına BOS incelemelerine, MR görüntülemeleri ile desteklenmesine ve uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.
- Şizofreni hastalarında saptadığımız IL-4 serum düzeyi yüksekliği, inflamasyon sürecinin bir diğer kanıtı olarak karşımıza çıkmaktadır. Sitokin düzeylerinde literatürde heterojen sonuçlar vardır. Bu heterojenitedeki en önemli faktörün hastalık döneminden (pre-psikotik/ilk atak, akut alevlenme, kronik-stabil) kaynaklandığı düşünülmektedir.

## 7. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE KISITLIKLARI

Çalışmamızın güçlü yönleri;

- Şizofrenideki Treg düzeyini inceleyen literatürdeki diğer çalışmalara göre nispeten daha geniş örneklem kümesinin olması,
- Literatürdeki çalışma önerileri ile regülatör T hücrelerin daha doğru tespiti için CD127 kullanılarak  $CD4^+CD25^+FOXP3^+CD127^{low}$  Treg yüzdesini saptayan bir çalışma olması,
- Hastalığın klinik değişkenlerinin ve çevresel faktörlerin (sigara kullanımı vb.) sonuçlara etkisinin minimize edilmeye çalışılmasıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

- Kronik dönemde, antipsikotik tedavi altında olan hastaların dahil edilmesi,
- BMI değerlendirilmesinin yapılmamış olması,
- Her ne kadar anlamlı farklılık olmasa da çalışmamızda erkek popülasyonun daha fazla olması,
- Antipsikotiklerin etkilerinin kaçınılmaz olması ve dışlanamamasıdır.

## 8.ÖZET

### ŞİZOFRENİ HASTALARINDA REGÜLATÖR T HÜCRELERİ İLE SİTOKİN DÜZEYLERİNİN KLİNİK BELİRTİLERLE İLİŞKİSİ/ THE RELATIONSHIP BETWEEN REGULATORY T CELLS AND CYTOKINE LEVELS WITH CLINICAL SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS

**Amaç:** Son yıllarda yapılan çalışmalar, immün sistem disregülasyonunun şizofreni patogenezinde ön plana çıktığını göstermektedir. Merkezi sinir sisteminde mikroglia dengesizliği, astrositlerin nöronlarda sinaptik budamaya neden olması ve pro-inflamatuar, anti-inflamatuar hücrelerin ve sitokinlerin dengesinde bozulma gibi çeşitli hipotezler ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda, şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında T regülatör hücre düzeyleri ile serum sitokin düzeylerinin karşılaştırılması ve şizofrenideki klinik belirtilerle ilişkili olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine ve Toplum Ruh Sağlığı Merkezi'ne başvuran DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı alan 54 hasta ve 34 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Şizofreni hasta grubuna Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği ve bilişsel testler; kontrol grubuna sadece bilişsel testler uygulandı. regülatör Thücre yüzdeleri flow sitometri ile IL-4, IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$ 1 sitokin düzeyleri Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ile Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda analiz edildi.

**Bulgular:** Şizofreni hastalarında, sağlıklı kontrollere göre regülatör T hücre düzeyi daha yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ). Şizofreni hastalarında regülatör T hücre düzeyi ile negatif sendrom alt ölçek puanı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $r = -0,297$ ,  $p = 0.029$ ). Şizofreni hastalarında, sağlıklı kontrollere göre IL-4 düzeyi daha yüksek saptandı ( $p = 0,041$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar şizofreni hastalarında immün sistem dengesizliğinin bir kanıtı olarak değerlendirilebilir. Şizofreni hastalığında, regülatör t T hücre yüksekliğinin risk göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, regülatör

T hücreler, negatif belirtilerin gidişatı açısından ön gördürücü bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında inflamatuvar süreçlerde değişim meydana gelmekle birlikte belirsizliğini korumaktadır. Bu belirsizliklerin ortadan kaldırılması için daha geniş örnekleme, uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Şizofreni, İmmün Sistem, T regülatör hücre, Sitokin



# THE RELATIONSHIP BETWEEN REGULATORY T CELLS AND CYTOKINE LEVELS WITH CLINICAL SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS

## SUMMARY

**Objective:** Recent studies suggest that immune system dysregulation plays a prominent role in the pathogenesis of schizophrenia. Various hypotheses have emerged, including microglial imbalance in the central nervous system, synaptic pruning caused by astrocytes in neurons, and disruption in the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cells and cytokines. This study aimed to compare the levels of regulatory T cells and serum cytokines between schizophrenia patients and healthy controls, and to investigate their relationship with clinical symptoms in schizophrenia.

**Materials and Methods:** The study included 54 patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 criteria who were admitted to the psychiatry outpatient clinic and Community Mental Health Center at İKÇÜ Atatürk Training and Research Hospital, and 34 healthy controls. The Positive and Negative Syndrome Scale and cognitive tests were applied to the schizophrenia group, while only cognitive tests were administered to the control group. Regulatory T cell percentages were analyzed via flow cytometry, and cytokine levels of IL-4, IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , and TGF- $\beta$ 1 were measured using Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) in the Medical Microbiology Laboratory.

**Results:** Regulatory T cell levels were found to be significantly higher in schizophrenia patients compared to healthy controls ( $p < 0.001$ ). A significant negative correlation was observed between regulatory T cell levels and the negative syndrome subscale score in schizophrenia patients ( $r = -0.297$ ,  $p = 0.029$ ). IL-4 levels were also found to be significantly higher in schizophrenia patients compared to healthy controls ( $p = 0.041$ ).

**Conclusion:** The findings from this study may be considered as evidence of immune system imbalance in schizophrenia patients. Elevated regulatory T cell levels might be a potential risk indicator in schizophrenia. Furthermore, regulatory T cells could serve as a predictive factor in the progression of negative symptoms. Although inflammatory

processes are altered in schizophrenia patients, these mechanisms remain unclear. Larger, longitudinal studies are needed to clarify these uncertainties.

**Keywords:** Schizophrenia, Immune System, Regulatory T cell, Cytokine



## 9. KAYNAKÇA

1. Karakuş, G., Kocal, Y., & Sert, D. (2017). Şizofreni: Etyoloji, klinik özellikler ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(2), 251-267.
2. ERTUĞRUL, A. (2005). Şizofreni etiyojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 1(12), 6-14.
3. Summakoglu, D., & Ertugrul, B. (2018). Şizofreni ve tedavisi. *Lectio Scientific*, 2(1), 43-61.
4. Zhou, L., Ma, X., & Wang, W. (2024). Immune dysregulation is associated with symptom dimensions and cognitive deficits in schizophrenia: accessible evidence from complete blood count. *BMC psychiatry*, 24(1), 48.
5. Zhang, Y., Lu, T., Yan, H., Ruan, Y., Wang, L., Zhang, D., ... & Lu, L. (2013). Replication of association between schizophrenia and chromosome 6p21-6p22. 1 polymorphisms in Chinese Han population. *PLoS One*, 8(2), e56732.
6. Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., ... & Collier, D. A. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 744-747.
7. Kelly, D. L., Li, X., Kilday, C., Feldman, S., Clark, S., Liu, F., ... & Tonelli, L. H. (2018). Increased circulating regulatory T cells in medicated people with schizophrenia. *Psychiatry research*, 269, 517-523.
8. Liu, J., Li, M., Luo, X. J., & Su, B. (2018). Systems-level analysis of risk genes reveals the modular nature of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 201, 261-269.
9. Corsi-Zuelli, F., Deakin, B., De Lima, M. H. F., Qureshi, O., Barnes, N. M., Upthegrove, R., ... & Del-Ben, C. M. (2021). T regulatory cells as a potential therapeutic target in psychosis? Current challenges and future perspectives. *Brain, behavior, & immunity-health*, 17, 100330.
10. Sahbaz, C., Zibandey, N., Kurtulmus, A., Duran, Y., Gokalp, M., Kirpinar, I., ... & Akkoc, T. (2020). Reduced regulatory T cells with increased proinflammatory response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 237, 1861-1871.
11. Owen, M. J., & Sawa, A. (2016). Mortensen pb. *Schizophrenia Lancet*, 388, 86-97.
12. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76. .
13. Sham, P. C., MacLean, C. J., & Kendler, K. S. (1994). A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89(2), 135-141.

14. Howard, R., Rabins, P. V., Seeman, M. V., Jeste, D. V., & Late-Onset, T. I. (2000). Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 172-178.
15. Binbay, T., Alptekin, K., Elbi, H., Zağlı, N., Drukker, M., Tamık, F. A., ... & Vanos, J. (2012). İzmir kent merkezinde şizofreni ve psikotik belirtili bozuklukların yaşamboyu yaygınlığı ve ilişkili oldukları sosyodemografik özellikler. *Türk Psikiyatri Derg*, 23, 149-60.
16. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh Sağlığı Ve Bozuklukları. 14, editor. Ankara: Bayt Ltd. Şti.; 2016. .
17. Soygür, H., Alptekin, K., Atbaşoğlu, E. C., & Herken, H. (2007). Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar. 1. Baskı. Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 500.
18. Cardno, A. G., & Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American journal of medical genetics*, 97(1), 12-17.
19. Gottesman, I. I., Laursen, T. M., Bertelsen, A., & Mortensen, P. B. (2010). Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Archives of general psychiatry*, 67(3), 252-257.
20. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976;192:481-3.
21. Ng, M. Y., Levinson, D. F., Faraone, S. V., Suarez, B. K., DeLisi, L. E., Arinami, T., ... & Lewis, C. M. (2009). Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 14(8), 774-785.
22. Johnson, E. C., Border, R., Melroy-Greif, W. E., de Leeuw, C. A., Ehringer, M. A., & Keller, M. C. (2017). No evidence that schizophrenia candidate genes are more associated with schizophrenia than noncandidate genes. *Biological psychiatry*, 82(10), 702-708.
23. Pantelis, C., Papadimitriou, G. N., Papiol, S., Parkhomenko, E., Pato, M. T., Paunio, T., ... & O'Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427.
24. Foley, C., Corvin, A., & Nakagome, S. (2017). Genetics of schizophrenia: ready to translate?. *Current psychiatry reports*, 19, 1-9.
25. Stępnicki, P., Kondej, M., & Kaczor, A. A. (2018). Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*, 23(8), 2087. .
26. Kaplan, B.J., Kaplan and sadock's synopsis of psychiatry. Behavioral sciences/clinical psychiatry. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 2016. 58(1): p. 78-79. .
27. U Khan, Z., Martin-Montañez, E., & Chris Muly, E. (2013). Schizophrenia: causes and treatments. *Current pharmaceutical design*, 19(36), 6451-6461. .

28. Şentürk, T. (2006). İmmün sistemin yanıtları. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın.
29. Diniz, G., Yaşın, Y., Çoban, C., Evcimen, Ş., & Karakayalı, M. (2022). Immune System: Is a Trusted Friend, is a Collaborative Enemy. *Forbes J Med*, 3(1), 1-9.
30. Akdoğan, M., & Yöntem, M. (2018). Sitokinler. *Online Turkish Journal of Health Sciences*, 3(1), 36-45.
31. Aras, Ş. Y., & Sarı, E. K. (2017). İmmün Sistem Hücrelerinde CD Molekülleri. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(2), 206-214.
32. Hongbao, M., Young, M., & Yan, Y. (2015). Cluster of differentiation (CD). *NY Sci J*, 8, 49-53.
33. Songu, M., & Katılmış, H. (2012). Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. *Journal of Medical Updates*, 2(1), 31-42.
34. Ahmed, R., & Gray, D. (1996). Immunological memory and protective immunity: understanding their relation. *Science*, 272(5258), 54-60.
35. Yalçın, B. (2013). Major doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri: genel özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*.
36. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Camcıoğlu, Y., & Deniz, G. (2007). Temel immünoloji: immün sistemin işlev ve bozuklukları. *Medikal Yayıncılık*.
37. Özbolet, G., Yenilmez, E. D., & Tuli, A. (2014). İnsan lökosit antijenleri, yapı ve işlevleri. .
38. Baskan, E. B. (2013). T hücre immunitesi/T cell immunity. *Türkderm: Türk Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi= Turkderm: Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 47(1), 18.
39. Annunziato, F., & Romagnani, S. (2009). Heterogeneity of human effector CD4+ T cells. *Arthritis research & therapy*, 11, 1-8.
40. Kaech, S. M., & Cui, W. (2012). Transcriptional control of effector and memory CD8+ T cell differentiation. *Nature Reviews Immunology*, 12(11), 749-761.
41. Cools, N., Ponsaerts, P., Van Tendeloo, V. F., & Berneman, Z. N. (2007). Regulatory T cells and human disease. *Journal of Immunology Research*, 2007(1), 089195.
42. Peterson, R. A. (2012). Regulatory T-cells: diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression. *Toxicologic pathology*, 40(2), 186-204.
43. Gallimore, A., & Godkin, A. (2008). Regulatory T cells and tumour immunity—observations in mice and men. *Immunology*, 123(2), 157-163.

44. Ercetin, A. P., Ozcan, M. A., Aktas, S., Yuksel, F., Solmaz, S. M., Sevindik, G. O., ... & Undar, B. (2016). Ex vivo evaluation of the effect of regulatory T cells on the anti-tumor activity of bortezomib in multiple myeloma. *Experimental Hematology*, 44(4), 223-230.
45. Colamatteo A, Carbone F. Molecular mechanisms controlling Foxp3 expression in health and autoimmunity: from epigenetic to post-translational regulation. *Front. Immunol.* 2020; 10:3136.
46. Cools N, Ponsaerts P, Van Tendeloo VF, Berneman ZN. Regulatory T cells and human disease. *Clin Dev Immunol*, 2007; 2007:89195.
47. Demir, N., Ilhan, F., Demir, T., & Godekmerdan, A. (2012). sCTLA-4, CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in Behçet's disease patients. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*, 30(3), S116.
48. David A, Horwitz, Zheng SG, Gray JD. Natural and TGF-beta-induced Foxp3(+) CD4(+) CD25(+) regulatory T cells are not mirror images of each other. *Immunol* 2008; 29: 429-35. .
49. Wildin RS, Freitas A. (2005). "IPEX and Foxp3: clinical and research perspectives," *Journal of Autoimmunity* 25: 56–62.
50. Zheng, S. G. (2008). The critical role of TGF-β1 in the development of induced Foxp3+ regulatory T cells. *International journal of clinical and experimental medicine*, 1(3), 192.
51. Baecher-Allan, C., Viglietta, V., & Hafler, D. A. (2004, April). Human CD4+ CD25+ regulatory T cells. In *Seminars in immunology* (Vol. 16, No. 2, pp. 89-98). Academic Press.
52. Maggi, E., Cosmi, L., Liotta, F., Romagnani, P., Romagnani, S., & Annunziato, F. (2005). Thymic regulatory T cells. *Autoimmunity reviews*, 4(8), 579-586.
53. Malek T.R., A. Yu, L. Zhu, T. Matsutani, D. Adegbe ve A.L. Bayer. IL-2 family of cytokines in T regulatory cell development and homeostasis. *J Clin Immunol* 2008; 28(6): 635-9.
54. Bluestone, J. A., & Abbas, A. K. (2003). Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nature Reviews Immunology*, 3(3), 253-257.
55. Zheng, S. G., Wang, J., & Horwitz, D. A. (2008). Cutting edge: Foxp3+ CD4+ CD25+ regulatory T cells induced by IL-2 and TGF-β are resistant to Th17 conversion by IL-6. *The Journal of Immunology*, 180(11), 7112-7116.
56. Pojero, F., Aiello, A., Gervasi, F., Caruso, C., Ligotti, M. E., Calabrò, A., ... & Allegra, M. (2022). Effects of oleuropein and hydroxytyrosol on inflammatory

- mediators: Consequences on inflammaging. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 380.
57. Gu, C., Wu, L., & Li, X. (2013). IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*, 64(2), 477-485.
  58. Chaudhry, A., Samstein, R. M., Treuting, P., Liang, Y., Pils, M. C., Heinrich, J. M., ... & Rudensky, A. Y. (2011). Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. *Immunity*, 34(4), 566-578.
  59. Saraiva, M., Vieira, P., & O'garra, A. (2019). Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*, 217(1), e20190418.
  60. ÇAYAKAR, A. (2018). Nedir Bu Tümör Nekrozis Faktör Alfa?. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine/Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Dergisi*, 3(2).
  61. Zelisko, N., Lesyk, R., & Stoika, R. (2024). Structure, unique biological properties, and mechanisms of action of transforming growth factor  $\beta$ . *Bioorganic Chemistry*, 107611.
  62. Deng, Z., Fan, T., Xiao, C., Tian, H., Zheng, Y., Li, C., & He, J. (2024). TGF- $\beta$  signaling in health, disease and therapeutics. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 61.
  63. Chin, D., Boyle, G. M., Parsons, P. G., & Coman, W. B. (2004). What is transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ )?. *British journal of plastic surgery*, 57(3), 215-221.
  64. Anderson, G., Berk, M., Dodd, S., Bechter, K., Altamura, A. C., Dell'Osso, B., ... & Maes, M. (2013). Immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and neuroprogressive pathways in the etiology, course and treatment of schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 42, 1-4.
  65. de Bartolomeis, A., Barone, A., Vellucci, L., Mazza, B., Austin, M. C., Iasevoli, F., & Ciccarelli, M. (2022). Linking inflammation, aberrant glutamate-dopamine interaction, and post-synaptic changes: translational relevance for schizophrenia and antipsychotic treatment: a systematic review. *Molecular neurobiology*, 59(10), 6460-6501.
  66. Ermakov, E. A., Dmitrieva, E. M., Parshukova, D. A., Kazantseva, D. V., Vasilieva, A. R., & Smirnova, L. P. (2021). Oxidative stress-related mechanisms in schizophrenia pathogenesis and new treatment perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 8881770.
  67. Lv, H., Guo, M., Guo, C., & He, K. (2024). The Interrelationships between Cytokines and Schizophrenia: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8477.

68. Kirkpatrick, B., & Miller, B. J. (2013). Inflammation and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 39(6), 1174-1179.
69. Kaur, H., & Ghorai, S. M. (2022). Role of cytokines as immunomodulators. In *Immunomodulators and Human Health* (pp. 371-414). Singapore: Springer Nature Singapore.
70. Camacho-Arroyo, I., Lopez-Griego, L., & Morales-Montor, J. (2009). The role of cytokines in the regulation of neurotransmission. *Neuroimmunomodulation*, 16(1), 1-12.
71. Calabrese, V., Mancuso, C., Calvani, M., Rizzarelli, E., Butterfield, D. A., & Giuffrida Stella, A. M. (2007). Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature reviews neuroscience*, 8(10), 766-775.
72. Chrousos, G. P. (2000). The stress response and immune function: clinical implications. *Ann NY Acad Sci*, 917(8), 38-67.
73. Khandaker, G. M., Cousins, L., Deakin, J., Lennox, B. R., Yolken, R., & Jones, P. B. (2015). Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *The Lancet Psychiatry*, 2(3), 258-270.
74. Lotfi N, Rezaei N, Rastgoo E, Khodadoustan Shahraki B, Zahedi G, Jafarina M. Schizophrenia Etiological Factors and Their Correlation with the Imbalance of the Immune System: An Update. *Galen Med J*. 2023 Dec 1;12:e3109.
75. Mohammadi, A., Rashidi, E., & Amooeian, V. G. (2018). Brain, blood, cerebrospinal fluid, and serum biomarkers in schizophrenia. *Psychiatry research*, 265, 25-38.
76. Fond, G., Lançon, C., Korchia, T., Auquier, P., & Boyer, L. (2020). The role of inflammation in the treatment of schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 11, 518291.
77. İNALTEKİN, A., & YAĞCI, İ. (2023). Şizofreni Hastalarında, Bipolar ve Sağlıklı Kontrol Grubunda Basit İnflamasyon Belirteçlerinin ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Psychiatry*, 34(1).
78. Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., & Ono, M. (2008). Regulatory T cells and immune tolerance. *cell*, 133(5), 775-787.
79. Xie, L., Choudhury, G. R., Winters, A., Yang, S. H., & Jin, K. (2015). Cerebral regulatory T cells restrain microglia/macrophage-mediated inflammatory responses via IL-10. *European journal of immunology*, 45(1), 180-191.
80. Ito, M., Komai, K., Mise-Omata, S., Iizuka-Koga, M., Noguchi, Y., Kondo, T., ... & Yoshimura, A. (2019). Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature*, 565(7738), 246-250.

81. Buckner, J. H. (2010). Mechanisms of impaired regulation by CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology*, 10(12), 849-859.
82. Teles, A., Zenclussen, A. C., & Schumacher, A. (2013). Regulatory T cells are baby's best friends. *American journal of reproductive immunology*, 69(4), 331-339.
83. Al-Haddad, B. J., Oler, E., Armistead, B., Elsayed, N. A., Weinberger, D. R., Bernier, R., ... & Waldorf, K. M. A. (2019). The fetal origins of mental illness. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(6), 549-562.
84. Corsi-Zuelli, F., & Deakin, B. (2021). Impaired regulatory T cell control of astroglial overdrive and microglial pruning in schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 125, 637-653.
85. Kikuchi, J., Hashizume, M., Kaneko, Y., Yoshimoto, K., Nishina, N., & Takeuchi, T. (2015). Peripheral blood CD4+ CD25+ CD127 low regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: increase in regulatory T cells correlates with clinical response. *Arthritis research & therapy*, 17, 1-10.
86. Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L.,A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia.
87. Kostakoğlu, A. E., Batur, S., Tiryaki, A. ve Göğüş, A. (1999). Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi*, 14(44), 23-32.
88. Lezak MD (1995) *Neuropsychological Assessment*. 3. Baskı, New York Oxford University Press, s.381-4.
89. Türkeş, N., Can, H., Kurt, M., & Dikeç, B. E. (2015). İz Sürme Testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*, 26, 189-196.
90. Amaresha, A. C., Danivas, V., Shivakumar, V., Agarwal, S. M., Kalmady, S. V., Narayanaswamy, J. C., & Venkatasubramanian, G. (2014). Clinical correlates of parametric digit-symbol substitution test in schizophrenia. *Asian journal of psychiatry*, 10, 45-50.
91. Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 64(5), 532-542.
92. Bayer, M. (2013). Yönetici karmaşık dikkat işlevlerini değerlendiren testlerin 8, 9 ve 10 yaş grubu türk çocuklarında güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları (Master's thesis, İstanbul Bilim Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü.).
93. Öktem, Ö. (1994). Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi*, 9(33), 33-44.

94. Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological psychiatry*, 70(7), 663-671.
95. Drexhage, R. C., Hoogenboezem, T. A., Cohen, D., Versnel, M. A., Nolen, W. A., van Beveren, N. J., & Drexhage, H. A. (2011). An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro-and anti-inflammatory forces. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(6), 746-755.
96. Kéri, S., Szabó, C., & Kelemen, O. (2017). Antipsychotics influence Toll-like receptor (TLR) expression and its relationship with cognitive functions in schizophrenia. *Brain, behavior, and immunity*, 62, 256-264.
97. Maxeiner, H. G., Rojewski, M. T., Schmitt, A., Tumani, H., Bechter, K., & Schmitt, M. (2009). Flow cytometric analysis of T cell subsets in paired samples of cerebrospinal fluid and peripheral blood from patients with neurological and psychiatric disorders. *Brain, behavior, and immunity*, 23(1), 134-142.
98. Fernandez-Egea, E., Vertes, P. E., Flint, S. M., Turner, L., Mustafa, S., Hatton, A., ... & Bullmore, E. T. (2016). Peripheral immune cell populations associated with cognitive deficits and negative symptoms of treatment-resistant schizophrenia. *PloS one*, 11(5), e0155631.
99. Counotte, J., Drexhage, H. A., Wijkhuijs, J. M., Pot-Kolder, R., Bergink, V., Hoek, H. W., & Veling, W. (2018). Th17/T regulator cell balance and NK cell numbers in relation to psychosis liability and social stress reactivity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 69, 408-417.
100. Di Nicola, M., Cattaneo, A., Hepgul, N., Di Forti, M., Aitchison, K. J., Janiri, L., ... & Mondelli, V. (2013). Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis. *Brain, behavior, and immunity*, 31, 90-95.
101. Dimitrov, D. H., Lee, S., Yantis, J., Valdez, C., Paredes, R. M., Braidia, N., ... & Walss-Bass, C. (2013). Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway. *Schizophrenia research*, 151(1-3), 29-35.
102. Al-Hakeim, H. K., Al-Rammahi, D. A., & Al-Dujaili, A. H. (2015). IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF $\alpha$  proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation. *Journal of affective disorders*, 182, 106-114.
103. Lv, M. H., Tan, Y. L., Yan, S. X., Tian, L., Chen, D. C., Tan, S. P., ... & Zhang, X. Y. (2015). Decreased serum TNF-alpha levels in chronic schizophrenia patients on long-term

- antipsychotics: correlation with psychopathology and cognition. *Psychopharmacology*, 232, 165-172.
104. El Kissi, Y., Samoud, S., Mtiraoui, A., Letaief, L., Hannachi, N., Ayachi, M., ... & Boukadida, J. (2015). Increased Interleukin-17 and decreased BAFF serum levels in drug-free acute schizophrenia. *Psychiatry research*, 225(1-2), 58-63.
  105. Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., & Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular psychiatry*, 21(12), 1696-1709.
  106. Li, H., Zhang, Q., Li, N., Wang, F., Xiang, H., Zhang, Z., ... & Hong, W. (2016). Plasma levels of Th17-related cytokines and complement C3 correlated with aggressive behavior in patients with schizophrenia. *Psychiatry research*, 246, 700-706.
  107. Lesh, T. A., Careaga, M., Rose, D. R., McAllister, A. K., Van de Water, J., Carter, C. S., & Ashwood, P. (2018). Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms. *Journal of neuroinflammation*, 15, 1-11.
  108. Halstead, S., Siskind, D., Amft, M., Wagner, E., Yakimov, V., Liu, Z. S. J., ... & Warren, N. (2023). Alteration patterns of peripheral concentrations of cytokines and associated inflammatory proteins in acute and chronic stages of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 10(4), 260-271.
  109. Kunz, M., Ceresér, K. M., Goi, P. D., Fries, G. R., Teixeira, A. L., Fernandes, B. S., ... & Gama, C. S. (2011). Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro-and anti-inflammatory balance. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 33, 268-274.
  110. Xiu, M. H., Yang, G. G., Tan, Y. L., Chen, D. C., Tan, S. P., Wang, Z. R., ... & Zhang, X. Y. (2014). Decreased interleukin-10 serum levels in first-episode drug-naïve schizophrenia: relationship to psychopathology. *Schizophrenia research*, 156(1), 9-14.
  111. Fu, G., Zhang, W., Dai, J., Liu, J., Li, F., Wu, D., ... & Lui, S. (2019). Increased peripheral interleukin 10 relate to white matter integrity in schizophrenia. *Frontiers in neuroscience*, 13, 52.
  112. Arabska J, Wysokiński A, Brzezińska-Błaszczyk E, Kozłowska E. Serum Levels and in vitro CX3CL1 (Fractalkine), CXCL8, and IL-10 Synthesis in Phytohemagglutinin-Stimulated and Non-stimulated Peripheral Blood Mononuclear Cells in Subjects With Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2022 Jun.

113. Mednova, I. A., Boiko, A. S., Kornetova, E. G., Semke, A. V., Bokhan, N. A., & Ivanova, S. A. (2022). Cytokines as potential biomarkers of clinical characteristics of schizophrenia. *Life*, 12(12), 1972.
114. Ermakov, E. A., Melamud, M. M., Boiko, A. S., Kamaeva, D. A., Ivanova, S. A., Nevinsky, G. A., & Buneva, V. N. (2023). Association of peripheral inflammatory biomarkers and growth factors levels with sex, therapy and other clinical factors in schizophrenia and patient stratification based on these data. *Brain Sciences*, 13(5), 836.
115. Zhao X, Zhu W, Bu Y, Li J, Hao Y, Bi Y. Effects of 6-week olanzapine treatment on serum IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- $\alpha$  levels in drug-naive individuals with first-episode schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2024 Oct 18;24(1):703.
116. Karampas, A., Leontaritis, G., Markozannes, G., Asimakopoulos, A., Archimandriti, D. T., Spyrou, P., ... & Petrikis, P. (2025). Adiponectin, resistin, interleukin-4 and TGF- $\beta$ 2 levels in treatment resistant schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 136, 111221.
117. Petrikis, P., Voulgari, P. V., Tzallas, A. T., Archimandriti, D. T., Skapinakis, P., & Mavreas, V. (2015). Cytokine profile in drug-naïve, first episode patients with psychosis. *Journal of psychosomatic research*, 79(4), 324-327.
118. Patlola, S. R., Donohoe, G., & McKernan, D. P. (2023). The relationship between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 121, 110668.
119. Chapoval S, Dasgupta P, Dorsey NJ, Keegan AD. Regulation of the T helper cell type 2 (Th2)/T regulatory cell (Treg) balance by IL-4 and STAT6. *J Leukoc Biol*. 2010 Jun;87(6):1011-8.
120. Baskak, S. Ç., Özsan, H., Baskak, B., Devrimci Özgüven, H., & Kinikli, G. (2008). Antipsikotik Tedavi Altında Olmayan Şizofreni Hastalarında Periferik T-Lenfosit ve Alt Tıp Oranları ve Tedavi Yanıtıyla İlişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 19(1).
121. Zheng Y, Zhang Q, Zhou X, Yao L, Zhu Q, Fu Z. Altered levels of cytokine, T- and B-lymphocytes, and PD-1 expression rates in drug-naïve schizophrenia patients with acute phase. *Sci Rep*. 2023 Dec 7;13(1):21711.
122. Amerio A, Magnani L, Arduino G, Fesce F, de Filippis R, Parise A, Costanza A, Nguyen KD, Saverino D, De Berardis D, Aguglia A, Escelsior A, Serafini G, De Fazio P, Amore M. Immunomodulatory Effects of Clozapine: More Than Just a Side Effect in Schizophrenia. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(7):1233-1247.
123. Chen, X., Wu, X., Zhou, Q., Howard, O. M., Netea, M. G., & Oppenheim, J. J. (2013). TNFR2 is critical for the stabilization of the CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell phenotype in the inflammatory environment. *The Journal of Immunology*, 190(3), 1076-1084.

124. Zareie P, Connor B, La Flamme AC. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by clozapine is not associated with defective CD4 T cell responses. *J Neuroinflammation*. 2017 Mar 29;14(1):68.



## 10. EKLER

### EK-1:

#### SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİ FORMU

- 1) Adı Soyadı:
- 2) Yaş:
- 3) Cinsiyet:
- 4) Eğitim Durumu: a) Okur yazar değil b) İlkokul b) Ortaokul c) Lise  
d) Üniversite
- 5) Medeni Durum: a) Evli b) Bekar
- 6) Çalışma Durumu: a) Çalışıyor b) Çalışmıyor
- 7) Ailede Şizofreni Öyküsü: a) Yok b) Var Ayrıntı:
- 8) Hastalık Başlangıç Yaşı:
- 9) Hastaneye Yatış Sayısı:
- 10) Kullandığı İlaçlar:
- 11) Pozitif Alt Ölçek Puanı:
- 12) Negatif Alt Ölçek Puanı:
- 13) Genel Psikopatoloji Puanı:
- 14) PANSS Toplam Puanı:
- 15) İz Sürme B Testi:
- 16) Digit Symbol Puanı:
- 17) Sözel Akıcılık Testi:
- 18) Ek hastalık Öyküsü:
- 19) Sigara Kullanımı:

## **EK-2:**

### **POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS):**

#### **Pozitif Belirtiler Ölçeği (P):**

##### **P1. Sanrılar:**

Temeli olmayan, gerçekdışı, alışılmamış ve garip inançlardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede hastanın kendisinin ifade ettiği düşüncelerin içeriği ve bu düşüncelerin tedavi ekibi veya ailenin aktardığı üzere, sosyal ilişkiler ve davranış üzerindeki etkisidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili bir özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Billurlaşmamış, müphem ve kuvvetle bağlanılmamış bir veya iki sanrı vardır. Sanrılar düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranışı etkilemez.

**4 ORTA:** Zayıf yapılanmış, sabit olmayan, çok sayıda ve biçim değiştiren sanrılar vardır **veya** birkaç tane tam oluşmuş ve düşünmeyi, sosyal ilişkiler veya davranışı ara sıra etkileyen sanrılar vardır.

**5 ORTA/AĞIR:** Kuvvetle bağlanılmış, çok sayıda sanrı vardır ve ara sıra düşünmeyi, sosyal ilişkileri veya davranışı etkilemektedir.

**6 AĞIR:** Billurlaşmış, muhtemelen iyi düzenlenmiş, kuvvetle inanılmış ve düşünmeyi, sosyal ilişkileri ve davranışı açıkça etkileyen sanrılar kümesi vardır.

**7 ÇOK AĞIR:** Çok iyi düzenlenmiş veya çok sayıda olan ve hastanın yaşamını önemli derecede etkileyen sanrılar kümesi vardır. Bu durum, hasta veya yakınlarının güvenliğini de etkileyebilecek düzeyde, sorumsuz ve uygunsuz davranışlara sıklıkla neden olabilmektedir.

##### **P2. Düşünce Dağılıklığı:**

Hedefe yönelik işleyişin bozulduğu dağınık düşünce süreci ile karakterizedir; ör: çevresellik, teğetsellik, çağrışımlarda kopukluk, sonuca bağlanamama, belirgin anlamsızlık veya düşünce blokları. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Düşünce çevresel, teğetsel veya mantık dışıdır. Düşünceleri hedefe yönlendirmede bir miktar güçlük vardır ve baskı altında çağrışımlarda kopukluk gözlenebilir.

**4 ORTA:** Konuşmalar kısa ve iyi yapılanmış olduğunda düşünceler toparlanabilmektedir, ancak daha karmaşık konuşmalar olduğunda veya hafif baskı altında çağrışımlarda gevşeme, konudan uzaklaşma olabilmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Baskı altında olunmadığında bile sıklıkla konu dışı konuşma, konular arasındaki ilişkileri kuramama veya çağrışımlarda kopukluk ile kendini gösteren biçimde düşünce toparlamada güçlük vardır.

**6 AĞIR:** Düşünmede, sürekli olarak belirgin derecede konu dışına çıkma ve düşünce sürecinde bozulmaya yol açacak şekilde, ciddi ölçüde sapma ve tutarsızlık vardır.

**7 ÇOK AĞIR:** Düşünceler hastanın anlaşılmasız olmasına yol açacak düzeyde bozulmuştur. Çağrışımlardaki belirgin kopukluk hiçbir şekilde iletişim kurulamamasına neden olmaktadır (ör: kelime salatası veya mutizm).

### **P3. Varsanılar:**

Dış uyaranlarla oluşturulmayan algıların varlığının sözel olarak bildirilmesi veya davranışlarla ortaya konmasıdır. Bu algılar işitme, görme, koku varsanıları veya bedensel varsanılar olabilir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibinin veya ailenin bildirdiği davranışların yanı sıra görüşme sırasında hastanın bu algıları sözel olarak ifade etmesi ve bu algılara göre davrandığının gözlenmesidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Bir veya iki tane açık ancak sık olmayan varsanı vardır **veya** düşünce veya davranışta bozulmaya neden olmayan birkaç tane müphem, anormal algı söz konusudur.

**4 ORTA:** Varsanılar sürekli olmamakla beraber sıklıkla vardır, ancak hastanın düşünme ve davranışları çok hafif düzeyde etkilenmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Varsanılar sıktır ve değişik varsanılar (işitme, görme, koku vb.) bir arada olabilir. Bu varsanılar düşünceyi bozmakta ve/veya davranışı etkilemektedir. Hasta bu yaşantıları sanrılarla yorumlayabilir, bunlara duygusal ve bazen de sözel olarak yanıt verebilir.

**6 AĞIR:** Varsanılar hemen hemen süreklidir, düşünce ve davranışta belirgin bozulma yapacak düzeydedir. Hasta bunları gerçek algılar olarak değerlendirmektedir ve bu algılara verdiği duygusal ve sözel yanıtın sık olması hastanın işlevselliğini bozmaktadır.

**7 ÇOK AĞIR:** Hastanın zihni tamamen düşünce ve davranışlara hakim olan varsanılarla meşguldür. Varsanılara değiştirilemeyen sanrılı yorumlar eşlik etmekte ve varsanılara boyun eğerek uyma şeklinde sözel ve davranışsal tepkiler görülebilmektedir.

#### **P4. Taşkınlık:**

Hareketler ve davranışlarda hızlanma, çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artma (aşırı uyarılmışlık) ve duygudurumda hızlı değişmeler (oynaklık) ile kendini gösteren aşırı hareketlilik durumudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği davranışlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Görüşme boyunca hafif ajitasyon, artmış uyanıklık veya hafif düzeyde çevresel uyaranlara karşı olan tepkilerde artış göstermeye meyillidir, ancak belirgin taşkınlık nöbetleri veya duygudurum oynaklığı yoktur. Konuşma hafif basıncılı olabilir.

**4 ORTA:** Görüşme boyunca ajitasyon veya aşırı uyarılmışlık belirgindir ve konuşmayı, genel hareket halini etkilemektedir **veya** seyrek olarak ani taşkınlık patlamaları oluşmaktadır.

**5 ORTA/AĞIR:** Hastada her an birkaç dakikadan fazla yerinde oturmasına engel olacak düzeyde belirgin aşırı hareketlilik **veya** sıkça olan hareketlilik patlamaları vardır.

**6 AĞIR:** Görüşmede dikkati bozan ve yeme, uyuma gibi kişisel işlevleri belli bir derecede etkileyen belirgin düzeyde taşkınlık gözlenmektedir.

**7 ÇOK AĞIR:** Belirgin düzeyde taşkınlık, yeme ve uyumayı ciddi ölçüde etkilemekte ve kişiler arası ilişki kurmayı imkansız hale getirmektedir. Konuşmada ve beden hareketlerindeki hızlanma hastanın anlaşılabilir olmasına ve bitkin hale düşmesine neden olmaktadır.

#### **P5. Büyüklük Duyguları:**

Olağanüstü yeteneklere, servete, bilgiye, üne, güce ve ahlaki değerlere sahip olma gibi abartılmış şekilde kendini algılama ve gerçekdışı üstünlük duygusudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında ifade edilen düşünceler ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Belirgin büyüklük sanrıları olmamakla birlikte hafif kabarma veya kendini övme vardır.

**4 ORTA:** Gerçek dışı ve kesin bir biçimde kendini diğer insanlardan üstün hissetmektedir. Özel bir konuma veya özel yeteneklere sahip olma biçiminde tam oluşmamış sanrılar olsa da bunlar doğrultusunda davranılmamaktadır.

**5 ORTA/AĞIR:** Özel yeteneklere, konuma veya güce sahip olmayla ilgili belirgin sanrılar belirtilmekte ve tutumu etkilemektedir, ancak davranışı etkilememektedir.

**6 AĞIR:** Bir özellikten daha fazlasını kapsayan (servet, bilgi, ün vb.) alanlarla ilgili belirgin üstünlük sanrıları belirtilmekte ve ilişkileri etkilemekte, bunlar doğrultusunda davranılabilmektedir.

**7 ÇOK AĞIR:** Acayip özellikler gösterebilen, üstün yetenek, bilgi, ün, güç ve/veya ahlaki değerlerle ilgili çok sayıda sanrılar düşünmeye, ilişkilere ve davranışa hakim durumdadır.

#### **P6. Şüphencilik/Kötülük Görme:**

Savunuculuk, güvensiz tutum, kuşkular nedeniyle tetikte olma veya birilerinin

kendisine zarar vermeye çalıştığına dair bariz sanrılardan anlaşıldığı üzere gerçekdışı veya abartılmış kötülük görme düşünceleri vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede ifade edilen düşünce içeriği ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere bu düşüncelerin davranışlar üzerindeki etkisidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Savunucu veya açıkça güvensiz bir tutum içindedir, ancak düşünceleri, ilişkileri ve davranışları çok az etkilenmektedir.

**4 ORTA:** Güvensizlik belirgindir ve görüşmeyi ve/veya davranışı etkilemektedir, ancak kötülük görme sanrıları yoktur veya tam oluşmamış kötülük görme sanrıları bulunabilir, ancak bunlar hastanın tavrını veya kişilerarası ilişkilerini etkilememektedir.

**5 ORTA /AĞIR:** Hasta kişilerarası ilişkilerini ciddi ölçüde bozacak düzeyde belirgin güvensizlik göstermektedir veya kişilerarası ilişkiler ve davranışı sınırlı ölçüde etkileyen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

**6 AĞIR:** İyi düzenlenmiş sayılabilen ve kişilerarası ilişkileri ciddi düzeyde etkileyebilen belirgin kötülük görme sanrıları vardır.

**7 ÇOK AĞIR:** Bir seri iyi düzenlenmiş kötülük görme sanrıları örgüsü hastanın düşünmesine, sosyal ilişkilerine ve davranışına hakimdir.

#### **P7. Düşmanca Tutum:**

İğneleyici konuşma, pasif agresif davranış, sözel saldırı veya saldırganlık gibi sözel veya sözel olmayan öfke ve küskünlük ifadeleridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlarıdır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** İğneleyici konuşma, saygısızlık gösterme, düşmanca ifadeler ve ara sıra olan sinirlilik gibi öfke ifadeleri doğrudan değildir veya sınırlıdır.

**4 ORTA:** Sık sinirlenme ve doğrudan öfke veya küskünlük ifadeleri gösteren, açık bir

düşmanca tutum içindedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta oldukça kolay kızar ve zaman zaman tehdit edici veya küfürlü konuşmaları olmaktadır.

**6 AĞIR:** İş birliği kuramaması ve küfürlü konuşması **veya** sözel tehditleri görüşmeyi ve toplum ilişkilerini ciddi ölçüde etkilemektedir. Hasta hırçın veya tahrip edici olabilir ancak diğer insanlara karşı fiziksel güç kullanmaz.

**7 ÇOK AĞIR:** Şiddetli öfke nedeniyle iş birliği kuramamakta ve dolayısıyla ilişkileri engellenmekte veya diğer insanlara fiziksel güç kullanarak saldırması söz konusu olmaktadır.

### **Negatif Belirtiler Ölçeği (N):**

#### **N1. Duygulanımda Küntleşme:**

Duygusal yanıtta azalma yüz ifadesinde, duyguların ayarlanmasında ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinde azalma ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında duygulanım ve duygusal yanıtın fiziksel ifade biçimlerinin gözlemidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Yüz ifadesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerindeki değişiklikler tutuktur, zorlamalıdır, yapmadır veya iyi ayarlanamaz.

**4 ORTA:** Yüz ifadesindeki ve az sayıdaki el kol hareketindeki azalma donuk bir görünüme neden olmaktadır.

**5 ORTA/AĞIR:** Nadiren yüz ifadesinin değişmesi ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketlerinin azalması ile duygulanım genelde “künttür”.

**6 AĞIR:** Çoğu zaman belirgin küntlük ve duygularda azalma görülmektedir. Taşkınlık, öfke ve uygunsuz, kontrol edilemeyen gülme şeklinde ayarsız, aşırı duygulanım ifadeleri olabilir.

**7 ÇOK AĞIR:** Yüz ifadesinde değişim ve iletişim kurmada kullanılan el kol hareketleri hiç yoktur. Hasta sürekli boş veya “heykel gibi” bir ifade içindedir.

## **N2. Duygusal İçe çekilme:**

Gündelik olaylara karşı ilgi eksikliğinin olması ve duygusal katılmanın olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin hastanın işlevselliğiyle ilgili görüşleri ve hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Genelde bir işe kalkışmaya hevesi yoktur ve ara sıra çevredeki olaylara karşı ilgi azlığı gösterebilir.

**4 ORTA:** Hasta genelde çevresinden ve bu çevrenin getirdiği güçlüklerden duygusal olarak uzaklaşmıştır, ancak yüreklendirilirse ilişki kurar.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta katılımını sağlamak için harcanan tüm çabalara rağmen çevresindeki kişiler ve olaylardan duygusal olarak uzaklaşmıştır. Hasta mesafeli, uysal ve amaçsız gözükmemektedir, ancak kısa süre için de olsa iletişim kurabilmekte ve bazen yardım gerekse de kişisel ihtiyaçlarını karşılayabilmektedir.

**6 AĞIR:** Belirgin ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama hastanın diğer insanlarla konuşmasını sınırlamaktadır ve aynı zamanda ancak gözetim altında yapabildiği kişisel işlevlerini sıkça ihmal etmesine neden olmaktadır.

**7 ÇOK AĞIR:** Ağır ilgi eksikliği ve duygusal katılım sağlayamama nedeniyle hasta hemen hemen tamamıyla içe kapanmıştır, ilişki kuramamaktadır ve kişisel ihtiyaçlarını ihmal etmektedir.

## **N3. İlişki Kurmada Güçlük:**

Hastanın başkalarına empati yapamaması, görüşme sırasında açık olamaması, görüşmeciyile yakınlık kuramaması ve bu kişiye ilgisiz kalmasıdır. Bu durum hastanın mesafeli durması, sözel ve sözel olmayan iletişiminin az olması şeklinde gözlenebilir. Değerlendirmede temel alınacak veri hastanın görüşme sırasında gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki tutumudur.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Konuşma tutuk, zorlamalı ve yapay bir tondadır. Duygusal derinliği olmayabilir veya kişisel olmayan, entelektüel bir tarzda sürmeye meyilli olabilir.

**4 ORTA:** Hasta tipik olarak kişiler arası ilişkilerde belirgin mesafelidir. Sorulara mekanik olarak cevap verip sıkılmış gibi veya ilgisiz davranabilir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hastanın ilgisizliği belirgindir ve bu durum görüşmenin verimliliğini açıkça bozmaktadır. Hasta göz göze gelmekten kaçınabilir.

**6 AĞIR:** Hastanın kayıtsız, mesafeli tavrı oldukça belirgindir. Yanıtları baştan savmadır ve ilgisine dair sözel olmayan göstergeler çok azdır. Göz göze gelmekten sıklıkla kaçınır.

**7 ÇOK AĞIR:** Hasta görüşmeciye karşı tamamen ilgisizdir. Tamamen kayıtsızdır ve görüşme boyunca sözel ve sözel olmayan etkileşimlerden sürekli kaçınır.

#### **N4. Pasif/Kayıtsız Biçimde Kendini Toplumdan Çekme:**

Pasiflik ve kayıtsızlık, enerji azalması ve irade kullanamama nedeniyle toplumsal etkileşimlerde ilgi ve girişimlerin azalmasıdır. Bu durum kişiler arası ilişkilerde azalmaya ve günlük aktivitelerde ihmale neden olmaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal davranışlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Sosyal aktivitelere ara sıra ilgi göstermekle beraber girişimi azdır. Genellikle ilk adımı başkaları attığında ilişki kurmaktadır.

**4 ORTA:** Çoğu sosyal aktiviteye pasif olarak katılmaktadır, ancak ilgisiz ve mekanik bir tavır söz konusudur. Arka planda kalmaya meyillidir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hiçbir ilgi ve girişim göstermeden aktivitelerin çok azına pasif olarak katılmaktadır.

**6 AĞIR:** Sosyal aktivitelere nadiren katılır, ara sıra kişisel ihtiyaçlarını ihmal eder, kayıtsız olmaya ve kendi başına kalmaya meyillidir. Kendiliğinden gelişen sosyal ilişkileri çok azdır.

**7 ÇOK AĞIR:** Tamamen kayıtsızdır, yalnızdır ve kendini ihmal etmektedir.

## **N5. Soyut Düşünme Güçlüğü:**

Soyut ve simgesel düşünmedeki bozulmadır; sınıflandırma, genellemeler yapma ve problem çözmeye yönelik işlerde ben merkezci ve somut düşüncenin ötesine geçebilmede güçluktur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, benzerlikler ve atasözleriyle ilgili sorulara verilen yanıtlar ve görüşme boyunca somuta karşı soyut düşüncenin kullanımının değerlendirilmesidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Daha zor atasözlerine harfi harfine veya kişisel açıklamalar getirmeye meyillidir ve açıkça soyut veya birbirleriyle uzaktan ilişkili kavramları anlamakta güçlük çekmektedir.

**4 ORTA:** Genellikle somut düşünce tarzını kullanmaktadır. Çoğu atasözleri ve bazı kategorileri anlamada güçlüğü vardır. Düşünce bahsi geçen nesnelere işlevsel yönlerine ve en göze çarpan özelliklerine kaymaya meyillidir.

**5 ORTA/AĞIR:** Çoğu atasözlerinde ve kategorilerde zorlanmasına yol açacak şekilde somut tarzda düşünmektedir.

**6 AĞIR:** Hiçbir atasözünün veya mecazi ifadenin soyut anlamını kavrayamamaktadır ve bahsi geçen nesnelere en basit benzerliklere göre sınıflandırmaktadır. Düşünce ya anlamsızdır ya da bahsi geçen nesnelere işlevsel yönlerine, en göze çarpan özelliklerine ve bunlarla ilgili alışılmamış yorumlamalara takılıp kalmıştır.

**7 ÇOK AĞIR:** Sadece somut tarzda düşünebilmektedir. Hiçbir atasözünü, mecaz veya teşbihi ve basit kategorileri kavrayamamaktadır. En göze çarpan ve işlevsel özellikleri bile sınıflandıramamaktadır. Bu derecelendirme belirgin bilişsel bozukluk nedeniyle muayene yapan kişiyle hiçbir ilişkiye giremeyen hastalar için de yapılabilir.

## **N6. Konuşmanın Kendiliğinden ve Akıcı Olmasının Kaybı:**

Kayıtsızlık, irade kullanamama, savunuculuk veya bilişsel yetilerdeki bozukluktan dolayı konuşmanın akışındaki yavaşlamadır. Sözel etkileşim sürecinde akıcılıkta ve üretkenlikteki azalmayla seyrederek. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında izlenen bilişsel-sözel süreçtir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Konuşmaya çok az isteği vardır. Hastanın yanıtları doğrudan ve soruya yanıt tarzında, kısa ve sade olmaya meyillidir.

**4 ORTA:** Konuşmada serbest akış yoktur ve konuşma düzgün değildir veya duraksamalıdır. Yeterli yanıtların alınabilmesi ve konuşmanın devam edebilmesi için sıkça yönlendirici sorular gerekmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Görüşmecinin sorularına bir veya iki kısa cümle ile yanıt verir. Kendiliğinden ve açık bir biçimde konuşmada belirgin eksiklik vardır.

**6 AĞIR:** Konuşmayı kısaltmak veya konuşmaktan kaçınmak isteğiyle hastanın yanıtları birkaç kelime veya cümle ile sınırlanmaktadır (ör: “bilmiyorum”, “söylemeye izinli değilim”). Bu nedenle karşılıklı konuşma ciddi biçimde bozulmaktadır ve görüşme ilerlemez.

**7 ÇOK AĞIR:** Sözel iletişim tek tük kelimelerle sınırlıdır ve karşılıklı konuşma imkansızlaşmaktadır.

#### **N 7. Stereotipik Düşünme:**

Düşünmenin akıcılığı, kendiliğinden oluşu ve esnekliği azalmıştır ve değişmez, tekrarlayıcı veya sık düşünce içeriği ile kendini gösterir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede gözlenen bilişsel-sözel süreçtir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Tavırlar veya inançlarda bir miktar değişmezlik gözlenir. Hasta diğer durumları göz önüne almayı reddedebilir veya bir düşünceden diğerine geçmede zorlanabilir.

**4 ORTA:** Konuşma, yeni bir konuya geçişi güçleştirecek biçimde tekrarlayan bir konu etrafında dönmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Görüşmecinin çabalarına rağmen, düşünme o kadar değişmez ve tekrarlayıcıdır ki konuşma iki veya üç konuyla sınırlı kalmaktadır.

**6 AĞIR:** Taleplerin, ifadelerin, düşüncelerin veya soruların kontrol edilemeyen tekrarları konuşmayı ciddi ölçüde bozmaktadır.

**7 ÇOK AĞIR:** Düşünme, davranış ve konuşmaya, sabit, tekrarlayan düşünceler veya sınırlı cümleler hakimdir. Bu durum konuşmada uygunsuzluğa, değişmezliğe ve sınırlılığa neden olur.

### **Genel Psikopatoloji Ölçeği (G):**

#### **G1. Bedensel Kaygı:**

Bedensel yakınmalar veya bedensel bir hastalık veya işlev bozukluğu olduğuna dair inançlar vardır. Bu durum, müphem bir hastalık algısından ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrılara kadar değişen belirtileri kapsamaktadır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Hasta olmadığına ilişkin teminat verilmesi isteğiyle sorduğu sorulardan anlaşıldığı üzere, sağlık veya bedenle ilgili konularda belirgin kaygısı vardır.

**4 ORTA:** Sağlığın kötüleşmesi veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili yakınmalar vardır, ancak bunlar sanrı düzeyinde değildir ve teminat ile aşırı kaygı yatıştırılabilir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hastanın fiziksel bir hastalık veya beden işlevlerinde bozulmayla ilgili olarak sık ve çok sayıda yakınması vardır **veya** hasta bu konularda zihnini sürekli meşgul etmeyen bir veya iki açık sanrı sergilemektedir.

**6 AĞIR:** Hastanın zihni bedensel bir hastalık veya organlarda işlev bozukluğuyla ilgili belirgin bir veya birkaç sanrıyla meşguldür, ancak duygulanımı tamamen bu konulara gömülmemiştir ve biraz çabayla görüşmeci hastanın düşüncelerini farklı yöne yönlendirebilir.

**7 ÇOK AĞIR:** Hastanın duygulanımına ve düşüncelerine tamamen hakim olan çok sayıda ve sık somatik sanrılar veya birkaç tane ölümcül bir bedensel hastalığın varlığıyla ilgili sanrı vardır.

#### **G2. Anksiyete:**

Şimdiki durum veya gelecekle ilgili aşırı kaygıdan panik duygusuna kadar değişen

derecelerde sinirlilik, endişe, kaygıyla bekleme veya huzursuzluk gibi öznel bir yaşantıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında bu duyguların sözel olarak ifade edilmesi ve bunlarla ilgili olarak gözlenen fiziksel belirtilerdir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Bir miktar endişe, aşırı kaygı veya öznel huzursuzluk ifade edebilir, ancak bu duruma bağlı beden ve davranış değişiklikleri bildirilmez veya görülmez.

**4 ORTA:** Hasta, ellerde ince tremor ve aşırı terleme gibi hafif bedensel belirtilerin eşlik ettiği belirgin sinirlilik belirtileri bildirmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta, belirgin gerginlik, konsantrasyon bozukluğu, çarpıntı veya uyku bozukluğu gibi önemli fiziksel ve davranışsal belirtilere yol açan ciddi anksiyete belirtileri bildirmektedir.

**6 AĞIR:** Fobiler, belirgin huzursuzluk veya çok sayıda bedensel belirtilerle ilişkili olan, hemen hemen süregelen ve öznel bir korku hissi vardır.

**7 ÇOK AĞIR:** Bazen panik düzeyine ulaşan ve hemen hemen sürekli olan veya gerçek panik atakları şeklinde görülen anksiyete durumu hastanın hayatını ciddi şekilde etkilemektedir.

### **G3. Suçluluk Duyguları:**

Geçmişteki gerçek veya hayali hatalardan dolayı vicdan azabı veya kendini suçlama hissidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede suçluluk duygusunun ifade edilmesi ve bunun tavırlar ve düşünceler üzerindeki etkisidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Sorgulama ile önemsiz bir olayla ilgili müphem bir suçluluk veya kendini suçlama hissi ortaya çıkmaktadır, ancak hasta açık olarak fazla endişeli değildir.

**4 ORTA:** Hasta, hayatındaki gerçek bir olaydan dolayı kendisini sorumlu tuttuğunu ifade etmektedir, ancak zihni sürekli bununla meşgul değildir ve tavır ve davranışları bundan etkilenmemektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta, kendini küçük görme veya cezalandırılmayı hakketme düşüncelerinin eşlik ettiği güçlü bir suçluluk duygusu ifade etmektedir. Suçluluk duyguları sanrı niteliğinde olabilir, nedeni olmaksızın ortaya çıkabilir, zihin meşguliyeti ve/veya çökkün duygudurumun kaynağı olabilir ve görüşmeci tarafından yatıştırılmaz.

**6 AĞIR:** Güçlü suçluluk düşünceleri sanrı özelliğine bürünür ve ümitsizlik veya değersizlik hislerine yol açar. Hasta yaptığı hatalar için sert bir şekilde cezalandırılması gerektiğine inanmaktadır ve hatta o anda içinde bulunduğu şartları bir ceza olarak görebilir.

**7 ÇOK AĞIR:** Hastanın yaşamı değişmesi mümkün olmayan suçluluk sanrılarının etkisi altındadır ve bu nedenle hasta hapse atılma, işkence veya ölüm gibi ağır cezalar hakettiğini düşünmektedir. Ek olarak intihar düşünceleri veya başkalarının sorunlarını kendisinin geçmiş hatalarına bağladığı görülebilir.

#### **G4. Gerginlik:**

Vücudun sertleşmesi, tremor, belirgin terleme ve huzursuzlukla kendini gösteren korku, anksiyete ve ajitasyonun açık fiziksel belirtileridir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede anksiyetenin sözel olarak ifadesi ve görüşme sırasında gerginliğe bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel belirtilerdir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Kaygıyla bekleyişin göstergeleri olarak hafif rijidite, arasıra olan yerinde duramama hali, pozisyon değiştirme veya ellerde ince tremor gibi vücut duruşu ve hareketleri görülmektedir.

**4 ORTA:** Kıpır kıpır olma, ellerde belirgin titreme, aşırı terleme veya heyecanlı tavırlar gibi çeşitli belirtilerle sinirli bir görünüm ortaya çıkmaktadır.

**5 ORTA/AĞIR:** Heyecan nedeniyle titreme, belirgin terleme ve huzursuzluk gibi çok sayıda belirtiler belirgin gerginliğe işaret etmektedir, ancak görüşmedeki davranışlar önemli ölçüde etkilenmemiştir.

**6 AĞIR:** Kişiler arası ilişkileri bozacak düzeyde belirgin gerginlik vardır. Hasta uzun

süre bir yerde oturamayacak derecede huzursuz olabilir veya hızla soluk alıp verebilir.

**7 ÇOK AĞIR:** Belirgin gerginliğin göstergesi olarak hızla ve huzursuzca ileri geri yürüme ve bir dakikadan fazla yerinde oturamama gibi panik belirtileri veya hareketlerde hızlanma gözlenir ve bu nedenle konuşma sürdürülemez.

#### **G5. Manyerizm ve Vücut Duruşu:**

Garip, tutuk, uyumsuz veya acayip görünümlü doğal olmayan hareketler veya vücut duruşudur. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme boyunca gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği fiziksel belirtilerdir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Hareketlerde hafif derecede bir gariplik veya vücut duruşunda hafif bir rijidite vardır.

**4 ORTA:** Hareketler belirgin olarak gariptir veya düzensizdir veya kısa süreli doğal olmayan bir vücut duruşu vardır.

**5 ORTA/AĞIR:** Ara sıra acayip törensel hareketler veya çarpık bir vücut duruşu gözlenmektedir veya uzunca bir süre korunan anormal bir vücut duruşu vardır.

**6 AĞIR:** Acayip törensel hareketlerin, manyerizmin veya stereotipik hareketlerin sıkça tekrarı veya uzunca bir süre korunan çarpık bir vücut duruşu vardır.

**7 ÇOK AĞIR:** Sürekli olan törensel, manyeristik veya stereotipik hareketler veya doğal olmayan sabit bir postürün uzun süre korunması nedeniyle işlevsellik ciddi ölçüde bozulmaktadır.

#### **G6. Depresyon:**

Üzüntü, kendine güvenememe, çaresizlik ve kötümserlik duygularıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında çökkün duygudurumun gözlenmesi ve bunun tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği üzere tavır ve davranışlardaki etkisidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Sadece sorulduğunda bir miktar çaresizlik ve üzüntü dile getirir, ancak genel tavrında veya davranışlarında depresyonla ilgili özellikler yoktur.

**4 ORTA:** Açığa vurulabilen belirgin üzüntü veya çaresizlik duyguları vardır, ancak çökkün duygudurumun davranış ve sosyal işlevler üzerine etkisi yoktur. Hasta genelde neşelendirilebilir.

**5 ORTA/AĞIR:** Belirgin üzüntü, kötümserlik, sosyal ilgi kaybı, psikomotor yavaşlama ve bir miktar uyku ve iştah sorunlarıyla giden bariz çökkün duygudurum vardır. Hasta kolaylıkla neşelendirilemez.

**6. AĞIR:** Sürekli ağır elem, ara sıra ağlama, çaresizlik ve değersizlik duyguları ile giden belirgin çökkün duygudurum vardır. Ek olarak, önemli düzeyde iştah ve/veya uyku bozukluğu, kendine bakmamaya ilgili belirtilerin de görülebileceği motor ve sosyal davranışlarda bozukluk vardır.

**7. ÇOK AĞIR:** Çökkün duygudurum birçok önemli işlevi ciddi ölçüde etkilemektedir. Sık ağlama, belirgin bedensel belirtiler, dikkat bozukluğu, psikomotor yavaşlama, sosyal ilgisizlik, kendine bakmama, muhtemel depresif veya nihilistik sanrılar ve/veya muhtemel intihar düşünceleri veya girişimi gibi belirtiler vardır.

#### **G7. Motor Yavaşlama:**

Hareketlerin ve konuşmanın yavaşlaması ve azalması, uyarılara verilen yanıtta azalma ve beden kuvvetindeki azalmadan anlaşılabilen üzere motor aktivitede azalma vardır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi ve ailenin bildirdiği belirtilerdir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Hareketlerin ve konuşmanın hızında hafif ancak gözlenebilir bir azalma vardır. Hastanın konuşması ve iletişimde kullandığı el kol hareketlerinde bir miktar azalma olabilir.

**4 ORTA:** Hastanın hareketleri açıkça yavaşlamıştır ve sorulara uzun sürede yanıt verilmesi, konuşmada uzamış duraklamalar olması veya konuşmanın hızının yavaşlaması ile konuşmanın verimliliği azalmıştır.

**5 ORTA/AĞIR:** Motor aktivitedeki belirgin azalma iletişimi verimsiz kılmaktadır veya toplumsal ve mesleki işlevselliği sınırlamaktadır. Hasta genellikle ya yatar ya oturur durumda bulunmaktadır.

**6 AĞIR:** Hareketlerdeki aşırı yavaşlama aktivite ve konuşmanın en aza indirgenmesine neden olmaktadır. Genel olarak hasta gününü yatarak veya uzanarak geçirmektedir.

**7 ÇOK AĞIR:** Hasta tamamen hareketsizdir ve dış uyaranlara yanıt vermemektedir.

### **G8. İş Birliği Kuramama:**

Görüşmeci, hastane çalışanları veya hastanın ailesinin de dahil olduğu önemli kişilerle güvensizlik, savunuculuk, inatçılık, karşı gelme eğilimi, otoriteyi reddetme, düşmanca tutum veya kavgacılık gibi nedenlerden ötürü uyum sağlamayı aktif olarak reddetmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşmede gözlenen ve tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Gücenen, tahammülsüz veya iğneleyici bir tutumla cevap verir. Görüşmedeki hassas sorgulamaya alınganlık göstermeden itiraz edebilir.

**4 ORTA:** Kendi yatağını yapma, önceden planlanan programlara katılma gibi normal sosyal gerekliliklere ara sıra ani olarak karşı koyar. Düşmanca, savunucu veya karşı gelme eğilimi olan bir tutum gösterebilir, ancak bu tutumu genellikle ele alınabilir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta sıklıkla çevresinin taleplerine uyum göstermez ve başkaları tarafından “toplum dışı” veya “ciddi bir davranış sorunu olan kimse” şeklinde tanımlanır. Görüşmeciye karşı belirgin savunuculuk ve alınganlık göstermesi ve muhtemelen birçok soruyu yanıtlamak istememesi iş birliği kurulamadığının göstergeleridir.

**6 AĞIR:** Hasta iş birliği kurmayan, karşı gelme eğilimli ve kavgacı bir tutum içindedir. Sosyal gerekliliklerin çoğuna uymayı reddeder. Görüşmeye başlamayı veya görüşmeyi sonuna kadar sürdürmeyi reddedebilir

**7 ÇOK AĞIR:** Tüm önemli işlev alanlarını ciddi ölçüde etkileyecek düzeyde aktif bir

karşı koyma tutumu vardır. Hasta herhangi bir sosyal aktiviteye katılmayı, kişisel temizliğiyle ilgilenmeyi, ailesi veya sağlık personeliyle konuşmayı ve görüşmeye kısa süre için bile olsa katılmayı reddeder.

### **G9. Olağandışı Düşünce İçeriği:**

Yabancı veya alışılmadık olan düşüncelerden çarpıtılmış, mantıkdışı ve saçma düşüncelere kadar değişen bir dağılım gösteren, garip, hayali veya acayip düşüncelerin olmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında aktarılan düşünce içeriğidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Düşünce içeriği bir miktar garip veya alışılmamıştır **veya** herkesin aklından geçebilecek düşünceler garip bir bağlam içinde düşünülmektedir.

**4 ORTA:** Düşünceler sıklıkla çarpıtılabilir ve zaman zaman oldukça acayıptır.

**5 ORTA /AĞIR:** Hasta birçok garip ve hayali (ör: bir kralın daha sonra evlat edinilen oğlu olduğu, ölüm listesinde olup daha sonra kurtulduğu) **veya** tamamen anlamsız bazı (ör: yüzlerce çocuğa sahip olduğu, diş dolgusu aracılığıyla uzaydan radyo mesajları aldığı) düşünceler aktarır.

**6 AĞIR:** Hasta birçok mantıksız veya anlamsız düşünceler veya belirgin acayip niteliği olan bazı düşünceler (ör: üç tane kafası olduğu, başka bir gezegenden gelen bir ziyaretçi olduğu) aktarır.

**7 ÇOK AĞIR:** Düşünce içeriği tamamen saçma ve acayip düşüncelerden oluşmaktadır.

### **G 10. Yönelim Bozukluğu:**

Kişinin kişi, zaman ve yer yöneliminin bozulması, çevresiyle olan ilişkisinin konfüzyon veya bir kesilme durumuna bağlı olarak farkında olmamasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme sırasında yönelimle ilgili sorulara verilen yanıtlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Genel olarak yönelim korunmuştur, ancak bazı ayrıntılarla ilgili zorluk yaşanmaktadır. Örneğin, hasta bulunduğu yeri bilse de sokak adresini bilmemektedir; hastane personelinin isimlerini bilse de görevlerini bilmemektedir; hangi ayda olduğunu bilse de günü bir sonraki günle karıştırmaktadır veya tarihi iki günden fazla olmak üzere karıştırmaktadır. İlgi alanında, sağlık personeli gibi yakın çevreyi tanıyabilme, ancak devlet ve siyaset adamları gibi daha uzak olan çevreyi tanıyamama şeklinde bir daralma söz konusu olabilir.

**4 ORTA:** Kişileri, yeri ve zamanı tanımada kısmi başarı vardır. Örneğin hasta hastanede bulunduğunu bilmekte ancak hastanenin adını bilmemektedir; bulunduğu şehri bilmekte ancak mahalle adını bilmemektedir; kendi terapistinin adını bilmekte ancak diğer birçok sağlık personelinin adını bilmemektedir; yıl ve mevsimi bilmekte ancak aydan emin olamamaktadır.

**5 ORTA/AĞIR:** Kişileri, yeri ve zamanı tanımada önemli ölçüde bozukluk vardır. Hasta nerede olduğuna dair müphem bir fikre sahiptir veya çevresindeki çoğu insanı tanıyamamaktadır. Yılı doğru veya doğruya yakın olarak bilse de içinde bulunulan ayı, haftanın gününü veya mevsimi bilmemektedir.

**6 AĞIR:** Kişileri, yeri ve zamanı tanımada belirgin bozukluk vardır. Örneğin hastanın nerede olduğuna dair hiçbir fikri yoktur; tarihi bir yıldan fazla olmak üzere karıştırmaktadır; şu andaki yaşamında sadece bir veya iki kişinin ismini bilmektedir.

**7 ÇOK AĞIR:** Hastanın kişilere, yere ve zamana ait yönelimi tamamen bozulmuştur. Bulduğu yer, içinde bulunduğu yıl ve hatta ebeveynleri, eşi, arkadaşları ve kendi terapisti gibi en çok tanıdığı insanları bile bariz olarak karıştırmakta veya bilememektedir.

#### **G 11. Dikkat Azalması:**

Dikkatin odaklanmasında bir azalma vardır ve bu durum kendini dikkati toplamada zayıflama, dikkatte iç ve dış uyaranlar nedeniyle dağılma ve dikkati bir durum üzerinde tutma, koruma veya yeni bir uyaran üzerinde toplamada güçlük ile belli eder. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme sırasında gözlenen belirtilerdir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Ara sıra dikkatte dağılmaya meyil veya görüşmenin sonuna doğru dikkatin dağılması şeklinde görülebilen dikkati toplama sorunu vardır.

**4 ORTA:** Dikkatte kolayca dağılma, dikkati bir konu üzerinde uzun süre tutamama veya dikkati yeni konulara çevirmede zorluk nedeniyle konuşma etkilenmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Dikkati toplayamama, dikkatte kolayca dağılma ve dikkati yeni konulara odaklama zorluğu nedeniyle konuşma ciddi olarak engellenmektedir.

**6 AĞIR:** İç ve dış uyaranların dikkati dağıtması nedeniyle hastanın dikkati çok kısa süre için veya çok büyük çabayla toparlanabilmektedir.

**7 ÇOK AĞIR:** Dikkat o kadar bozulmuştur ki hastanın kısa bir süre konuşması bile mümkün değildir.

## **G 12. Yargılama ve İçgörü Eksikliği:**

Kişinin kendi psikiyatrik rahatsızlığının ve içinde bulunduğu durumun farkında olması veya bunları anlamasındaki eksikliklerdir. Bu durum, geçmişteki veya şu andaki psikiyatrik hastalığı veya belirtileri kabul etmeme, hastaneye yatma veya tedavi görme ihtiyacını reddetme, sonuçlarının ne olacağını çok kestiremediği kararlar verme ve gerçekçi olmayan kısa ve uzun vadeli planlar yapma şeklinde gözlenir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşmede aktarılan düşünce içeriğidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Psikiyatrik bir bozukluğu olduğunu kabul eder, ancak ciddiyetini, tedavinin gerekçelerini veya hastalığın tekrarlamaması için önlem alması gerektiğini hafife almaktadır. Geleceğe yönelik tasarlama bozukluk vardır.

**4 ORTA:** Hasta hastalığını tamamen değil, yüzeysel olarak kabul etmektedir. Hastalığın farkında olma durumu değişebilmektedir veya var olan sanrılar, düşünce dağınıklığı, şüphecilik ve kendini toplumdandan çekme gibi belirtilerin çok az farkında olmaktadır. Hasta tedaviye olan ihtiyacının anksiyete, gerginlik, uyku bozukluğu gibi daha geri plandaki belirtiler için olduğunu düşünmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Psikiyatrik rahatsızlığının geçmişte olduğunu, ancak şu anda hasta olmadığını düşünmektedir. Üstüne gidilirse, yanlış yorumlamalar veya sanrılar

düşünce ile açıklamaya meyilli olduğu ilgisiz veya önemsiz bazı belirtilerin varlığını kabul edebilir. Psikiyatrik tedaviye ihtiyacı olduğunun farkında değildir.

**6 AĞIR:** Hasta geçmişte bir psikiyatrik rahatsızlığı olduğunu kabul etmez. Geçmişte veya şu anda herhangi bir psikiyatrik belirtinin var olduğunu kabul etmez; uyum göstermesine rağmen tedavi ve hastaneye yatma ihtiyacını olduğunu da yadsır.

**7 ÇOK AĞIR:** Geçmişte veya şu andaki psikiyatrik hastalık varlığını yadsır. Hastaneye yatışını ve tedavisini sanrılı biçimde yorumlar (ör: geçmişteki kötülüklerin cezası, işkencecilerin zulmü gibi) ve bu nedenle terapistlere, ilaç tedavisine ve tedavinin diğer yönlerine uymayı reddeder.

### **G 13. İrade Bozukluğu:**

Kişinin düşüncelerinin, davranışının, hareketlerinin ve konuşmasının iradi olarak başlatılması, sürdürülmesi ve kontrol edilmesindeki bozukluktur. Değerlendirmede temel alınacak veriler görüşme boyunca gözlenen düşünce içeriği ve davranışlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Konuşma ve düşünmedeki hafif derecedeki kararsızlık sözel ve bilişsel süreçleri biraz engelleyebilir.

**4 ORTA:** Hasta genellikle ikilemedir ve karar vermede belirgin güçlük çekmektedir. Düşüncedeki gelgitler nedeniyle konuşma etkilenmektedir ve sonuç olarak sözel ve bilişsel işlevsellik açıkça bozulmuştur.

**5 ORTA/AĞIR:** İrade güçlüğü hem düşünce hem davranışı etkilemektedir. Hasta toplumsal ve hareketle ilgili aktivitelerin başlatılması ve sürdürülmesini bozacak ve konuşmada duraklamaya da neden olabilecek düzeyde belirgin kararsızlık gösterir.

**6 AĞIR:** İrade güçlüğü giyim kuşam gibi basit, otomatik işlevlerin bile yapılmasına engel olmaktadır ve konuşmayı belirgin olarak etkilemektedir.

**7 ÇOK AĞIR:** İradedeki tama yakın yetersizlik nedeniyle hareketler ve konuşma belirgin olarak engellenir ve bu durum tam hareketsizlik ve/veya mutizme yol açar.

### **G 14. Dürtü Kontrolsüzlüğü:**

Davranışların düzenlenmesinin ve kontrolünün dürtülere bağlı olarak bozulması

sonucunda gerilimin ve duyguların ani, ayarlanmamış, rastgele veya yanlış yönlendirilmiş bir biçimde, sonuçlar düşünülmeden ortaya çıkmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veriler, görüşme sırasında gözlenen ve tedavi ekibi ve aile tarafından bildirilen davranışlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Hasta zorlanmayla yüz yüze kaldığında veya doyumunu engellendiğinde kolay öfkelenmeye ve hayal kırıklığına uğramaya meyillidir, ancak dürtü doğrultusunda hareket etmez.

**4 ORTA:** Çok hafif kışkırtmayla bile hasta öfkelenmekte ve küfredebilmektedir. Ara sıra tehditkar, tahripkar olabilir veya dövüşle karşı karşıya kaldığı veya hafif ağız dalaşı yaptığı görülebilir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta tekrarlayıcı biçimde dürtüsel olarak küfürlü konuşabilir, eşyalara zarar verebilir veya fiziksel tehdit savurabilir. Hastanın tecrid edilmesini, bağlanmasını veya gerektiğinde ilaçla sakinleştirilmesini gerektiren, saldırganlaştığı bir veya iki olay olmuş olabilir.

**6 AĞIR:** Hasta sonuçlarını hiç düşünmeden sıkça dürtüsel bir biçimde saldırgan, tehditkar, talepkar ve tahripkardır. Saldırgan davranış sergiler ve cinsel saldırganlık da gösterebilir. Muhtemelen varsanı niteliğindeki işittiği seslere uymaktadır.

**7 ÇOK AĞIR:** Hasta cinayet girişimleri, cinsel saldırılar, tekrarlayan kaba kuvvet kullanma veya kendine zarar verme davranışları göstermektedir. Tehlikeli dürtülerini kontrol edememesi nedeniyle sürekli gözetim altında tutulması veya tesbit edilmesi gerekir.

#### **G 15. Zihinsel Aşırı Uğraşı:**

Gerçeklerle olan bağlantının ve uyum sağlayıcı davranışların otistik yaşantılar ve içten gelen duygu ve düşüncelere kendini kaptırma nedeniyle olumsuz yönde etkilenmesidir. Değerlendirmede temel alınacak veri görüşme boyunca gözlenen kişilerarası ilişkilerdeki davranışlardır.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Kişisel ihtiyaçlar veya sorunlarla aşırı uğraşma nedeniyle konuşmanın ben merkezci konulara yönlendiği ve diğer insanlara gösterilen ilginin azaldığı gözlenir.

**4 ORTA:** Hastada gündüz hayal kurma veya iç yaşantılarla uğraşma tarzında bir kendisiyle meşgul olma hali vardır ve bu nedenle iletişim az da olsa etkilenmektedir.

**5 ORTA/AĞIR:** Hasta otistik yaşantılarla içi içindedir. Boş bakışlar, kendi kendine mırıldanma veya konuşma veya stereotipik hareketler şeklinde gözlenen bu tür davranışlar toplumsal işlevleri ve iletişimi olumsuz etkilemektedir.

**6 AĞIR:** Otistik yaşantılarla olan aşırı zihinsel uğraşı dikkati toplamayı, konuşmayı ve çevreye yönelimi ciddi ölçüde sınırlamaktadır. Hasta sıklıkla kendi kendine gülerken, mırıldanırken, konuşurken veya bağırırken gözlenebilir.

**7 ÇOK AĞIR:** Davranışını her yönde etkileyecek biçimde otistik yaşantılarla iç içededir. Hastanın sürekli sözel olarak veya davranışlarıyla varsanılara yanıt vermesi söz konusu olabilir. Hasta diğer insanların veya çevresinin pek farkında değildir.

#### **G 16. Aktif Biçimde Sosyal Kaçınma:**

Temelsiz korku, düşmanlık duygusu veya güvensizlik nedeniyle sosyal ilişkilerin azalmasıdır. Değerlendirmede temel alınacak veri tedavi ekibi veya ailenin bildirdiği sosyal işlevsellik düzeyidir.

**1 YOK:** Tanımla ilgili özellik yoktur.

**2 ÇOK HAFİF:** Bozukluğun varlığı şüphelidir; normal sınırları zorlayabilir.

**3 HAFİF:** Gerektiğinde sosyal aktivitelere katılmakla birlikte hasta diğer insanların yanında kendisini rahatsız hissetmekte ve zamanını kendi başına geçirmeyi tercih etmektedir.

**4 ORTA:** Hasta isteksizce toplumsal aktivitelerin tamamına veya çoğuna katılmaktadır, ancak ikna edilmesi gerekebilir veya anksiyete, şüphecilik veya düşmanca duygular nedeniyle bu aktivitelerden erken ayrılabilir.

**5 ORTA/AĞIR:** Başkalarının çabalarına rağmen hasta korkuyla veya öfkeyle birçok sosyal aktiviteden uzak durmaktadır. Serbest saatlerini kendi kendine geçirmeye

meyllidir.

**6 AĞIR:** Hasta korku, düşmanca duygular veya güvensizlik nedeniyle çok az sosyal aktiviteye katılmaktadır. Yaklaşıldığı zaman hasta ilişkileri koparmaya kuvvetli bir şekilde meyil gösterir ve genelde kendisini diğer insanlardan soyutlar.

**7 ÇOK AĞIR:** Belirgin korkular, düşmanlık duyguları veya kötülük görme sanrıları nedeniyle hastanın hiçbir sosyal aktiviteye katılımı sağlanamaz. Tüm etkileşimlerden mümkün olduğunca uzak durur ve kendisini diğer insanlardan soyutlar.

