



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAğLIğI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAğLIğI VE HASTALIKLARI EğİTİM KLİNİğİ

ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİNİN ŞİZOFRENİDE
GLİAL HÜCRE AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN GFAP VE
S100B İLE DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Gözde ATAÖV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM KLİNİĞİ

ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİNİN ŞİZOFRENİDE
GLİAL HÜCRE AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN GFAP VE
S100B İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gözde ATAÖV

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem Devrim BALABAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Hastanemizde sağladığı düzenli çalışma ve eğitim ortamından dolayı hastanemiz Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Murat ERKİRAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgisi, tecrübesi ile bana destek olan; iyi hekimliğine ve her işe yetişebilen gücüne hayranlık duyduğum, her zaman yanımda olacağını bildiğim, çok değerli klinik şefim ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Özlem Devrim BALABAN'a,

Tez süreci boyunca emeğini esirgemeyen, azmine hayran olduğum tez danışmanım Uz. Dr. Ümit Haluk YEŞİLKAYA'ya,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım eğitim sorumlularım; Prof. Dr. Ejder Akgün YILDIRIM, Prof. Dr. Fatih ÖNCÜ, Uz. Dr. Ahmet TÜRKCAN, Doç. Dr. Ekrem Cüneyt EVREN, Doç. Dr. Mehmet Can GER, Prof. Dr. Hayrunisa Dilek ATAĞLI, Prof. Dr. Gül KARAÇETİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok şeyi ilk olarak kendilerinden öğrendiğim, eğitimime çok değerli katkıları olan, her zaman yanımda olacaklarını bildiğim Uz. Dr. Tuna Güzide YENER ÖRÜM ve Uz. Dr. Özlem GÜL'e,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Uz. Dr. Funda KEÇELİ, Uz. Dr. Hazal YAVUZLAR CİVAN, Uz. Dr. Nuran ÇAĞLAR TANRIVERDİ, Doç. Dr. Münevver HACIOĞLU YILDIRIM, Uz. Dr. Sevilay UMUT KILIÇ, Uz. Dr. Abdülkadir Sencer TABAKÇI, Doç. Dr. Sevinç ULUSOY, Uz. Dr. Özge ATAY, Doç. Dr. Buket GÜNGÖR'e,

Asistanlığım boyunca güzel anılar paylaştığımız, İstanbul'da ailem dediğim, değerli dostlarım Kaan, Osman, Buket, Meltem, Yağmur'a; zorlu tez sürecimde bana yardımcı olan Barış, Pelin, Harun, İbrahim, Hande, Melih, Okan ve 6. psikiyatri servisinde beraber keyifle çalıştığım asistan arkadaşlarım Özge, Vesile, Yasin, Nurseli, Orhan, Rümeyza, Cansu Gözde, İrmak, İbrahim, Seda, Zozan'a,

Zorlu çalışma koşullarında bile hergün gülmeyi eksik etmeyen, zorlu tez sürecimde bana yardımcı olan Seda Hanım, Neslihan Hanım, Özlem Hanım başta olmak üzere tüm poliklinik çalışanlarına, güvenlik personellerimize, tüm servis hemşireleri, sağlık memurları, servis sekreteri, yardımcı personelleri, Zeytinburnu TRSM ekibi ve serviste desteğini hiç eksik etmeyen sorumlu hemşirelerimiz Meliha YAZICI ve DÖNDÜ KAYA'ya,

Hayatımın her anında olduğu gibi, bu zorlu tez sürecimde de hiç yılmadan yanımda duran, biricik annem Şeref ATAÖV başta olmak üzere, beni her zaman koşulsuz seven, her koşulda beni destekleyen babam Rauf ATAÖV ve kardeşim Şinasi ATAÖV'e,

Bu sevincimi en çok paylaşmak istediğim kişilerden olan; ani bir şekilde kaybettiğimiz, kaybıyla beni derinden yaralayan, varlığını hep yanımda hissettiğim biricik amcam Hakan ATAÖV'e,

En içten şekilde teşekkür ederim.

*Dr. Gözde ATAÖV
İstanbul - 2023*

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO VE FİĞÜR LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ŞİZOFRENİ	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Risk Faktörleri.....	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Glial Hücreler	9
2.1.5. Elektrokonvülsif Tedavi	11
2.1.6. Glial Belirteçler	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. ÇALIŞMA EVRENİ	18
3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ	18
3.2.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri:	19
3.2.2. Araştırmada Hasta ve Sağlıklı Kontrol Dışlama Kriterleri:.....	20
3.3. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ.....	21
3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:	21
3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS):.....	21
3.4. İŞLEM.....	21
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
4. BULGULAR.....	24
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRILMASI	24

4.2. HASTA GRUPLARINDA KLİNİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	25
4.3. İLAÇ TEDAVİSİ ALTINDAKİ HASTA GRUBUNDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI GRUP İÇİ S100B, GFAP VE PANSS SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	27
4.4. İLAÇ TEDAVİSİ ALTINDAKİ HASTA GRUBUNDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI S100B, GFAP VE PANSS SKORLARININ FARKLARI	29
4.5. İLAÇ TEDAVİSİ ALTINDAKİ HASTA GRUBUNDA TEDAVİ ÖNCESİ-SONRASI S100B VE GFAP DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİMİN, PANSS SKORUNDAKİ DEĞİŞİM, HASTALIK SÜRESİ VE EŞDEĞER KLORPROMAZİN DOZU İLE İLİŞKİSİ.....	29
4.6. EKT+İLAÇ GRUBUNDAKİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI GRUP İÇİ KARŞILAŞTIRMALARI	30
4.7. EKT+İLAÇ GRUBU HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI S100B, GFAP DÜZEYİ VE PANSS SKORLARININ FARKLARI	31
4.8. SAĞLIKLI BİREYLERİN S100B VE GFAP DEĞERLERİNİN ÖNCESİ VE SONRASI KARŞILAŞTIRILMASI	33
4.9. GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR.....	33
4.10. GRUPLAR ARASI S100B, GFAP DÜZEYLERİNİN FARKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	34
5. TARTIŞMA	36
6. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YANLARI VE KISITLILIKLARI.....	53
7. SONUÇLAR	54
8. KAYNAKLAR	55
9. ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
10. EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-3: SOSYODEMOGRAFİK ve KLİNİK VERİ FORMU (HASTALAR İÇİN)....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-4: POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ (PANSS)	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

EK-5: TEZ SINAVI TUTANAĐI.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**



SİMGELER VE KISALTMALAR

BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BOS	: Beyin Omur İlik Sıvısı
CMYA5	: Kardiyomiyopati ile İlişkili 5
COMT	: Katekol-O-Metil-Transferaz
DSM-5	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition
DTNBP1	: Distrobrevin Bağlayıcı Protein 1
EEG	: Elektroensefalografi
EKS	: Elektrokonvulsif Stimülasyon
EKŞ	: Elektrokonvulsif Şok
EKT	: Elektrokonvulsif Tedavi
GABA	: Gama-aminobütirik Asit
GDNF	: Glial Hücre Kaynaklı Büyüme Faktörü
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
MS	: Multiple Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NGR-1	: Neuroregulin 1
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NPY	: Nöropeptid Y
PANSS	: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
RGS4	: G-protein Sinyalizasyon Regülatörü 4
S100B	: S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein

- SVZ** : Supraventriküler Zon
- VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
- VKİ** : Vücut Kitle İndeksleri
- VMAT2** : Veziküler Monoamin Taşıyıcı 2



TABLO VE FİGÜR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Demografik Verilerin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	24
Tablo 2: Hasta Gruplarında Klinik Verilerin Karşılaştırılması.....	26
Tablo 3: İlaç Tedavisi Altındaki Hasta Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B, GFAP Düzeyi ve PANSS Skorlarının Karşılaştırılması	27
Tablo 4: İlaç Tedavisi Altındaki Hasta Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B, GFAP Düzeyi ve PANSS Skorlarının Farkları	29
Tablo 5: İlaç Tedavisi Altındaki Hasta Grubunda Tedavi Öncesi-Sonrası S100B ve GFAP Değerlerindeki Değişimin, PANSS Skorundaki Değişim, Hastalık Süresi ve Eşdeğer Klorpromazin Dozu ile İlişkisi.....	29
Tablo 6: EKT+İlaç Grubu Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B, GFAP Düzeyi ve PANSS Skorlarının Karşılaştırılması.....	30
Tablo 7: EKT+İlaç Grubu Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B, GFAP Düzeyi ve PANSS Skorlarının Farkları	31
Tablo 8: Sağlıklı Grubun Grup İçi S100B ve GFAP Değişimleri	33
Tablo 9: Gruplar Arası S100B ve GFAP Değerlerinin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 10: Gruplar arası S100B, GFAP Değerlerinin Farklarının Karşılaştırılması..	35
Figür 1: İlaç Tedavisi Altındaki Hasta Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B ve GFAP Düzeyi Değişimleri	28
Figür 2: EKT+İlaç Grubu Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B ve GFAP Düzeyleri Değişimleri	32

ÖZET

ELEKTROKONVÜLSİF TEDAVİNİN ŞİZOFRENİDE GLİAL HÜCRE AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN GFAP VE S100B İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Gözde ATAÖV

AMAÇ: Bu çalışmada Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) ve S100B proteinlerinin düzeylerinin elektrokonvulsif tedavi (EKT) öncesi ve EKT'den 3 ay sonrası ölçülerek EKT'nin şizofreni patogenezindeki olası nörodejeneratif sürece etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi yataklı tedavi kliniklerinde tedavi gören ve ilaç tedavisi alan şizofreni tanılı 39 hasta ile EKT+İlaç tedavisi alan 37 hasta ve 36 sağlıklı gönüllü olmak üzere, toplam 112 kişi dahil edildi. Hastalara Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) uygulanmıştır. EKT+İlaç tedavisi alan hastalar için EKT öncesi, 1. EKT seansı sonrası 1 gün içinde, son EKT seansından 3 ay sonra; sadece ilaç tedavisi alanlarda ilk ölçüm ilk EKT tarihi göz önünde bulundurularak, EKT+İlaç tedavisi alan gruba göre belirlenmiş ve taburculuk sonrası 3. ayda; sağlıklı gönüllülerden ise 3 ay ara ile 2 kez serum örneği alınmış, GFAP ve S100B düzeyleri ölçülmüştür.

BULGULAR: İlaç tedavisi altındaki hasta grubunun tedavi öncesi ve 3. ay değerlendirmelerinde, PANSS skorlarında istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$). S100B ve GFAP kan düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,126$ ve $p=0,139$). İlaç tedavisi altındaki hasta grubunda, GFAP düzeyi farkı ile eşdeğer klorpromazin dozları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmış ($r=0,382$, $p=0,016$); PANSS skorundaki değişim ile hastalık süresi ($r=-0,381$, $p=0,015$) ve GFAP düzeyi değişimi ($r=-0,330$, $p=0,040$) arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. EKT+İlaç grubu hastalarının, EKT öncesi ve EKT sonrası 3. ay değerlendirmelerinde, PANSS skorlarında istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$). S100B düzeyinde, 1. EKT seansı sonrası ve 3. ay değerleri arasında; GFAP düzeyinde, EKT öncesi ve 3. ay, 1. EKT seansı sonrası ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,028$ ve $p=0,031$). Sağlıklı kontrol grubunun 3 ay ara ile yapılan kan değerlendirmelerinde, S100B ve GFAP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,454$, $p=0,057$).

S100B düzeyi, 1. ölçümde sağlıklı grupta hem ilaç hem de EKT+İlaç grubuna göre anlamlı düşük saptanırken ($p=0,003$); GFAP düzeyi 1. ölçümde (1.ölçüm, 1.EKT seansından 1 gün önce yapılmıştır) EKT+İlaç grubunda, hem ilaç grubu hem de sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca S100B düzeyi, 3.ay ölçümlerinde ilaç grubunda hem EKT+İlaç hem de sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek ($p<0,001$) iken; GFAP düzeyi, 3.ay ölçümünde ilaç grubunda, hem EKT+İlaç grubu hem de sağlıklı gruba göre düşük, sağlıklı grupta ise EKT+İlaç grubuna göre düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

SONUÇ: EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda 1. EKT seansı-3. ay arasında ölçülen S100B ve GFAP düzeylerinde, anlamlı düşüş saptanmıştır. Çalışmamız, EKT'nin şizofrenide nörodejeneratif süreci yavaşlattığını, bunun da glial markerler ile periferik kana yansıdığını destekler niteliktedir. Glial hücrelerin hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde yer alabileceği düşünülmekte, EKT'nin etki mekanizmasını aydınlatmakta bu hücrelerin önemli rol oynayabileceği düşünülmüş; daha geniş hasta gruplarında, daha uzun süreli gözlem ve görüntüleme yöntemlerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: EKT, GFAP, nörodejenerasyon, S100B, şizofreni

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY ON GLIAL CELL ACTIVITY IN SCHIZOPHRENIA WITH GFAP AND S100B

Dr.Gözde Ataöv

AIM: In this study, investigation of the effect of ECT on possible neurodegenerative process in the pathogenesis of schizophrenia by measuring Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) and S100B proteins levels before and 3 months after electroconvulsive therapy (ECT) was intended.

METHOD: The study was conducted on patients diagnosed with schizophrenia who were treated in inpatient clinics of Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurological Diseases Training and Research Hospital and 39 patients received medication, 37 patients received ECT+Medication and 36 healthy volunteers. The total number of people was 112. Sociodemographic and Clinical Data Form and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) were applied to all patients. GFAP and S100B levels were measured for patients who received ECT+Medication before ECT, within 1 day after the first ECT session, 3 months after the last ECT session; for patients who received medication, the first measurement was determined according to the group receiving ECT+Medication by taking into account the first ECT date and at 3 months after discharge; for healthy volunteers, serum samples were taken twice at 3-month intervals.

RESULTS: In the pre-treatment and third month evaluations of the patient group who received medication, a statistically significant decrease was found in PANSS scores ($p<0,001$). No statistically significant difference was found in S100B and GFAP blood levels ($p=0,126$ and $p=0,139$, respectively). In the medication group, there was a positive correlation between the difference in GFAP level and equivalent chlorpromazine doses ($r=0,382$, $p=0,016$), and a negative correlation between the change in PANSS score and duration of illness ($r=-0,381$, $p=0,015$) and change in GFAP level ($r=-0,330$, $p=0,040$). A statistically significant decrease was found in PANSS scores of ECT+Medication group patients before and 3 months after ECT ($p<0,001$). A statistically significant difference was found between S100B values after the first ECT session and third month and a statistically significant difference was found between GFAP values before ECT -third month and after the first ECT session-

third month ($p=0,028$ and $p=0,031$, respectively). There was no statistically significant difference between the S100B and GFAP levels in the healthy control group at 3-month intervals ($p=0,454$ and $p=0,057$, respectively). While S100B level was found to be significantly lower in the healthy group compared to both the medication and ECT+Medication groups at the first measurement ($p=0,003$), GFAP level was found to be significantly higher in the ECT+Medication group compared to both the medication group and the healthy group at the first measurement (first measurement was performed 1 day before the first ECT session) ($p<0,001$). In addition, S100B level was significantly higher in the medication group compared to both ECT+Medication group and healthy group ($p<0,001$) in the third month measurements; GFAP level was found to be lower in the medication group compared to both ECT+Medication group and healthy group in the third month measurement and lower in the healthy group compared to ECT+Medication group ($p<0,001$).

CONCLUSION: Measured S100B and GFAP levels in the patient group receiving ECT+Medication were significantly decreased between the first ECT session and third month. Our study shows that ECT may slow down the neurodegenerative process of schizophrenia which is reflected to the peripheral blood with the help of glial markers. Glial cells are thought to be involved in both physiological and pathological processes, these cells may play an important role in elucidating the mechanism of action of ECT; in larger patient groups, studies with longer-term observation and imaging methods are needed.

Keywords: ECT, GFAP, neurodegeneration, S100B, schizophrenia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen, beyin gelişiminde bozulmayla seyreden, karmaşık bir hastalıktır. Yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık olarak %1'dir. Yüksek işsizlik oranına sebep olduğu, yaşam beklentisini 10-20 yıl azalttığı bildirilmektedir. Genellikle geç ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar (1). Pozitif ve negatif semptomların, bilişsel bozuklukların, hastalık psikopatolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (1).

Doğum mevsimi, kentsel yaşam, göçmen statüsü ve sosyal izolasyon gibi faktörler şizofreni riskini artırır. Ayrıca anne karnında veya perinatal dönemde gözlenen anne stresi, annenin yetersiz beslenmesi, bağışıklık aktivasyonu, enfeksiyonlar ve obstetrik komplikasyonlar da şizofreni ile ilişkilidir (2).

Nörodejeneratif modele göre, şizofreni ilerleyici nörodejeneratif yörüngenin hastalığıdır (3). Son 10 yılda, glial hücrelerdeki yapısal, moleküler ve işlevsel değişikliklerin, şizofreninin nörobiyolojisindeki rolü ilgi odağı haline gelmiştir. Azalmış oligodendrositlerin ve myelin/oligodendrosit ilişkili genetik bozuklukların, şizofrenide beyaz madde anormalliklerine ve hemisferler arası ve beyin içi bağlantılarda bozulmaya neden olabileceği düşünülmüştür (4).

S100B, genellikle merkezi sinir sisteminin astroglial hücreleri tarafından üretilir. Buna ek olarak, nöronlar ve glia üzerinde otokrin ve parakrin etkileri vardır. Küçük bir protein olduğundan dolayı kan beyin bariyerini (KBB) kolayca geçer. Travmatik beyin hasarı ve toksik veya iskemik beyin hasarı sonrasında beyin omur ilik sıvısında (BOS) ve plazmada S100B artışı gözlenir. Bu sebeple, prognoz belirteci olarak kullanılmaktadır. Demans, özellikle Alzheimer hastalığı, şizofreni, majör depresyon ve manide de S100B düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir (5). S100B, nanomolar konsantrasyonlarda bulunduğu özellikle serotonerjik nöronlar üzerinde nörotrofik ve nöroprotektif etki gösterirken, mikromolar konsantrasyonlarda nörotoksik etki göstermektedir. S100B'nin nöroinflamasyon için glial belirteç olabileceği, ayrıca patolojik durumlarda inflamasyon ve nörodejenerasyonda rol oynayabileceği düşünülmüştür (6).

Glial fibriler asidik protein (GFAP), olgun astrositler için spesifik bir belirteçtir. Beyin hasarı, inme, uyarılmış nöbetler astrogliozise sebep olabilir. Astroglial hücrelerin reaktif hipertrofisi ve çoğalması, astrogliozis olarak bilinir (7). Akut merkezi sinir sistemi (MSS) hasarı sonucu ve astrogliozis ile GFAP seviyesinde artış gözlenir. BOS'ta gözlenen GFAP düzeyindeki artış, MSS patolojisi belirteci olarak kullanılmaktadır. Beyin hasarı ile hasar görmüş beyin hücrelerinden salınarak, muhtemelen hasar görmüş KBB'den geçerek sistemik dolaşıma geçtiği düşünülmüştür (8). Şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalarda GFAP düzeyinde belirgin artış bildirilmiştir (9).

Elektrokonvülsif tedavi (EKT), inatçı psikiyatrik hastalıkların tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılmasına rağmen, terapötik etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Son yıllarda, EKT'nin mikroglia, astrosit ve lenfositler gibi bağışıklıkla ilişkili hücrelerde etkili olduğu savunulmaktadır. Buna ek olarak, şizofreni tanılı hastaların beyinlerinde ölüm sonrası mikroglial aktivasyon ve astrositik aktivasyon gözlenmiştir (10). EKT, yaklaşık 30 saniye süren grand mal nöbet ile başlar. Status epileptikus gibi, uzun süreli nöbetlerin spesifik beyin bölgelerinde hücre ölümünde rol oynadığı bildirilmiştir. Preklinik çalışmalarda elektrokonvülsif stimülasyon (EKS) uygulanan deneklerde hem nöranal hücre ölümü hem de nöroprotektif etki gözlenmiştir (11).

EKT'nin etki mekanizmasını anlamaya yönelik birçok çalışma yapılmış, halen de yapılmaya devam etmektedir. EKT'nin etkinliğinin altında yatan nörobiyolojik mekanizmalar ile ilgili bir çok bulgu saptanmasına rağmen, henüz etki mekanizmasının netlik kazanmamış olması "Etki mekanizması bilinmemektedir." şeklinde yorumlanmakta, bu da etkili bir tedavi yöntemi olan EKT'nin kullanımında kısıtlılıklara yol açabilmektedir. EKT'nin glial hücrelere ve nörojeneratif sürece etkisi merak oluşturan bir konudur. Çalışmamızda, GFAP ve S100B proteinlerinin düzeylerinin EKT öncesi ve sonrası ölçülerek, EKT'nin şizofreni patogenezindeki olası nörodejeneratif sürece etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ŞİZOFRENİ

Şizofreni, genellikle erken yaşlarda başlayan, erken beyin gelişimini etkileyen, heterojen genetik ve nörobiyolojik arka plana sahip, karmaşık, kronik bir psikiyatrik bozukluktur. Bilişsel ve günlük yaşamın birçok alanında ciddi bozulmalara sebep olur (12). Şizofrenide halüsinasyonlar, sanrılar ve dezorganize konuşma olmak üzere psikotik semptomlar gözlenmekle birlikte, motivasyon azalması ve aloji gibi negatif semptomlar, yürütücü işlevlerde bozulma, bellek ve bilgi işleme hızı gibi alanlarda bilişsel eksiklikler gözlenir (13).

Psikozun başlangıcından önce, aylar veya yıllar süren, genellikle davranış değişiklikleri ve işlevsellikte azalmayla kendini gösteren, psikoz prodromu olarak bilinen bir dönem vardır (13). Öncelikle çocuklukta ince bilişsel, sosyal ve motor bozukluklar olarak kendini gösterip; daha sonra ergenlik ve yetişkinliğin erken dönemlerinde kaygı, depresif duygudurum ve sosyal geri çekilme ve ardından psikozun prodromal semptomlarının gözlenmesinden sonra ilk psikotik epizodun başlaması şeklinde gözlenir (14).

Şizofreni, dünyada uzun dönemli engelliğe sebep olan ilk on nedenden biri olarak bilinmektedir. Temel tedavi yöntemi olarak antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Aile müdahalesi, psikoz için bilişsel davranışçı terapi, sosyal beceri eğitimi, hastalık öz-yönetim becerilerinin öğretilmesi, toplum tedavisi ve eşlik eden madde kötüye kullanımına yönelik tedavi olmak üzere bir takım psikososyal tedavi yöntemlerinin de önemli rol oynadığı gözlenmiştir (15).

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun yaklaşık %1'i şizofreniden etkilenmektedir (16). Şizofreni prevalansı ile ilgili Finlandiya'da yapılmış olan kapsamlı bir çalışmaya göre %0,87 gibi bir oran bulunmuştur. Yaygınlık oranları coğrafyaya göre değişim göstermektedir (12). Ülkemizde yapılan toplum temelli bir çalışmada, şizofreninin Türkiye'de yaşam boyu prevalansı 1000 kişide 8,9 olarak bulunmuştur (17).

Şizofreni insidansı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir, erkek:kadın oranı 1,4'tür (16). İlk başvurular incelendiğinde, erkeklerde yirmilerin başında zirve yaptığı gözlenirken, kadınlarda yirmilerin sonunda zirve yaptığı gözlenmiştir. Ayrıca

kadınlarda 40 yaşından sonra da ikinci ilk başvuru zirvesi vardır. Kadınlarda geç başlangıçlı şizofreninin erkeklerden iki kat daha sık olduğu gösterilmiştir (18). Kadınlarda hastalığın başlangıç yaşındaki ilk zirve menarştan sonra ve ikinci zirve ise 40 yaşın üzerindeyken menopozdan sonra gözlenmiştir. İkinci zirvenin, östrojen düzeyinin azalması kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (19).

Kadınlarda daha geç hastalık başlangıcı ile daha az agresif ve daha iyi sonuçlar gözlenir. Yapılan bir çalışmada, kadınlarda depresif belirtilerin daha fazla ve negatif belirtilerin daha az görülme olasılığı olduğu bildirilmiştir. İlk hastalık atakları sırasında, genellikle negatif belirtilerin erkeklerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bazı çalışmalar, kadınlarda paranoya ya da kötülük görme sanrıları ve işitsel varsanılar gibi pozitif semptomların daha fazla gözlendiğini savunmaktadır (20). Hastalığın erken dönemlerinde ölümler daha çok intihar kaynaklı olurken, ileriki evrelerde kardiyovasküler hastalık kaynaklı olduğu gözlenmiş olup, standardize edilmiş ölüm oranı 2.6 bulunmuştur (12).

2.1.2. Risk Faktörleri

Şizofreni, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmekte, daha şiddetli seyretmektedir (12). Kuzey ve Güney yarımküreden elde edilen sonuçlara göre şizofreni hastalarının kış aylarında doğma ihtimalinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun da hamileliğin ikinci üç aylık döneminin, grip hastalığının en yoğun gözlendiği süreye denk gelmesiyle birlikte, annenin hastalanmasıyla çocukta şizofreni riskini artırabileceği düşünülmüştür. Başka bir çalışmada da mevsimsel etkiler ile genetik yatkınlığın etkileşimi ile şizofreni riskinin artabileceği savunulmuştur (21). Ayrıca malnutrisyon, prematür doğum, hipoksi veya iskemi gibi doğum komplikasyonları, gebelik sırasında sigara kullanımı ve diabetes mellitus gibi etkenlerin olası şizofreni riskini oluşturabileceği savunulmuştur (21–24).

Şizofreni hastalarının kış sonu ve ilkbahar mevsimlerinde normal popülasyona göre daha fazla doğduğu gözlenmiştir. Bu da kış aylarında annenin geçirdiği solunum yolu enfeksiyonları, folik asit, D vitamini eksikliği gibi etkenlerin fetal beyin gelişimini etkilemesine bağlanabilir (12). Yine gebelik esnasında influenza, toksoplazma, herpes simpleks, rubella, menenjit gibi birçok enfeksiyonun, şizofreni

ile ilişkisi olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca tiroid bozuklukları, tip 1 diyabet ve çölyak hastalığı gibi otoimmün bozukluklar ile şizofreni ilişkili bulunmuştur (21).

İsrail’de yapılan bir çalışmaya göre, 20-24 yaş arası baba yaşı ile 55 yaş ve üstü grup karşılaştırıldığında, şizofreni riskinin arttığı gözlenmiştir. Yine başka çalışmaya göre, ilerleyen baba yaşının ailede şizofreni öyküsü olmayan bireylerde risk açısından önem taşıdığı, bunun da spermdeki de novo mutasyonlarında birikimlerden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (21).

Ayrıca koyu tenli olmanın, şizofreni için risk oluşturduğu gözlenmiş, buna ek olarak zayıf sosyal destek, ayrımcılık gibi faktörlerin hastalığın gelişme riskini artırabileceği düşünülmüştür (12,21). Yine esrar kullanımının şizofreni riskini 2 ile 25 kat artırdığı gözlenmiştir (21). Özellikle erken ergenlik döneminde esrar kullanmaya başlayanlarda riskin daha fazla olduğu gözlenmiştir (12). Ayrıca esrar kullanımı, daha erken dönemde psikoz gelişimine sebep olmaktadır (25). Son yıllarda kullanımı artan, sentetik kannabinoidlerin akut psikotik reaksiyonlarla ilişkili olduğu gözlenmiştir (12). Ek olarak, amfetamin, metamfetamin, kokain ve katinon-bazlı ‘yasal uyuşturucular’ şizofreni ile benzer sonuçlara sebep olabilir (26).

Kentsel bölgede doğum, iki ile dört kat şizofreni riskini arttırmaktadır (21). Diğer bir görüşe göre, bu çalışmalar hastaneye başvuran kişiler üzerinden yapılmış, kırsal alanlarda sağlık hizmetine erişimin az olması nedeniyle bu oranların görülebileceği savunulmuştur (27). Ayrıca yetişkinlerde yaşam olaylarının, psikoz başlangıcında etkili olabileceği düşünülmektedir (28). Özellikle kadınların daha fazla stresli yaşam olaylarına maruz kalarak psikotik atak geçirdiği gözlenmiştir (19). Buna ek olarak, fiziksel, cinsel taciz, duygusal istismar ve zorbalık gibi çocukluk travmalarının psikoz riskini artırdığı gözlenmiştir (29).

2.1.3. Etiyoloji

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu şizofreninin geliştiği savunulmuştur. Şizofreni için geliştirilen temel patofizyoloji mekanizması, tanısal veya biyolojik belirteçler yoktur. Nörogelişimsel ve nörokimyasal hipotezler olmak üzere birçok farklı hipotezle şizofreni nöropatolojisi açıklanmıştır (30).

2.1.3.1. Nörogelişimsel Faktörler

Şizofreni, erken erişkinlik döneminde ortaya çıksa da patogenezin nörogelişimin erken evrelerinde başladığı gözlenmiştir (31). Gebelik sırasında anne enfeksiyonları, açlık, obstetrik komplikasyonlar, erken doğum, preeklampsi nörogelişimi etkiler. Özellikle çocukluk döneminde gözlenen hafif bilişsel ve motor bozukluklar, cilt belirteçleri gibi bulgular, bozulmuş erken nörogelişim için kanıt olarak gösterilmiştir (31).

Nörogelişimsel modellere göre, çevresel ve genetik faktörlerin doğum öncesi, perinatal veya erken çocukluk/ergenlik dönemlerinde beyin yapısı ve işleyişine hasar vermesiyle şizofreni gelişir. Bu nedenle, şizofreninin başlangıç döneminde kortikal hacimde azalma, grifikasyonda değişiklik ve ventriküllerde genişleme gözlenir. Geç nörogelişimsel modelde ise erken ergenlik döneminde gerçekleşen sinaptik yeniden düzenleme ve budanma aşamalarında, şizofreni risk faktörlerinin etkili olabileceği savunulmuştur (3). Bunlara ek olarak, "2 vuruşlu" modele göre erken gelişimsel dönemdeki riskler, belirli nöral ağların işlevselliğini bozup, hastalık öncesi belirti ve semptomlara sebep olabilir. Bununla birlikte, sinapsların aşırı düzeyde ortadan kaldırılması ve plastisite kaybı ile ergenlik döneminde belirtiler görülebilir (32).

Ayrıca beyinde glial reaksiyonların olmaması, şizofrenideki nöropatolojik değişikliklerin doğum öncesi olduğunu gösterir. Postmortem histolojik çalışmalar incelendiğinde, kortikal plak oluşumunda sorun olduğu gözlenmiş, bu da beynin erken evre gelişiminde gözlenir (15). Nörogelişim modelleriyle, kronik şizofreni hastalarında gözlenen ilerleyici beyin hasarının açıklanması güçtür (3).

2.1.3.2. Nörodejenerasyon Hipotezi

Nörodejeneratif hipotezinin ortaya çıkması, Krapelin'in 'dementia praecox' tanımıyla ortaya çıkmıştır. İyileşmenin gözlenmediği, ilerleyici bir bozulma olarak tanımlamıştır. Atak sayısı ve pozitif semptomların süresi, bozulma olasılığıyla ilişkilidir (33). Genellikle bir psikotik ataktan sonra izlenen beş yıl içinde, hastaların %14'ünden daha azının tamamen iyileştiği gözlenir (34).

Oksidatif stres ve nöroinflamasyon etkisiyle nörodejenerasyon, apoptoz, azalmış nörojenez gözlenebilir. Böylece şizofrenide gözlenen ventriküllerde

genişleme, azalmış hipokampal, parahipokampal girus, temporal lob hacmi gibi nöroanatomik anomalilerin doku kaybı kaynaklı olduğu düşünülmüştür (16). Yapılan çalışmalarda, şizofreni hastalarında beyaz ve gri madde kaybı, ventriküllerde genişleme gözlenmiştir. Ayrıca ilk kez psikotik epizod geçirenlerde ve erken başlangıçlı hastalığı olanlarda ventriküllerde genişleme gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında, dejeneratif sürecin şizofrenin erken dönemlerinde başlayabileceği düşünülmüştür (34).

Şizofrenide, oligodentrosit hücreler tarafından gerçekleştirilen miyelinasyon sürecinde gözlenen mekanizmadaki değişikliğin, prefrontal kortekste beyaz cevher kaybının tetikleyicisi olabileceği düşünülmüştür. Hastalık süresinde inhibitör sinapsların azalması ve uyarıcı sinapsların kısalmasıyla, gri cevherde azalma olabileceği düşünülmüştür (34). Diğer bir hipoteze göre, azalmış nöroplastisite, dendritik dikenler ve sinapslardaki aktivitenin bozulması ile şizofrenideki ilerleyen nörodejeneratif süreç açıklanabilir (34).

Ayrıca beyin olgunlaştıkça ve kortikal bağlantılar kuruldukça, uygun olmayan nöronal göç, çoğalma veya hücre ölümü nedeniyle anormal hücrel etkileşim gerçekleşerek, işlevsiz intrakortikal iletişim gerçekleşebilir. Bu bilgiler ışığında, şizofreninin yaşla birlikte ilerleyen, nörodejeneratif bir süreçle bağlantılı nörogelişimsel bozukluk olduğu düşünülmüştür (35).

2.1.3.3. Genetik Yatkınlık

20. yüzyılda homozigot ikizlerinde yapılan çalışmalarda, şizofrenin yüksek derecede kalıtsal olduğu bulunmuştur (36). Bir başka çalışmaya göre, her iki ebeveyn şizofreni olduğunda riskin yaklaşık %50 arttığı gözlenmiştir (37).

Bugüne kadar şizofrenide birçok mikrolelesyon ve mikroduplikasyona değinilmiş, en çok bilinen; DiGeorge Sendromu olarak da isimlendirilen, 22q11.2 delesyon sendromuna sahip bireylerin %22-30'unda şizofreni geliştiği gözlenmiştir (38). Ayrıca ERBB4, distrobrevin bağlayıcı protein 1 (DTNBP1), neuroregulin 1 (NGR-1), DISC1, AKT1, G-protein sinyalizasyon regülatörü 4 (RGS4), katekol-O-metil-transferaz (COMT)), veziküler monoamin taşıyıcı 2 (VMAT2) ve kardiyomiyopati ile ilişkili 5 (CMYA5) gibi genlerin şizofrenide rol

oynayabileceği belirtilmiştir (30). Periferik dokularda miR-137'nin upregülasyonunun şizofreni için biyobelirteç olarak kullanılması önerilmiştir (39).

2.1.3.4. Biyokimyasal Araştırmalar

Şizofreninin araştırılması ve tedavisinde dopaminerjik hipotez temel alınır. İlk olarak dopamin fazlalığının rolü vurgulanmış, daha sonra prefrontal hipodopaminerji ile striatal hiperdopaminerji birbiriyle ilişkilendirilmiş ve son olarak mevcut anormal belirginlik hipotezi ile geliştirilmiştir (22).

Dopaminerjik, glutamaterjik, serotonerjik ve gama-aminobütirik asit (GABA) sinyallerindeki bozukluğun şizofreniye sebep olabileceği savunulmuştur (40). Şizofreninin dopaminerjik hipotezi, ilk antipsikotik olarak klorpromazinin bulunması ve hastalığın pozitif semptomlarında etkili olduğunun belirtilmesiyle ortaya çıkmıştır. Amfetaminin psikoza neden olduğunun keşfedilmesiyle, şizofrenide aşırı dopaminin rolü kanıtlandı. PET çalışmalarında şizofrenide frontal bölgede azalmış ve striatal bölgede artmış dopaminerjik nörotransmisyon gözlenmiştir. Pozitif semptomlar, mezolimbik dopamin projeksiyonlarının hiperaktivitesinden kaynaklanan striatal dopamin D2 reseptörü aşırı aktivasyonu ile ilişkili bulunurken; negatif ve bilişsel semptomlar, mezokortikal dopamin projeksiyonlarının azalmasıyla, prefrontal kortekste dopamin D1 reseptör hipostimülasyonu ile ilişkilendirilmiştir (41). Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan serotonin 2A antagonisti olan Pivanserin keşfiyle, psikozda dopaminden ve psikoz tedavisinde D2 antagonistlerinden çok daha fazlası olduğu gözlenmiştir (42). Şizofrenide serebral kortekste, kronik yaygın serotonerjik aşırı yüklenme gözlenmektedir. 5-HT2A reseptörü, ana kortikal serotonerjik reseptör olarak bilinmektedir (43).

Fensiklidin, ketamin ve diğer N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistlerinin şizofreni benzeri pozitif, negatif, bilişsel semptomlara neden olmakla birlikte, şizofreni vakalarında alevlenmeye neden olur. Bu bilgiler ışığında, glutamat hipotezi ortaya atılmış, glutamaterjik nörotransmisyonda bozukluğun, şizofreni etiolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (44). NMDA hipofonsiyonu ile glutamat nöronları üzerindeki inhibisyon azalır ve aşırı glutamat salınımı gerçekleşir. Bu nedenle, NMDA

reseptör aracılı glutamat nörotoksisite sonucunda şizofreni hastalarının birçok beyin bölgesinde hacim azalması olabileceği öne sürülmektedir (45).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, glutamat reseptörlerinden çok, glutamat reseptörlerinin sinyal moleküllerinde gerçekleşen mutasyonların şizofreni riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarının serebral korteksinde glutaminerjik nöronların dendritlerinde morfolojik değişiklikler gözlenmiştir (44).Yapılan çalışmalarda, norepinefrin sisteminin hiperaktivitesi ile pozitif belirtiler, norepinefrin sisteminin hipoaktivitesi ile negatif belirtiler ilişkili gözlenmiştir (46).

2.1.3.5. İnflamatuvar Hipotez

Proinflamatuvar belirteçler ve sitokinler, şizofreni hastalarının periferik kanında, beyin omurilik sıvısında ve prefrontal korteks nöronlarında yüksek gözlenmiştir (30). Ayrıca oksidatif stresin, şizofrenide önemli yeri olduğu düşünülmüştür. Şizofrenide antioksidan enzimlerin azaldığını, herhangi bir değişiklik gözlenmediğini ya da antioksidanlarda artışı savunan farklı görüşler mevcuttur (16).

2.1.4. Glial Hücreler

Astrozitler, oligodentrositler ve mikroglia hücreleri MSS'nin glial popülasyonunu oluşturur. Bu hücrelerdeki anormalliklerin şizofrenide rol oynadığı düşünülmektedir (47).

2.1.4.1. Oligodentrositler

Oligodentrositlerin en önemli özelliği MSS'de yer alan aksonların miyelin kılıflarının miyelinlenmesi ve korunmasıdır. Miyelinleşmeden uzak beyin alanları arasında hızlı aksonal iletkenlik yaparak bilgi akışını sağlar. Şizofrenide miyelin anormallikleri sebebiyle bilişsel bozulma olduğu düşünülmüştür. Şizofrenide hem beyaz cevherde hem de gri madde alanlarında oligodentrosit yoğunluğunda azalma gözlenmiştir. Bu nedenle, şizofrenide oligodentrositlerin miyelinizasyon dışındaki işlevlerinin de bozulabileceği düşünülmüştür. Şizofrenideki glutamat ve dopamin metabolizmasındaki anormallikler, oligodentrositleri etkiler (4). Şizofreni, bozulmuş oligodentrosit farklılaşması sonucu gerçekleşen dismiyelinizasyon ile ilişkilidir (48).

2.1.4.2. Mikroglia

Mikroglia, MSS'nin yerleşik bağışıklık hücreleri olarak bilinir. Normal MSS'de, bulunduğu konuma göre beyin hücresel birleşiminin %5-15'lik kısmını oluşturur. Astrositler gibi hücre dışı ortamın düzenlenmesinde görev alırlar. Düzenleyici enzimler ve çeşitli K kanalları ve reseptörleri içerdiklerinden, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve sinir büyüme faktörü (NGF) gibi nörotrofik faktörlerin salınması yoluyla nöronal rejenerasyona katılır. Ayrıca kafa travması, enfeksiyon gibi saldırılar sonucunda mikroglialar aktive olur, sayılarında artış gözlenir. Bunun sonucunda, sitokin, çeşitli nörotoksinler ve BDNF gibi büyüme faktörleri salgılanır. Bunlara ek olarak, sinaptik filizlenmede de rol alırlar (47).

Mikroglial hücreler, şizofreninin etiolojisinde önemli olduğu düşünülen nöroinflamasyonda yer almaktadır. Şizofreni hastalarının beyin dokusunda MHC-II, CD40, CD68 gibi çeşitli mikroglial belirteçler saptanmıştır (4).

2.1.4.3. Astrosit

Astrositler, glial hücreler arasında en fazla oranda olandır. Yıldız benzeri görünüme sahip olup, nöronlara enerji ve metabolik destek sağlar. Ayrıca sinaptik gelişim ve sinyal iletimini sağlayıp, glutamat ve kan akışının düzenlenmesinden nöroproteksiyona kadar birçok rolü vardır (49). Astrositleri tanımlamanın en yaygın yolu GFAP ekspresyonu olsa da tüm astrositler GFAP eksprese etmez. Ayrıca GFAP, reaktif astrositler için güvenilir belirteçtir. Yaralanma, inflamasyon durumunda reaktif astrositlerde yüksek GFAP ekspresyonu gözlenir (49).

Astrositler, glutamatın glial sinaptik alımı ve nöral koruma için gerekli olan reseptör sistemlerine ve iyon kanallarına sahiptir. Sinaptik glutamat alımını sağlar, glutamatın postsinaptik etkisini sonlandırarak, hücre dışı glutamat düzeylerini azaltarak, nöronları hücre ölümünden korur. Glutamin sentetaz enziminin aktivitesiyle glutamatın, glutamine dönüşmesini sağlamakla birlikte, sinaptik NMDA reseptör aktivitesinin düzenlenmesini sağlar (47). MSS yaralanmasında, reaktif astrositler glial skar oluşumunu sağlar (50).

Şizofreni hastalarında, astrosit belirteçleri olan GFAP ve S100B'nin düzensiz artışı gözlenmiştir. Şizofreni tanılı kişilerden yaklaşık %70'inde reaktif gliozis

gözlenmiştir. Astrositler, morfolojik değişiklikler yoluyla, şizofreni semptomlarının görülmesini sağlayan nöral ağları etkileyerek, şizofreni etiyojisi ve patogeneğinde rol oynar (51). Şizofrenide anterior singulat kortekste GFAP düzeyinde azalma gözlenmiş, bunun da astrosit aracılı beyin fonksiyonlarında soruna neden olabileceği düşünülmüştür (52).

2.1.5. Elektrokonvülsif Tedavi

1938 yılında Ugo Cerletti ve Lucio Bini tarafından ilk EKT cihazını icat edilmiş, ilk olarak şizofreni tedavisinde kullanılmıştır (53). EKT yaygın olarak depresyon tedavisinde kullanılmasına rağmen, geçmişte psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılmıştır, günümüzde de kullanılmaya devam edilmektedir (54).

Farmakolojik ajanlardaki gelişmelere rağmen, şizofreni tanılı hastaların %30'u antipsikotik ilaçlarla tedaviye zayıf yanıt verir. Klozapin, antipsikotiklere dirençli hastalarda etkili tek ilaç olmasına rağmen, hastaların %30-55'inde etkilidir (55). Son yıllarda, ilaca dirençli şizofreni tedavisinde EKT güçlendirme tedavisi olarak önerilmektedir (55). EKT, Asya ülkelerinde şizofreni tedavisinde sık kullanılır (56). EKT ve antipsikotik kombinasyonunun, ilaç tedavisine yanıt vermeyen, hızlı iyileşme istenilen vakalarda, bir seçenek olabileceği düşünülmüştür (57).

2.1.5.1. EKT Etki Mekanizması

EKT'nin terapötik etkisi için jeneralize tonik-klonik nöbet gereklidir. Elektroensefalografi (EEG), serebral korteks işlevini gösterir. Böylece EKT sırasında ve sonrasında belli beyin bölgelerindeki EEG değişiklikleri, EKT'nin biyolojik mekanizmasının ve klinik sonuçlarının anlaşılmasını sağlar (58). Nöbet süresinin minimum 25 saniye sürmesi gerektiği; son EKT seansında daha uzun süre motor ve EEG nöbet aktivitesinin, tedaviye iyi yanıt göstergesi olduğu düşünülmektedir (59).

EKT sonrası serebral kan akışında ve bölgesel metabolizmada değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Serebral kan akışındaki değişikliklerin farklı beyin bölgelerindeki metabolizmaya etkilendiği, bunun da terapötik sonuçla ilişkili olduğu gözlenmiştir (58). EKT uygulamasıyla kan beyin bariyerinin devamlılığında bozulma gerçekleşir, bununla birlikte BDNF seviyelerinde, anjiyogenez, nörojenezde artış

gözlenir (58). Ayrıca EKT sonrası BDNF artışının, depresyon ve şizofrenide klinik iyileşmeyi yordadığı savunulmuştur (59).

EKT'nin post-sinaptik B-adrenerjik reseptörlerinin sayısını azalttığı; muskarinik, kolinerjik, dopaminerjik sistemleri etkilediği; post-sinaptik serotonin reseptörlerinde artışa sebep olduğu; G-proteinlerinin reseptöre bağlanmasını; adenil siklaz, fosfolipaz C aktivitesini etkilediği gözlenmekle birlikte, hemen hemen her nörotransmitter sistemini etkilediği düşünülmektedir (60).

EKT uygulanan depresyon hastalarının beyin omurilik sıvısında Nöropeptid Y (NPY) seviyelerinin arttığı düşünülmüştür (58). Ayrıca EKT etkisiyle depresyonda, ön singulat kortekste glutamat düzeyleri artarken, sol hipokampustaki glutamat düzeyleri düşer. EKT'nin glutamat düzeylerini normalleştirmesiyle duygudurum bozukluklarında iyileşme gözlenir (58).

EKT dopaminerjik nörotransmisyonu artırarak, hem antidepresan hem de antiparkinson etki göstermektedir (59). EKT'nin noradrenerjik ve dopaminerjik nöronlardaki bazı reseptörlerin fonksiyonlarını etkilemesiyle noradrenalin, dopamin artışı gözlenir (61). Aynı zamanda, plazma katekolaminlerinde, büyüme hormonunda, oksitosinde, kortizolde, prolaktinde artış gözlenmiştir (62,63).

Preklinik çalışmalarda ise EKT'nin BDNF, glial hücre kaynaklı büyüme faktörü (GDNF), NGF düzeylerinde değişikliğe sebep olduğu gözlenmiş; nörotrofik faktörlerin, EKT'nin etki mekanizmasında rol oynayabileceği düşünülmüştür (64). Ayrıca nöronal büyüme, farklılaşma, koruma ve rejenerasyonda etkili olduğu bilinen vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF), EKT sonrası arttığı ve klinik yanıtın da arttığı gözlenmiştir (59).

EKT, hipokampal nörojenezi artırarak; hafıza, biliş ve ruh hali düzenlemesinde etkili olur (65). EKT nörogenez, sinaptogenez, anjiyojenez, glial hücrelerdeki veya nöronlardaki ve glial hücrelerdeki diğer değişiklikler aracılığıyla hipokampus ve çevre yapılarında volüm artışına neden olur (66). Prefrontal korteks ve diğer limbik yapılar başta olmak üzere EKT'nin tüm beyin hacmini ve gri maddeyi etkilediği gözlenmiştir (58).

2.1.6. Glial Belirteçler

2.1.6.1. Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP)

Astrositler, mikroglia, oligodendrositler, radial glia ve Müller hücreleri glial hücreler grubunu oluşturur. Astrositlerin beyinde en çok bulunan hücre türleri olduğu düşünülmüş, nöronlar için hem yapısal hem de işlevsel destek sağladığı gözlenmiştir. GFAP, MSS'deki astrositlerde, periferik sinir sistemindeki (PSS) miyelinsiz Schwann hücrelerinde ve enterik glial hücrelerde bulunur (67).

GFAP hücre iskeleti protein ailesinden olduğundan, astrosit motilitesi ve şekli olmak üzere astrositik süreçlerde etkili olduğu düşünülmektedir. MSS'de travma, hastalık, genetik bozukluklar veya kimyasal zarar gibi nedenlerle yaralanma sonucunda, astrositler reaktif hale gelerek astrogliazis meydana gelir (68). GFAP, astrogliazis için belirteçtir. Teknolojik yöntemler aracılığıyla GFAP, serum ve plazmada ölçülür (69).

Özellikle supraventriküler zonda (SVZ) bulunan progenitor hücrelerden salgılandığı bilinen GFAP olası hasarlardan sonra kök hücre aktivasyonu ile birlikte artar (50,70). Kanda ortalama ömrü 24-48 saat olan GFAP, SVZ'daki kök hücre aktivitesine bağlı olarak glial üretim sürecinde kanda artar (71).

Alzheimer hastalığında, serumda GFAP seviyesinin arttığı, bunun da bilişsel bozuklukla ilişkili olduğu gözlenmiştir (69). Ayrıca Multiple Skleroz (MS), nörodejeneratif bir hastalıktır. Aksonal kayıp, atrofi ve gliotik skar oluşumu gözlenir. GFAP, bu hastalığın seyrinde biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (72). Buna ek olarak, Alzheimer hastalığı, Creutzfeldt-Jacob hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, yaralar, lezyonlar, multipl skleroz, alerjik ensefalomyelit ve nörodejenerasyona bağlı olduğu düşünülen MSS'nin birçok hastalığında GFAP artışının olduğu gözlenmiştir (73).

Depresyon hastaları üzerine yapılan bir çalışmada, beyin omurilik sıvısında GFAP yüksek bulunmuş; özellikle astrositlerde gözlenen, değişen mikroglia aktivitesi kaynaklı olabileceği savunulmuştur (74). Birçok çalışmada, GFAP ekspresyonun, yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir (52). Bir çalışmaya göre, demansı olan yaşlı şizofreni hastalarında GFAP seviyesinde artış gözlenmiş, ancak genç şizofreni hastaları

üzerinde yapılan birkaç çalışmada GFAP ekspresyonunun değişmediği bildirilmiştir (52).

Şizofreni hastaları üzerine yapılan bir çalışmada, anterior singulat kortekste glutamin sentetaz ve GFAP anlamlı derecede azalma gösterirken; dorsolateral prefrontal korteks, birincil görsel korteks ve hipokampüste değişim gözlenmemiştir. Haloperidol ile uzun süreli tedavi edilen sıçanların beyinde, bu moleküllerde değişim gözlenmemiş, sonuçların ilaç etkisinden bağımsız olduğu; enzimatik aktivite ve hücre iskeleti bütünlüğünde yer alan astrositik moleküllerin şizofrenide etkili olduğu düşünülmüştür (52). Başka bir çalışmada, şizofreni hastalarında serum GFAP düzeyi sağlıklı gönüllülerden yüksek bulunmuş; özellikle klozapin tedavisi alan şizofreni hastalarının GFAP seviyesinin, tedavisinde birinci basamak olarak atipik antipsikotikler kullanılan şizofreni hastalarına göre yüksek olduğu gözlenmiştir (75).

Literatürde GFAP ve EKT ilişkisini araştıran az sayıda araştırma mevcuttur. Tekrarlayan elektrokonvulsif şok (EKŞ) ile piriform korteks, amigdala ve hipokampus dahil olmak üzere çeşitli limbik beyin bölgelerinde GFAP konsantrasyonunda artış gözlenmiştir. Çoklu lidokain kaynaklı nöbetleri olan hayvanlarda, piriform kortekste ve amigdalada GFAP konsantrasyonun arttığı gözlenmiş, ancak hipokampusta artış gözlenmemiştir. Bununla birlikte, nöbet oluşturmayan veya sadece birkaç nöbet oluşturan, tekrarlanan lidokain uygulaması ile GFAP konsantrasyonunda artış gözlenmemiştir. Çoklu nöbetlerin, astrosit aktivasyonu yaptığı; bunun da GFAP artışı ile gösterildiği düşünülmüştür (76).

EKŞ ile indüklenen glial hücre proliferasyonunun, EKT'nin terapötik etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, EKŞ'nin hipokampal dentat girusta, GFAP mRNA ekspresyonunu arttırdığı ve protein sentez inhibitörlerinin uygulanmasının bu etkiyi tersine çevirdiği gösterilmiştir (77,78). Yine bir başka prelinik çalışmada, hem akut hem de kronik EKŞ tedavisinden hemen sonra serebellumda GFAP ekspresyonunun arttığı saptanmış, ancak bu etki 48 saat sonra gözlenmemiştir (7). Ayrıca sıçanlarda, EKŞ ile frontal kortekste ve hipokampusta oligodendrositlerin çoğalmasının olduğu gözlenmiştir (79,80).

Şizofreni benzeri davranış sergileyen Gunn sıçanları ile Wistar sıçanlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, art arda altı gün boyunca günde bir kez EKŞ uygulanmıştır. Anti-CD11b ve anti-GFAP antikoları kullanılarak, immünohistokimya yöntemiyle hipokampüsteki mikroglia ve astrositlerin aktivasyon derecesinin belirlenmesi amaçlanmıştır. EKŞ sonrası Gunn sıçanlarında, CD11b ve GFAP immünoreaktivitesi azalmıştır. EKŞ'nin hipokampüsteki mikrogliozis ve astrogliozisi azalttığı ve Gunn sıçanlarının şizofreni benzeri davranışlarını iyileştirdiği gözlenmiştir (10). Ayrıca O'Donovan ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, EKT'nin depresyonun kortizol modeline göre BDNF ve GFAP ekspresyonunu artırabileceği düşünülmüştür (81).

Akut ve kronik EKT'nin doğuştan gelen bağışıklık sistemi ve nörojenez üzerine etkileri üzerine yapılan prelinik çalışmalardan oluşan derlemede; akut EKŞ'nin sağlıklı sıçanlar üzerinde etkisini gösteren iki çalışmada, GFAP artışı gözlenmiştir. İlk çalışmada 2 gün boyunca dört kez EKŞ uygulanmış, son tedaviden bir saat sonra prefrontal kortekste GFAP arttığı, bunun da astrosit aktivasyonu kaynaklı olduğu düşünülmüştür. İkinci çalışmada ise tek seans EKŞ sonrasında, 8-24 saat arası sürede sağlıklı sıçan hipokampüsünde GFAP mRNA ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Bu veriler sonucunda, akut EKŞ sonucunda hızlı glial ve nörojenik uyarım olabileceği düşünülmüştür. Kronik EKŞ çalışmaları incelendiğinde ise ilk çalışmada sıçanlara 10 gün boyunca günde bir kez EKŞ uygulanmış, hipokampusta GFAP mRNA ekspresyonunun 1 saat sonra arttığı, 24 saat sonra da artış olduğu gözlenmiştir. İkinci çalışmada, sıçanlara 2 ile 6 hafta boyunca haftada beş kez EKŞ uygulanmış, son tedaviden 2 saat sonra hipokampus, amigdala ve piriform kortekste GFAP artışı gözlenmiştir. Başka bir çalışmada, sıçanlara 10 gün boyunca günde bir kez EKŞ uygulanmış, medial prefrontal kortekste 8 saat sonra GFAP ile işaretli yeni çoğalan hücre gözlenmemiştir. Sonuç olarak, hem akut EKŞ hem kronik EKŞ ile GFAP ekspresyonunda artış olabileceği düşünülmüştür (82).

2.1.6.2. S100B

S100B proteini, kalsiyum bağlayıcı protein olup, astrosit, oligodendrosit gibi nöronal popülasyonda; adiposit, lenfosit gibi hücrelerde eksprese edilir. Astrositlerin uyarılması, hasar görmesiyle S100B BOS'a salınır. Miktarına bağlı olarak S100B,

nöronlar, astrositler, mikroglialar üzerinde trofik ya da toksik etki gösterir. Düşük miktarda nöronun hayatta kalmasını sağlarken, yüksek miktarda nöronal hücre apoptozuna sebep olarak, beyin hasarı ve nörodejenerasyonda etkili olduğu düşünülmüştür (83).

S100B, beyin hasarı için güvenilir bir biyobelirteç olarak düşünülmektedir. Epilepsi, melanom, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, afektif bozukluk ve şizofreni olmak üzere psikiyatrik hastalıklarda artmış S100B miktarı gözlenmiştir (84).

S100B, beyin gelişiminde ve iyileşmesinde etkili olmakla birlikte, yaşlanma ve nöropatolojide enflamatuar role sahiptir. İnsanlarda S100B serum miktarının, yaşla değişkenlik gösterdiği; yenidoğan döneminde en yüksekken, yetişkinlik döneminde stabil seyrettiği ve yaşlılık döneminde yine artış gösterdiği bilinmektedir. Yaşlılıkta artan S100B seviyesinin, iskemi, travma ve enfeksiyonlar kaynaklı olabileceği savunulmuştur (85). Şizofreni hastalarında ise S100B kan seviyelerinde farklılık göstermiş, farklı çalışmalarda ya fark olmadığı ya arttığı ya da azaldığı gözlenmiştir (86).

Yapılan çalışmalarda, EKT sırasında S100B'de bir artış olmadığını ve S100B ile enerji dozu veya nöbet süresi arasında bir ilişki bulunmadığı gözlenmiştir. Depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada, EKT ile S100B seviyelerinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir. Daha yüksek başlangıç S100B seviyeleri, olumlu EKT yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (87).

EKT'nin beyin hasarına neden olmadığı ve dolayısıyla S100B seviyelerinde bir artışa neden olmadığı düşünülmektedir (88). EKT ile tedavi edilen yaşlı depresyon hastalarında, daha yüksek S100B seviyeleri, olumlu tedavi sonucu ile ilişkilendirilmiştir. S100B'nin plastisite sürecinde olumlu etkisinin olduğu düşünülmüştür (88).

Başlangıçta daha yüksek S100B seviyesi, EKT sonrası 5 ve 30 günlük takipte daha zayıf bellek fonksiyonu ile ilişkili bulunmuş ama aynı zamanda daha az subjektif bilişsel bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Başlangıçtaki S100B seviyesinin, EKT'nin

biliş ve depresyon üzerindeki farklı etkisini öngören ve muhtemelen aracılık eden bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (89).

EKT'nin serebral hasar üzerine etkisinin incelendiği, 9 major depresyon hastası üzerine yapılan bir çalışmada, altı seans EKT uygulanmıştır. BOS'ta EKT öncesi ve sonrası S100B seviyesi ölçülmüş, S100B seviyesinde anlamlı değişim gözlenmemiştir. EKT'nin nöronal glial hasar veya kan beyin bariyerinde hasara neden olmadığı bildirilmiştir (90).

Yapılan bir çalışmada S100B seviyesinde EKT seansından 1 ve 3 saat sonra artış gözlenirken (89), diğer çalışmada hiçbir değişiklik gözlenmemiştir (91). Ayrıca fareler üzerinde yapılan kronik EKŞ sonrasında da S100B seviyesinde değişim gözlenmemiştir. EKT sonrası yüksek S100B seviyeleri daha zayıf çalışma belleği, daha az subjektif bilişsel bozukluk ve daha az depresyon ile ilişkili gözlenmiş; S100B seviyesiyle çalışma belleği performansı arasındaki ters orantının, EKT'nin bilişsel etkilerinde, frontal lob üzerindeki etkisi kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (92).

Tedaviye dirençli major depresyon ve şizodepresif psikoz tanısı olan 14 hasta ile yapılan EKT çalışması sonucunda, EKT sonrası S100B seviyesi daha yüksek olanların, bilişsel test performanslarında artış gözlenmiştir (91).

Günümüzde, EKT'nin etki mekanizması halen net olarak bilinmemektedir. Etki mekanizmasıyla ilgili bilgi yetersizliği, EKT'nin etkin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu çalışmada, GFAP ve S100B proteinlerinin düzeylerinin EKT öncesi ve sonrası ölçülerek, EKT'nin şizofrenide glial aktivite üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. EKT'nin şizofrenide nörodejeneratif süreci yavaşlattığı savunulmuş, bunun da glial markerler ile periferik kana etkisi incelenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 17.02.2022 tarihinde 22/59 kayıt no ile onay alınmıştır. Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından 2022/176 Proje Numarası ile desteklenmiştir.

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ

Araştırmaya, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde akut psikiyatri kliniklerinde yatarak tedavi görmekte olan, araştırma kriterlerini karşılayan ve DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition) kriterlerine göre şizofreni tanısı konmuş, akut alevlenme dönemindeki erkek ve kadın hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeden önce olgulara ve yasal temsilcilerine/yakınlarına bilgi verilerek sözlü ve yazılı onayları alındı. Olguların şimdiki ve geçmişteki hastalık tanıları, DSM-5 kriterleri aracılığıyla doğrulandı.

3.2. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışmaya, 3 Mart 2022 ve 3 Eylül 2022 tarihleri arasında Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi yataklı tedavi kliniklerinde tedavi gören hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden içleme ölçütlerine uyanlar alınmıştır. DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı alan kadın ve erkek hastalar ile sosyodemografik özellikler açısından benzer olan sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir.

Hastaya ve ailesine araştırmanın amacı ve uygulanacak testler açıklandıktan sonra bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Çalışmaya 42 sağlıklı gönüllü, EKT+İlaç tedavisi alan 75 şizofreni tanılı hasta, yalnızca ilaç tedavisi alan 71 şizofreni tanılı hasta olmak üzere 188 kişi dahil edilmiştir. Ancak 5 hastanın tanısı taburculuk sürecinde şizoafektif bozukluk olarak, 2 hastanın tanısı bipolar bozukluk olarak değişmiştir. Ayrıca çalışmaya katılan hastaların 3 ay sonraki değerlendirmelerinde; 25 hastanın bu süre zarfında tedaviye uyum göstermediği saptanmış, 23 hastanın tekrar hastaneye yatırılarak tedavi alması gerekmiş, 10 hasta kontrol değerlendirmesine gelmemiştir. Buna ek olarak; çalışma kiti yetersizliği nedeniyle, 11 örnek çalışma dışı

bırakılmıştır. 39 ilaç tedavisi alan hasta, 37 EKT+İlaç tedavisi alan hasta ve 36 sağlıklı gönüllü olmak üzere, toplam 112 kişi ile çalışma tamamlanmıştır.

Hastalar ve sağlıklı kontrollerin vücut kitle indeksleri (VKİ), tansiyon arteriyal, boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri başvuru anında yapılmıştır. DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı almış, çalışmaya katılmaya gönüllü olan, akut psikotik alevlenme nedeniyle yatarak tedavi gören, EKT ile ilaç tedavisi alan ya da sadece ilaç tedavisi alan hastalar, dahil edilme ve dışlama ölçütlerine göre ardışık olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Gönüllülerin yaşam boyu madde kullanımı ile ilgili bilgiler, hasta beyanlarından elde edilmiş olup, bilgilerin yetersiz olduğu durumlarda, yakınlarının beyanı ve geçmiş hastane kayıtlarına başvurulmuştur. Covid-19 pandemisi döneminde çalışmaya alınan hastalar ve sağlıklı gönüllülerde, başvuru anında ateş ölçümü ve semptom sorgulaması yapılmıştır.

3.2.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri:

Hastalar İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18-45 yaş arasında olmak
- EKT uygulamasının en az 6 seans yapılmış olması
- Zeka geriliği olmaması
- İletişimi etkileyecek ölçüde görme ve işitme probleminin olmaması
- DSM-5 kriterlerine göre şizofreni tanısı almış olmak
- Komorbid psikiyatrik bozukluğun bulunmaması
- Sistemik ve/veya nörolojik (Hipertansiyon, diabetes mellitus, enfeksiyon, demans, epilepsi, Parkinson hastalığı, kardiyovasküler, renal, ürolojik, hepatik, pulmoner, genetik, endokrin hastalıklar, nutrisyonel bozukluklar, entoksikasyonlar, operasyonlar ve diğer organik bozukluklar gibi) bilinen tıbbi durumun bulunmaması
- Kafa travması öyküsünün olmaması
- Son 1 yılda alkol ve/veya madde kullanım bozukluğunun olmaması
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra hasta ve/veya vasisinin çalışmaya katılmaya onay vermiş olması

Sağlıklı Kontroller İçin Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18-45 yaş arasında olmak
- Zeka geriliği olmaması
- İletişimi etkileyecek ölçüde görme ve işitme probleminin olmaması
- Sistemik ve/veya nörolojik (Hipertansiyon, diabetes mellitus, enfeksiyon, demans, epilepsi, Parkinson hastalığı, kardiyovasküler, renal, ürolojik, hepatik, pulmoner, genetik, endokrin hastalıklar, nutrisyonel bozukluklar, entoksikasyonlar, operasyonlar ve diğer organik bozukluklar gibi), bilinen tıbbi durumun bulunmaması
- Kafa travması öyküsünün olmaması
- Son 1 yılda alkol ve/veya madde kullanım bozukluğu olmaması
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmaya onay vermiş olması

3.2.2. Araştırmada Hasta ve Sağlıklı Kontrol Dışlama Kriterleri:

- 18-45 yaş aralığında olmamak
- Mental retardasyon tanısının olması
- İletişimi etkileyecek ölçüde görme ve/veya işitme probleminin bulunması
- Komorbid psikiyatrik hastalığının bulunması
- Sistemik ve/veya nörolojik (Hipertansiyon, diabetes mellitus, enfeksiyon, demans, epilepsi, Parkinson hastalığı, kardiyovasküler, renal, ürolojik, hepatik, pulmoner, genetik, endokrin hastalıklar, nutrisyonel bozukluklar, entoksikasyonlar, operasyonlar ve diğer organik bozukluklar gibi) bilinen tıbbi durum varlığı
- Psikiyatri dışı ilaç kullanımının bulunması
- Kafa travması öyküsünün bulunması
- Alkol ve/veya madde kullanım bozukluğunun bulunması
- Araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra, hasta ve/veya vasisi veya sağlıklı kontrolün çalışmaya katılmaya onay vermemesi

3.3. VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

3.3.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu:

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

3.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS):

Kay ve ark.'ı tarafından, 1987 yılında şizofrenide pozitif ve negatif belirtileri, genel psikopatolojiyi değerlendirmek üzere oluşturulan yarı yapılandırılmış klinik görüşme ölçeğidir. 30 psikiyatrik belirtiyi ele alır, yedisi pozitif sendrom bölümünde, yedisi negatif sendrom bölümünde yer alırken, on altısı genel psikopatoloji alt ölçeğinde yer alır. Ölçeğin Türkçe uyarlanması, Türk şizofreni hastaları üzerine uygulanarak, Kostakoğlu ve ark.'ı tarafından geçerli ve güvenilir olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (93,94).

3.4. İŞLEM

Çalışmaya, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nde yatarak tedavi gören, çalışma hakkında bilgi verildikten sonra, dâhil edilme ve dışlama ölçütlerine göre ardışık olarak EKT+İlaç tedavisi alan 75 şizofreni tanılı hasta, yalnızca ilaç tedavisi alan 71 şizofreni tanılı hasta, 42 sağlıklı gönüllü olmak üzere 188 kişi dahil edilmiştir.

Katılımcılara, çalışmanın amacı hakkında bilgi verilmiş, bilgilendirilmiş onam formu ile onay alınmıştır. DSM-5 tanı ölçütlerine göre şizofreni tanısı konan hastalara, sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Hastalara PANSS uygulandıktan sonra hastaların VKİ ölçümleri yapılmıştır. Sağlıklı gönüllülerin sosyodemografik veri formu doldurulduktan sonra VKİ ölçümü yapılmıştır.

EKT+İlaç tedavisi alan hastalar için EKT öncesi, 1. EKT seansı sonrası 1 gün içinde, son EKT seansından 3 ay sonra; sadece ilaç tedavisi alan hastalarda ilk ölçüm, ilk EKT tarihi göz önünde bulundurularak EKT+İlaç tedavisi alan gruba göre belirlenmiş ve taburculuk sonrası 3. ayda; sağlıklı gönüllülerden ise 3 ay ara ile 2 kez

5 cc EDTAlı tüp ile kan alınmış, GFAP ve S100B markerleri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalara göre, akut etkinin değerlendirilmesi için ilk EKT seansı sonrası 24 saat içinde kan örneği alındı (71,89). Yine önceki çalışmalar, kronik etkinin başlangıç sürecini 1 ay ile 6 hafta olarak değerlendirmiş olup (82,89), bu bilgi doğrultusunda çalışmamız kronik etkiyi daha uzun süreli değerlendirmek için 3 ay olarak belirlemiştir. Ayrıca tüm hastalara ilk kabul anında ve 3. ayda PANSS uygulanmıştır.

Venöz kan örnekleri, bir gece açlık sonrası sabah 08:00 ile 11:00 saatleri arasında (5 µmL) jelli pıhtılaştırıcı tüplere alındı. Kan örnekleri pıhtılaşmayı kolaylaştırmak için 2 saat oda sıcaklığında bırakıldı, ardından serum elde etmek için 3000 rpm'de 20 dakika 4 °C de santrifüjlendi. Serum gödelere alınarak, değerlendirmeye kadar -80°C' de saklandı.

Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) ve S100 Kalsiyum Bağlayıcı Protein (S100B) serum konsantrasyonları, ticari kitler kullanılarak, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodu ile ölçüldü. [GFAP:(SEA068Hu, Glial Fibrillary Acidic Protein Eliza kiti , Cloud-Clone Corp., USA), S100B:(SEA567Hu, S100 Calcium Binding Protein B Eliza kiti, Cloud-Clone Corp., USA)]. Çalışma protokolleri, üreticinin talimatlarına göre yapıldı ve otomatik ELISA sistemleri kullanıldı (Allsheng, China). Ölçüm varyansını en aza indirmek için, tüm deneklerin protein konsantrasyonları aynı gün ölçüldü. Her test için intra-assay CV %10'dan az ve inter-assay CV %12'den azdı ve önemli bir çapraz reaktivite veya etkileşim gözlenmedi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada veri tabanının oluşturulmasında ve istatistiksel analizlerinin yapılmasında SPSS 25 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, frekans) ile değerlendirildi. Gruplardaki değişkenlerin normal dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren parametrik veriler bağımsız t-test, nonparametrik veriler Mann Whitney U test, kategorik veriler Ki-kare testi ile değerlendirilirken, ikiden fazla grup değerlendirmesinde normal dağılım gösteren parametrik veriler için One-way Anova,

nonparametrik veriler için Kruskal-wallis testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümler için Friedman ve Wilcoxon testleri kullanıldı. Değişkenler arasında ilişkinin olup olmadığını değerlendirmek için Spearman Korelasyon analizi yapıldı. P değeri için <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamıza ilaç tedavisi altında olan 39, EKT+İlaç tedavisi altında olan 37 şizofreni tanılı hasta ile 36 sağlıklı birey olmak üzere toplam 112 kişi dahil edildi. Katılımcıların 42'si (%37,5) kadın, 70'i (%62,5) erkekti, yaş ortalaması 33,46±7,46, VKİ ortalaması 25,37±4,83, öğrenim yılı ortalaması 10,50±4,36 yıl idi. Çalışmaya dahil edilen grupların cinsiyet (p=0,964), yaş (p=0,082), VKİ (p=0,859) gibi demografik bilgileri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken öğrenim yılı (p<0,001), medeni durum (p<0,001), birlikte yaşadığı kişiler (p<0,001), çalışma durumu (p<0,001), sosyal güvence varlığı (p=0,003) gibi sosyodemografik özellikler arasında sağlıklı kontrol grubu ve hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 1).

Tablo 1: Demografik Verilerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

	Grup 1(İlaç) (n=39)	Grup 2 (EKT+İlaç) (n=37)	Grup 3(Kontrol) (n=36)	P değeri
Cinsiyet (%)				0,964 ^a
<i>Kadın</i>	14 (35,9)	14 (37,8)	14 (38,9)	
<i>Erkek</i>	25 (64,0)	23 (62,2)	22 (61,1)	
Medeni Durum (%)				<0,001 ^a
<i>Bekar</i>	32 (84,6)	28 (75,7)	15 (41,7)	<0,001 ¹⁻³
<i>Evli</i>	2 (5,1)	4 (10,8)	20 (55,6)	<0,001 ²⁻³
<i>Dul/Boşanmış</i>	6 (15,8)	5 (13,5)	1 (2,8)	
Kiminle yaşıyor (%)				<0,001 ^a
<i>Yalnız</i>	1(2,4)	4 (9,5)	11 (27,5)	<0,001 ¹⁻³
<i>Eşi ve/veya çocukları</i>	3 (7,3)	4 (9,5)	21 (52,5)	<0,001 ²⁻³
<i>Ebeveyn ve/veya kardeş</i>	33 (80,5)	32 (76,2)	8 (20,0)	
<i>Kurum</i>	4 (9,8)	2 (4,8)	-	
Çalışma Durumu (%)				<0,001 ^a
<i>Çalışmıyor</i>	32 (84,2)	31 (83,3)	-	<0,001 ¹⁻³
<i>Çalışıyor</i>	6 (15,8)	6 (16,2)	36 (100)	<0,001 ²⁻³
Sosyal Güvence (%)				0,003 ^a
<i>Var</i>	6 (15,4)	9 (24,3)	36 (100)	=0,026 ¹⁻³
<i>Yok</i>	33 (84,6)	28 (75,7)	-	=0,002 ²⁻³
Sigara (%)				0,431 ^a
<i>Var</i>	21 (53,8)	22 (59,5)	16 (44,4)	
<i>Yok</i>	18 (46,2)	15 (40,5)	20 (55,6)	

^aKi-kare test, EKT: Elektrokonvulsif Tedavi, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 1 devamı: Demografik Verilerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

	Grup 1(İlaç) (n=39)	Grup 2(EKT+İlaç) (n=37)	Grup 3(Kontrol) (n=36)	P değeri
Yaş				0,082 ^b
Ort±SS	34,02±6,70	34,71±8,52	31,61±6,83	
(Min/Med/Maks)	18,0/35,0/43,0	19,0/35,0/45,0	19,0/29,0/46,0	
Boy (cm)				0,055 ^a
Ort±SS	169,63±8,04	164,79±10,84	170,08±8,19	
(Min/Med/Maks)	155,0/170,0/190,0	147,0/162,5/189,0	153,0/170,0/190,0	
Kilo (kg)				0,425 ^b
Ort±SS	73,07±12,66	69,43±16,79	73,80±14,36	
(Min	45,0/70,0/110,0	40,0/69,0/108,0	44,0/73,50/108,0	
/Med/Maks)				
BKİ				0,859 ^a
Ort±SS	25,39±4,02	25,58±6,10	25,12±4,10	
(Min	17,1/24,2/39,4	16,2/24,0/40,5	18,0/25,3/34,7	
/Med/Maks)				
Öğrenim				<0,001 ^b
Yılı	9,58±3,75	8,21±3,75	13,76±3,57	<0,001 ¹⁻³
Ort±SS	5,0/9,0/17,0	2,0/7,5/16,0	5,0/14,0/21,0	<0,001 ²⁻³
(Min				
/Med/Maks)				

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Med: Median, Maks: Maksimum, EKT: Elektrokonvulsif Tedavi, VKİ: Vücut kitle indeksi, ^aOne-way ANOVA, ^bKruskal-Wallis test, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

4.2. HASTA GRUPLARINDA KLİNİK VERİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Grup 1 ve Grup 2'ye dahil edilen şizofreni tanıli hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı 24,38±6,92 yıl, tedaviye başlangıç yaşı 25,47±7,74 yıl, toplam yatış sayıları 3,84±4,2, toplam atak sayısı 4,67±5,00, son hastaneye yatış öncesi hastaneye yatışı gerektiren semptomların başlangıç süresi 7,56±18,05 ay olarak saptandı. İki grup arasında bu değerler arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla p=1,00, p=0,877, p=0,595, p=0,936 ve p=1,00) (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta Gruplarında Klinik Verilerin Karşılaştırılması

	Grup 1(İlaç) (n=39)	Grup 2(EKT+İlaç) (n=37)	P değeri
Hastalık Başlangıç Yaşı			1,00 ^a
<i>Ort±SS</i>	24,20±6,55	24,55±7,34	
<i>(Min /Med/Maks)</i>	13,00/24,00/40,00	15,00/23,50/41,00	
Tedavi Başlangıç Yaşı			0,877 ^a
<i>Ort±SS</i>	25,54±7,65	25,40±7,92	
<i>(Min /Med/Maks)</i>	13,00/26,00/40,00	15,00/24,00/45,00	
Son Hastaneye Yatış			1,00 ^b
Öncesi Hastaneye Yatışı	8,09±21,01	7,05±14,86	
Gerektiren	0,50/1,50/120,00	0,20/2,00/72,00	
Semptomların			
Başlangıç Süresi (ay)			
<i>Ort±SS</i>			
<i>(Min /Med/Maks)</i>			
Toplam Atak Sayısı			0,936 ^b
<i>Ort±SS</i>	4,57±2,94	4,71±5,51	
<i>(Min /Med/Maks)</i>	2,00/3,00/10,00	1,00/3,00/28,00	
Toplam Yatış Sayısı			0,595 ^b
<i>Ort±SS</i>	3,39±2,79	4,29±5,36	
<i>(Min /Med/Maks)</i>	0,00/2,00/10,00	0,00/2,00/29,00	
Hastalık süresi (yıl)			0,606 ^b
<i>Ort±SS</i>	10,32±6,22	10,16±7,99	
<i>(Min /Med/Maks)</i>	0/10,0/23,0	0/8,0/29,0	
Klorpromazin eşdeğer			0,471 ^b
dozu (mg)	755,44±442,61	839,40±467,56	
<i>Ort±SS</i>	101,2/667,5/2001,6	180/717,4/1869,0	
<i>(Min /Med/Maks)</i>			
Halen uzun etkili			0,509 ^c
antipsikotik kullanımı			
(%)			
<i>Var</i>	15 (38,5)	17 (44,9)	
<i>Yok</i>	24 (61,5)	20 (54,1)	
Tedaviye uyum (%)			0,198 ^c
<i>Var</i>	10 (26,3)	7 (20,0)	
<i>Kısmen</i>	5 (13,2)	1 (2,9)	
<i>Yok</i>	23 (60,5)	27 (77,1)	

Ort: Ortalama, *SS:* Standart sapma, *Min:* Minimum, *Med:* Median, *Maks:* Maksimum, *EKT:* Elektrokonvulsif Tedavi,

^aIndependent t-test, ^bMann Whitney-U, ^cKi-kare test, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

4.3. İLAÇ TEDAVİSİ ALTINDAKİ HASTA GRUBUNDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI GRUP İÇİ S100B, GFAP VE PANSS SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

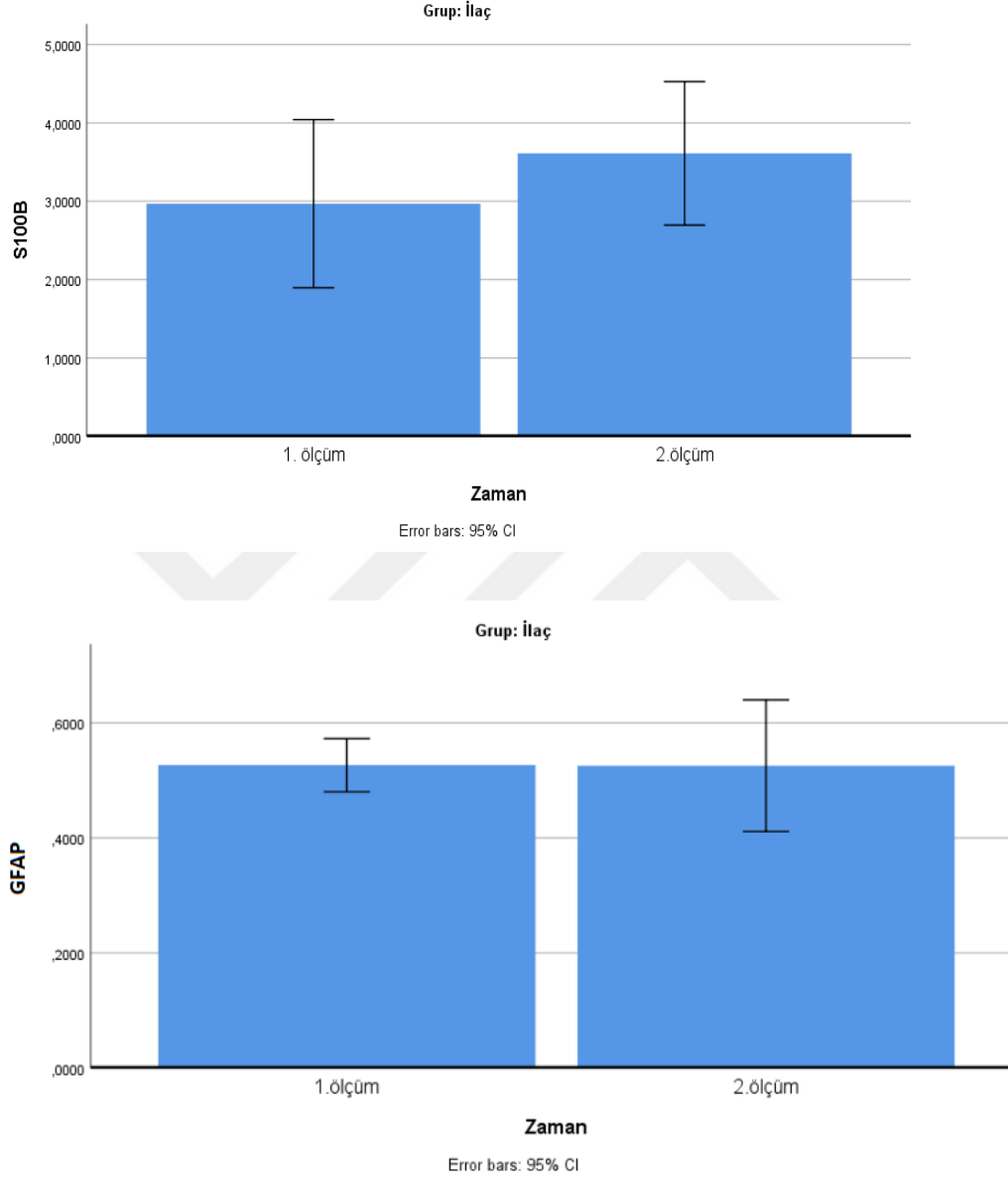
İlaç tedavisi altındaki hasta grubunun tedavi öncesi ve 3. ay kontrolleri incelendiğinde PANSS değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$). S100B ve GFAP kan düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,126$ ve $p=0,139$).

Tablo 3: İlaç Tedavisi Altındaki Hasta Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B, GFAP Düzeyi ve PANSS Skorlarının Karşılaştırılması

	1.ölçüm ^x	3.ay	p değeri
S100B			0,126 ^a
<i>Ort±SS</i>	2,97±3,31	3,61±2,82	
<i>Min/Med/Maks</i>	0,60/1,81/17,55	0,97/3,05/13,00	
GFAP			0,139 ^a
<i>Ort±SS</i>	0,53±0,14	0,53±0,35	
<i>Min/Med/Maks</i>	0,28/0,48/0,81	0,33/0,48/2,62	
PANSS			<0,001 ^a
<i>Ort±SS</i>	150,78±19,08	39,27±11,57	
<i>Min/Med/Maks</i>	93,00/153,00/177,00	30,00/35,00/80,00	

Ort: Ortalama, *SS:* Standart sapma, *Min:* Minimum, *Med:* Median, *Maks:* Maksimum, *GFAP:* Glial fibriler asidik protein, ,
PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom, *x:* ilaç tedavisi alanlara ilk EKT tarihi göz önünde bulundurularak, EKT+İlaç alan gruba göre belirlenmiştir. ^aWilcoxon test , $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Figür 1: İlaç Tedavisi Altındaki Hasta Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B ve GFAP Düzeyi Değişimleri



4.4. İLAÇ TEDAVİSİ ALTINDAKİ HASTA GRUBUNDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI S100B, GFAP VE PANSS SKORLARININ FARKLARI

Tablo 4: İlaç Tedavisi Altındaki Hasta Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B, GFAP Düzeyi ve PANSS Skorlarının Farkları

İLAÇ	S100B	GFAP	PANSS
FARK			
Ort±SS	-0,64±4,01	0,00±0,37	111,51±22,81
Min/Med/Maks	-11,59/-0,32/12,18	-2,02/0,04/0,35	35,0/115,0/143,0

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min:Minimum, Med:Median, Maks: Maksimum, GFAP:Glial fibriler asidik protein, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

4.5. İLAÇ TEDAVİSİ ALTINDAKİ HASTA GRUBUNDA TEDAVİ ÖNCESİ-SONRASI S100B VE GFAP DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİMİN, PANSS SKORUNDAKİ DEĞİŞİM, HASTALIK SÜRESİ VE EŞDEĞER KLORPROMAZİN DOZU İLE İLİŞKİSİ

İlaç tedavisi altındaki hasta grubunda S100B ve GFAP düzeylerindeki değişimlerin, hastalık süresi, PANSS skor değişimi ve eşdeğer klorpromazin dozları arasında korelasyon incelendiğinde; GFAP düzeyi farkı ile eşdeğer klorpromazin dozları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($r=0,382$, $p=0,016$). Hastaların PANSS skorundaki değişim ile hastalık süresi ($r=-0,381$, $p=0,015$) ve GFAP düzeyi değişimi ($r=-0,330$, $p=0,040$) arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 5: İlaç Tedavisi Altındaki Hasta Grubunda Tedavi Öncesi-Sonrası S100B ve GFAP Değerlerindeki Değişimin, PANSS Skorundaki Değişim, Hastalık Süresi ve Eşdeğer Klorpromazin Dozu ile İlişkisi

		PANSS skoru farkı	S100B düzeyi farkı	GFAP düzeyi farkı
S100B fark	r değeri	-0,069		
	p değeri	0,675		
GFAP fark	r değeri	-,330*	0,189	
	p değeri	0,040	0,250	
Hastalık süresi	r değeri	-,381*	0,084	0,126
	p değeri	0,015	0,616	0,453
Eşdeğer klorpromazin dozu	r değeri	-,296	0,295	0,382*
	p değeri	0,061	0,069	0,016

GFAP:Glial fibriler asidik protein, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği Spearman korelasyon testi , $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4.6. EKT+İLAÇ GRUBUNDAKİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI GRUP İÇİ KARŞILAŞTIRMALARI

EKT+İlaç grubu hastaların, EKT öncesi ve EKT sonrası 3. ay kontrolü incelendiğinde, PANSS değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,001$). S100B düzeyinde, 1. EKT seansı sonrası ve 3. ay değerleri arasında; GFAP düzeyinde, EKT öncesi ve 3. ay, 1. EKT seansı sonrası ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,028$ ve $p=0,031$) (Tablo 6).

Tablo 6: EKT+İlaç Grubu Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B, GFAP Düzeyi ve PANSS Skorlarının Karşılaştırılması

EKT+İlaç	1.ölçüm ¹ (EKT öncesi) ^x	1. EKT seansı sonrası ²	3.ay ³	p değeri
S100B				0,028 ^a
<i>Ort±SS</i>	2,72±3,02	3,76±3,89	2,25±1,95	=0,031 ²⁻³
<i>Min/Med/Maks</i>	0,55/1,65/14,93	0,59/2,66/22,52	0,60/1,42/7,05	
GFAP				0,031 ^a
<i>Ort±SS</i>	1,46±0,93	1,41±0,46	0,97±0,42	=0,044 ²⁻³
<i>Min/Med/Maks</i>	0,38/1,93/2,83	0,35/1,56/2,08	0,42/1,07/2,30	=0,007 ¹⁻³
PANSS				<0,001 ^b
<i>Ort±SS</i>	154,93±21,41		40,98±9,86	
<i>Min/Med/Maks</i>	112,00/156,50/188,00		30,00/38,00/67,00	

Ort: Ortalama, *SS:* Standart sapma, *Min:* Minimum, *Med:* Median, *Maks:* Maksimum, *GFAP:* Glial fibriler asidik protein, *PANSS:* Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, *EKT:* Elektrokonvulsif Tedavi, *x:* 1.ölçüm, 1.EKT seansından 1 gün önce yapılmıştır. ^aFriedman test, ^bWilcoxon test, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

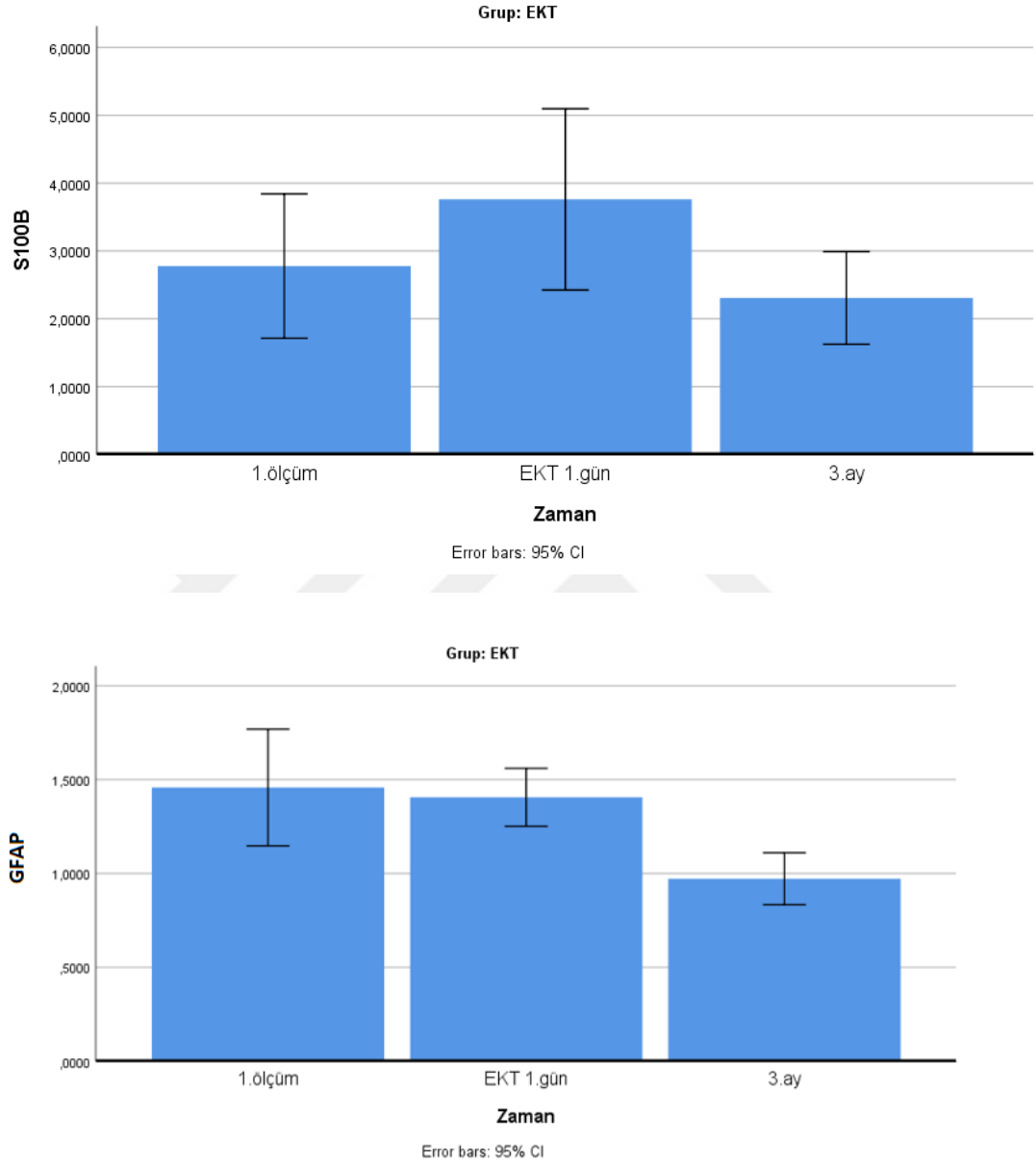
4.7. EKT+İLAÇ GRUBU HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI S100B, GFAP DÜZEYİ VE PANSS SKORLARININ FARKLARI

Tablo 7: EKT+İlaç Grubu Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B, GFAP Düzeyi ve PANSS Skorlarının Farkları

EKT+İlaç	S100B	GFAP	PANSS
FARK 1.ölçüm			
(EKT öncesi) ^x -3.ay	0,47±3,08	0,49±1,18	113,95±20,53
<i>Ort±SS</i>	-4,58/-0,01/10,45	-1,27/1,14/2,00	72,0/116,5/155,0
<i>Min/Med/Maks</i>			
FARK 1.ölçüm			
(EKT öncesi) ^x -1.	-0,98±4,44	0,05±0,93	
EKT seansı sonrası	-20,84/-0,56/8,06	-1,63/0,56/1,21	
<i>Ort±SS</i>			
<i>Min/Med/Maks</i>			
FARK 1. EKT			
seansı sonrası -3.ay	1,45±4,11	0,43±0,67	
<i>Ort±SS</i>	-5,12/1,32/21,22	-1,89/0,61/1,15	
<i>Min/Med/Maks</i>			

Ort: Ortalama, *SS:* Standart sapma, *Min:* Minimum, *Med:* Median, *Maks:* Maksimum, *GFAP:* Glial fibriler asidik protein, *PANSS:* Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, *x:* 1.ölçüm, 1.EKT seansından 1 gün önce yapılmıştır. *EKT:* Elektrokonvulsif Tedavi

Figür 2: EKT+İlaç Grubu Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası S100B ve GFAP Düzeyleri Değişimleri



4.8. SAĞLIKLI BİREYLERİN S100B VE GFAP DEĞERLERİNİN ÖNCESİ VE SONRASI KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı bireylerin 3 ay ara ile yapılan kan değerlendirmelerinde S100B ve GFAP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,454$, $p=0,057$) (Tablo 9).

Tablo 8: Sağlıklı Grubun Grup İçi S100B ve GFAP Değişimleri

Sağlıklı	1.ölçüm	3.ay	p değeri
S100B			0,454 ^a
<i>Ort±SS</i>	1,88±2,24	2,59±3,69	
<i>Min/Med/Maks</i>	0,37/0,84/9,50	0,48/1,24/18,21	
GFAP			0,057 ^a
<i>Ort±SS</i>	0,64±0,38	0,65±0,22	
<i>Min/Med/Maks</i>	0,27/0,51/2,01	0,35/0,58/1,39	

^aWilcoxon test , GFAP:Glial fibriler asidik protein, EKT: Elektrokonvulsif Tedavi, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4.9. GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR

Üç grup arasında yapılan ölçümler kıyaslandığında S100B ($p=0,003$) ve GFAP ($p<0,001$) 1. ölçümlerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. S100B düzeyi, 1. ölçümde sağlıklı grupta hem ilaç hem de EKT+İlaç grubuna göre anlamlı düşük saptanırken ($p=0,003$), GFAP düzeyi 1. ölçümde EKT+İlaç grubunda hem ilaç grubu hem de sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 10).

Yapılan 3.ay ölçümlerinde de S100B ($p<0,001$) ve GFAP ($p<0,001$) düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. S100B düzeyi, 3.ay ölçümlerinde ilaç grubunda hem EKT+İlaç hem de sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek ($p<0,001$) iken; GFAP düzeyi, 3.ay ölçümünde ilaç grubunda, hem EKT+İlaç grubu hem de sağlıklı gruba göre düşük, sağlıklı grupta ise EKT+İlaç grubuna göre düşük saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 10).

Tablo 9: Gruplar Arası S100B ve GFAP Değerlerinin Karşılaştırılması

	İlaç ¹	EKT+İlaç ²	Sağlıklı ³	P değeri
S100B 1. Ölçüm^x				0,003 ^a
<i>Ort±SS</i>	2,97±3,31	2,72±3,02	1,88±2,24	=0,005 ¹⁻³
<i>Min/Med/Maks</i>	0,60/1,81/17,55	0,55/1,65/14,93	0,37/0,84/9,50	=0,018 ²⁻³
S100B 1. EKT seansı sonrası		3,76±3,89		
<i>Ort±SS</i>		0,59/2,66/22,52		
<i>Min/Med/Maks</i>				
S100B 3.ay				<0,001 ^a
<i>Ort±SS</i>	3,61±2,82	2,25±1,95	2,59±3,69	<0,001 ¹⁻³
<i>Min/Med/Maks</i>	0,97/3,05/13,00	0,60/1,42/7,05	0,48/1,24/18,21	=0,014 ¹⁻²
GFAP 1. Ölçüm^x				<0,001 ^a
<i>Ort±SS</i>	0,53±0,14	1,46±0,93	0,64±0,38	<0,001 ¹⁻²
<i>Min/Med/Maks</i>	0,28/0,48/0,81	0,38/1,93/2,83	0,27/0,51/2,01	=0,004 ²⁻³
GFAP 1. EKT seansı sonrası		1,41±0,46		
<i>Ort±SS</i>		0,35/1,56/2,08		
<i>Min/Med/Maks</i>				
GFAP 3.ay				<0,001 ^a
<i>Ort±SS</i>	0,53±0,35	0,97±0,42	0,65±0,22	<0,001 ^{1-2,1-3}
<i>Min/Med/Maks</i>	0,33/0,48/2,62	0,42/1,07/2,30	0,35/0,58/1,39	=0,039 ²⁻³

Ort: Ortalama, *SS:* Standart sapma, *Min:* Minimum, *Med:* Median, *Maks:* Maksimum, *GFAP:* Glial fibriler asidik protein, *EKT:* Elektrokonvulsif Tedavi, *x:* 1.ölçüm, ilaç tedavisi alanlara ilk EKT tarihi göz önünde bulundurularak EKT+İlaç tedavisi alan gruba göre belirlenmiş, EKT+İlaç tedavisi alanlara 1.EKT seansından 1 gün önce yapılmıştır. ^aKruskal-Wallis test, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

4.10. GRUPLAR ARASI S100B, GFAP DÜZEYLERİNİN FARKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

İlaç grubunun ve sağlıklı grubun 1. ölçüm ve 3. ay farkları alınıp, EKT+İlaç grubunun 1.ölçüm-1. EKT seansı sonrası ve 1. EKT seansı sonrası-3.ay farklarının gruplar arası karşılaştırmalarında S100B ve GFAP düzeylerindeki değişimler analiz edildi. EKT+İlaç grubundaki 1. EKT seansı sonrası ve 3 ay farkı ile ilaç ve kontrol grubundaki 1. ölçüm ve 3 ay arasındaki farklar arasında hem S100B hem de GFAP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,002, p=0,001).

EKT+İlaç grubunda, S100B düzeyinde 1.ölçüm (1.ölçüm, 1.EKT seansından 1 gün önce yapılmıştır)-1. EKT seansı sonrası farkı ve 1. EKT seansı sonrası-3.ay farkı arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,006$) (Tablo 12).

Tablo 10: Gruplar arası S100B, GFAP Değerlerinin Farklarının Karşılaştırılması

FARK	İlaç¹	EKT+İlaç²	EKT+İlaç³	Sağlıklı⁴	p değeri
	1.ölçüm^x-3.ay	1.ölçüm^x-1.	1. EKT seansı	1.ölçüm-3.ay	
	değişimi	EKT seansı	sonrası -3.ay	değişimi	
		sonrası	değişimi		
S100B					0,002 ^a
Ort±SS	-0,64±4,01	-0,98±3,43	1,45±4,11	-0,69±3,43	=0,007 ¹⁻³
Min/Med/Maks	-11,5/-0,3/12,1	-9,0/-0,13/7,4	-5,1/1,3/21,2	-9,0/-0,1/7,4	=0,006 ²⁻³
GFAP					<0,001 ^a
Ort±SS	0,00±0,37	0,05±0,92	0,43±0,67	-0,04±0,25	<0,001 ^{1-3,3-4}
Min/Med/Maks	-2,0/0,04/0,3	-1,63/0,56/1,21	-1,8/0,6/1,1	-0,58/-0,07/1,0	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min:Minimum, Med:Median, Maks: Maksimum, GFAP:Glial fibriler asidik protein, EKT: Elektrokonvulsif Tedavi, x: 1.ölçüm, ilaç tedavisi alanlara ilk EKT tarihi göz önünde bulundurularak EKT+İlaç tedavisi alan gruba göre belirlenmiş, EKT+İlaç tedavisi alanlara 1.EKT seansından 1 gün önce yapılmıştır. ^aKruskal-Wallis test, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza ilaç tedavisi alan 39 şizofreni tanılı hasta, EKT+İlaç tedavisi alan 37 şizofreni tanılı hasta ile 36 sağlıklı birey olmak üzere toplam 112 kişi dahil edilmiş; EKT ilk seans öncesi, ilk seans sonrası ve EKT'den 3 ay sonra GFAP ve S100B proteinlerinin düzeyi ölçülmüş ve EKT'nin şizofreni patogenezindeki olası nörodejeneratif sürece etkisi üzerine çalışılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen grupların cinsiyet, yaş, VKİ gibi demografik bilgileri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken; öğrenim yılı, medeni durum, birlikte yaşadığı kişiler, çalışma durumu, sosyal güvence varlığı gibi sosyodemografik özellikler arasında sağlıklı kontrol grubu ve hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Klinik bulgular incelendiğinde; şizofreni tanılı hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı, tedaviye başlangıç yaşı, toplam yatış, toplam atak sayısı, son hastaneye yatış öncesi hastaneye yatışı gerektiren semptomların başlangıç süresinde, her iki hasta grubu arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. İlaç tedavisi altındaki hasta grubunun, tedavi öncesi ve 3. ay kontrollerinde PANSS değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma bulunurken; S100B ve GFAP kan düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Buna ek olarak, EKT+İlaç tedavisi alan hastaların EKT öncesi ve EKT sonrası 3. ay kontrolü incelendiğinde, PANSS skorlarında istatistiksel anlamlı azalma saptanmış; S100B düzeyinde ise 1. EKT seansı sonrası ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenirken; GFAP düzeyinde ise EKT öncesi ve 3. ay, 1. EKT seansı sonrası ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı bireylerin 3 ay ara ile yapılan kan değerlendirmelerinde ise S100B ve GFAP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca S100B düzeyi, 1. ölçümde sağlıklı kontrol grubunda her iki hasta grubuna göre anlamlı düşük saptanırken; GFAP düzeyi ise 1. ölçümde (ilaç grubundaki hastalar için tedavi başlangıcındaki, EKT+İlaç grubundaki hastalar için EKT öncesindeki ölçüm), EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda, hem ilaç tedavisi altındaki hasta grubu hem de sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Ancak S100B düzeyi, 3.ay ölçümlerinde ilaç tedavisi altındaki hasta grubunda hem EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubu hem de sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı yüksekken; GFAP düzeyi, 3.ay ölçümünde ilaç tedavisi altındaki hasta

grubunda, hem EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubu hem de sağlıklı kontrol gruba göre düşük; sağlıklı kontrol grubunda ise EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubuna göre düşük bulunmuştur. Ayrıca EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda, S100B düzeyinde 1.ölçüm-1. EKT seansı sonrası farkı ve 1. EKT seansı sonrası-3.ay farkı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış; EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda, S100B değerinde 1.EKT seansı sonrası-3. ay istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir. EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda, GFAP düzeyinde 1.EKT seansı sonrası-3.ay farkının hem ilaç tedavisi altındaki hasta grubu 1.ölçüm-3.ay farkı hem de sağlıklı kontrol grubu 1. ölçüm-3.ay farkı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış; GFAP düzeyinde 1.EKT seansı sonrası-3. ay arasında istatistiksel anlamda azalma bulunmuştur.

Gruplar medeni durum açısından incelendiğinde, şizofreni hastalarında evlilik oranı düşük, boşanma oranı daha yüksek bulunmuştur. Şizofreni, genellikle kişilerin bir ilişkiyi kurmaya ve sürdürmeye yöneldiği dönemde başlamakta, hastalığın belirtileri ve tedavi zorlukları kişilerin ilişkilerini etkilemektedir. Şizofreni tanılı kişilerde evlilik oranının daha düşük olduğu bildirilmektedir (95,96). Hindistan’da bekar olma ve şizofreni tanısı almanın benzer oranlarda toplum tarafından kabul görmediği; bu nedenle şizofreni hastalarının evli olduğu, tedavi ve hastalık reddi ile eşlerinden hastalıklarını gizledikleri, evlilikten birkaç ay sonra semptomların nüks ettiği bildirilmiştir (96). Ülkemizde, şizofreni hastalarının demografik ve klinik özellikleri üzerine 2006-2008 yılları arasında, psikoze hastaları üzerine çalışan üç büyük hastanede yürütülmüş olan çalışmada, katılımcıların %67,6’sının bekar, %8,9’unun boşanmış olduğu bildirilmiştir (97). Çalışmamızın sonucu da genel literatür bilgisini desteklemekte, şizofrenide evlilik oranlarının düşük olmasının sebebinin hem hastalığın başlangıç yaşının genç erişkinlik döneminde zirve yapması hem de ilk atak döneminden yıllar önce başlayabilen prodromal dönemde görülen eşik altı belirtilerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Halen düzenli bir işte çalışıyor olma açısından gruplar karşılaştırıldığında, sağlıklı kontrol grubunda çalışma oranının her iki hasta grubundan da yüksek olduğu ancak hasta grupları arasında farklılık saptanmadığı görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı gönüllüler; doktor, hemşire, personel ve güvenlik görevlisi olmak üzere hastane personelinde oluşmaktadır. Sağlıklı grubun seçildiği örneklemin de bu

sonuca katkısı olduğu düşünülse de ruhsal bozukluklara karşı damgalanma ve toplumsal farkındalıktaki eksiklik nedeniyle, şizofreni hastalarında iş bulma güçlüğü olduğu da bildirilmektedir (98). Ülkemizde 720 şizofreni hastası üzerine yapılan çalışmada, %55,9 hastanın işsiz olduğu saptanmıştır (97). Norveç gibi sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde de destekleyici istihdam politikalarına rağmen, şizofrenide işsizlik genel topluma kıyasla yüksek olduğu bulunmuştur (99). Şizofreni hastalığının başlangıç dönemi; genellikle iş hayatında yer alma dönemiyle aynı zamana denk gelmekte, bu durumun da işsizlik oranını yükselttiği bilinmektedir (95). Ayrıca şizofrenide bilişsel bozukluklar, işlevsellikte ve problem çözme becerilerinde zorluğa sebep olmakla birlikte, başarılı iş hayatı sürdürmeyi engellemektedir (100). Negatif semptomların şiddeti, bilişsel işlev bozukluğu, ileri yaş, hastalık öncesi okul ve sosyal işlevsellik, eğitim, taburculuktaki işlevsellik düzeyi, daha fazla ve daha uzun süreli hastane yatışları, eşlik eden fiziksel sağlık sorunları gibi faktörlerin, hastaların çalışma durumunu etkilediği bildirilmiştir (101). Mevcut ilaçların çoğunun, şizofreninin negatif semptomları üzerinde sınırlı etkileri vardır. Henüz hiçbir ajan negatif semptomların tedavisi için kullanım onayı almamıştır (102). Çalışmamızda her iki hasta grubunda işsizlik oranı sağlıklı gönüllülerden yüksek saptanmıştır. Bu durum yukarıda belirtilen etkenlerin kümülatif etkisinden kaynaklandığı şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmada, her iki hasta grubunun sağlıklı grup ile kıyaslandığında daha fazla oranda ebeveyn veya kardeşiyle yaşadığı, sağlıklı kontrol grubunun ise daha fazla oranda eş ve çocuğu ile yaşadığı saptanmıştır. Aileler, hastalık sürecinde uzun süreli bakım ve destek sağladığı için hastaların büyük bir kısmının akrabalarının yanında yaşamayı tercih ettiği bildirilmektedir (103). İşsizlik, şizofreni hastalarının en büyük sorunlarından biridir (101). Şizofreni hastalarında bilişsel bozukluk, işlevsellikte azalma ve problem çözme becerilerinde zorluk ile ilişkili bulunmuştur (100). Şizofreni hastalarında, işsizlik ve günlük yaşam becerilerinin düşük olması nedeniyle, bir yakınları ile yaşadıkları ve onların desteğine ihtiyaç duydukları düşünülmüştür. Ayrıca, her iki hasta grubunda da sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sosyal güvence oranı düşük çıkmıştır. Şizofreni hastalarında, işsizlik, yoksulluk, ev işlerini ve kişisel bakımı sağlamada güçlük yüksek oranda saptanmakla birlikte, psikososyal işlevsellikte bozulmalar bildirilmektedir (104). Şizofreni hem yüksek sağlık yüküne sebep olan

hem de yüksek sağlık maliyeti gerektiren bir hastalıktır (98). Hastaneye yatış, ilaçlar, teşhis testleri maliyet gerektirir (98). Çalışmamızda da hastaların daha çok ebeveynleri ve kardeşleri ile yaşıyor olmalarının; evlilik oranlarının düşük olması, sosyal güvence oranının düşük olması ve işsizlik oranlarının yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Nikotin bağımlılığı, şizofreni hastalarında sık görülür (105). Çalışmamızda literatürden farklı olarak, sağlıklı gönüllüler ile hastalar arasında sigara kullanımı açısından fark gözlenmemiştir. Bu durumun çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontrollerin örneklemeden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Berlin’de 8 psikiyatri biriminden doktor, hemşire, mediko-terapötik personel, idari personel olmak üzere psikiyatri profesyonellerinin dahil edildiği çalışmada; katılımcıların üçte ikisinin sigara içmemiş veya sigarayı bırakmış olduğu, üçte birinin ise her gün veya ara sıra sigara içtiği bulunmuştur (106). Ülkemizde, doktor, hemşire, ebe, sağlık memuru, teknisyen ve laborantlardan oluşan sağlık çalışanları üzerinde yapılan çalışmada; sağlık çalışanlarında sigara içme oranı %49,3 olarak saptanmıştır (107). Ayrıca madde kullanımını bırakma sürecinde, sosyal destek önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (108). Sosyal desteğin, şiddetli akıl hastalığı olan kişilerde sigarayı bırakmada da çok önemli role sahip olduğu saptanmıştır (109). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta grubu, madde kullanımı olmayan, sosyal desteği iyi olan kişilerdi; bu nedenle normale göre daha az sigara kullanımı saptanmış olabileceği düşünülmüştür. Sağlıklı kontrol grubumuz ise sağlık personelinde oluşmaktadır; ülkemizde yapılan çalışmaya benzer şekilde, bu grupta sigara kullanımının fazla olduğu bulunmuştur. Bu sebeple, sağlıklı gönüllüler ile hastalar arasında sigara kullanımı açısından fark saptanmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda, şizofreni hastalarında eğitim seviyesinin sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olduğu saptanmıştır. Şizofreni hastalarında adolesan dönemde gerçekleşen apoptozis, sinaptik budanmanın, kognitif fonksiyonları etkilebileceği bildirilmektedir. Şizofrenide erken dönemde bilişsel kusurlar olabileceği düşünülmekte, bu durumun da bilişsel yeterlilik gerektiren eğitim gibi alanları etkileyebileceği bildirilmektedir (110,111). Çalışmamızda, şizofreni hastalarında eğitim seviyesinin sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olmasının bir sebebi bilişsel

alandaki erken dönem kusurlar olabileceği gibi, bir diğer sebebi de sağlıklı grubun genel toplumdaki değil de hastane personelinde seçilmiş olması olabilir.

Hasta gruplarının klinik özellikleri karşılaştırıldığında; hastalık başlangıç yaşı, tedavi başlangıç yaşı, toplam atak sayısı, toplam yatış sayısı, hastalık süresi, klorpromazin eşdeğer dozu, halen uzun etkili antipsikotik kullanımı ve tedavi uyumu açısından her iki grubun benzer olduğu saptanmıştır. Hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları eşdeğer klorpromazin dozu olarak hesaplanmış, yüksek dozda ilaç tedavisi aldıkları görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastalar erken başlangıçlı şizofreni hastası olmayıp, ortalama 10 yıl tedavi görmüş, yüksek klorpromazin eşdeğer dozunda tedavi gören hastalardır. Hastanemiz belirti şiddeti yüksek vakaların tedavi edildiği, 3. basamak hastane olduğu için çalışmaya dahil edilen hastaların bu özelliklere sahip olması beklediğimiz bir sonuçtur.

Uluslararası çalışmalarda da psikiyatri servislerinde şizofreni hastalarında %50 oranında kombine antipsikotik kullanımı olduğu bildirilmiş; bunun nedeninin de monoterepiye göre daha etkili veya daha hızlı sonuç elde edilmesi olarak sunulmuştur. Kombine ilaç kullanımının, yüksek doz ilaç kullanımına ve artmış yan etki yüküne sebep olduğu bilinmektedir (112). Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde, hastaların tedavisinde kombine tedavi tercih edildiğinden, yüksek doz ilaç kullanımı olduğu görülmektedir.

Tedavi uyumsuzluğu olan hastalarda idame tedavisi olarak uzun etkili antipsikotik ilaçlar tercih edilmekte, yaklaşık %15 şizofreni hastasının tedavisinde uzun etkili antipsikotik formlar tercih edilmektedir (113). Kocaeli Üniversitesi'nde 4 yılda, 152 şizofreni hastası üzerine yapılan çalışmada, uzun etkili antipsikotik tedavisinin hastaların %46,7'sinde tedavinin bir döneminde kullanıldığı bildirilmiştir (114). Şizofrenide tedavi uyumsuzluğunun ise yaklaşık %50 gibi yüksek oranlarda olduğu bilinmektedir (115). Bu bilgiler ışığında, diğer ülkelerde olduğu gibi örneklemimizde de uzun etkili antipsikotik kullanımının düşük oranda olduğu söylenebilir.

Her iki hasta grubunda tedaviye uyumsuzluğun yüksek olduğu, toplam atak sayısı ve toplam hastaneye yatış sayısında anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir.

Antipsikotik ilaç kullananların %11-80 arasında ilaç tedavisine uyumsuz olduğu bildirilmiştir. Tedaviye uyumsuzluk, hastaneye yatışı arttıran en önemli faktörlerden biridir (116).

İlaç tedavisi altındaki hasta grubunda, tedavi öncesi ve 3.ay kontrol S100B düzeyleri karşılaştırıldığında; S100B kan düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır. S100B proteini, yüksek konsantrasyonda nöronal hücre apoptozu, beyin hasarı veya nörodejenerasyon ile ilişkilidir. Nörodejenaratif ve nöroinflamatuvar hastalıklarda hasarlı astrositlerden S100B salınımının, yüksek S100B düzeylerine sebep olabileceği düşünülmektedir (83). Negatif semptomları olan 98 kronik şizofreni hastasının dahil edildiği, 24 hafta süren bir çalışmada; hastaların başvuru sırasında, başvurudan 12 ve 24 hafta sonra serum S100B düzeyleri incelenmiştir. Şizofreni hastalarının başvuru sırasında ve tedavinin 12. ve 24. haftalarından sonra, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek S100B düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır. Ayrıca yüksek PANSS negatif puanlarının, yüksek S100B seviyeleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (117). Yine 57 şizofreni hastası, 60 sağlıklı gönüllü üzerinde yürütülen 12 haftalık izlem çalışmasında, sağlıklı kontrollerin S100B seviyeleri ile şizofreni hastalarının S100B seviyeleri karşılaştırıldığında, şizofreni hastalarının S100B seviyeleri tedaviden sonra bile anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (118). Literatürde, şizofreni hastalarında S100B seviyesinde değişim saptanmamış çalışmalar da mevcuttur. En az 6 aydır risperidon ve klozapin tedavisi altında olan şizofreni hastaları üzerinde yapılan çalışmada, 6 haftalık izlem sonucunda S100B düzeyinde değişiklik gözlenmemiştir (119). Buna ek olarak, 26 ilaç tedavisi almayan akut şizofreni hastası ve 26 sağlıklı gönüllüden oluşan, 6 haftalık izlem çalışmasında; ilk alınan örnekte, ilaç tedavisi almayan akut şizofreni hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla yüksek S100B seviyesi saptanmıştır. 6 haftalık nöroleptik tedaviden sonra, hasta grubundaki S100B seviyelerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı ölçüde farklı olmadığı saptanmıştır. S100B plazma seviyesinin, şizofreni hastalığının akut dönemi için bir belirteç görevi görebileceği, hastalığın kronik evresinde normale dönebileceği veya azalabileceği düşünülmüştür (120). Çalışmamızda da şizofreni hastaları ilaç tedavisi altında olsa bile 3.ay kontrol S100B düzeyinde minimal artış gözlenmiş, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda, 3. ay kontrole gelen ilaç tedavisi altındaki hastalar, remisyon döneminde olup; 3 ay boyunca düzenli ilaç kullanımları

olmuştur. Bu sonuçlara göre antipsikotik tedavinin kısa dönemde MSS hasarı yapmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Ayrıca ilaç tedavisi altındaki hastaların tedavi öncesi ve 3 ay sonra GFAP düzeyinde değişiklik gözlenmemiştir. Literatürde, ilaç kullanan şizofreni hastalarında GFAP düzeyinin seyrini incelemek üzere, birden çok ölçümün yapıldığı prospektif çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bir çalışmada, antipsikotiklere maruz kalan sıçanlarda, astrositik proteinlerde önemli farklılık gözlenmemiştir. Aynı çalışmada, psikotik semptomu olan hastalar, psikotik semptomu olmayan hastalar ile kıyaslandığında; prefrontal korteksinde artmış GFAP düzeyi bulunmuş, GFAP'ın psikoz patofizyolojisinde bir rolü olabileceği düşünülmüştür (9). Başka bir çalışmada; sağlıklı gönüllülere kıyasla, şizofrenide üst temporal sulkusta, glutamin sentetaz protein ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı; anterior singulat kortekste ise hem glutamin sentetaz hem de GFAP düzeyinin önemli derece azaldığı gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada, kronik haloperidol tedavisi ile sıçan beyinde bu mleküllerin seviyesinde değişiklik saptanmamıştır. Bu bulguların, ilaç kaynaklı olmadığı; GFAP ekspresyonundaki değişikliklerin astrositlerin anormal yapısına ve işlevine yol açarak, sinaptik işleyiş ve anormal davranıştaki bozukluklara sebep olabileceği düşünülmüştür (52). Benzer şekilde, başka bir çalışmada da kronik haloperidol tedavisi sonrası, sıçan frontal korteksinde GFAP seviyesinde değişiklik görülmemiş; yine aynı çalışmada, sağlıklı gönüllülere kıyasla şizofreni hastalarında da GFAP düzeyinde değişiklik saptanmamıştır. Psikiyatrik hastalığı olan kişilerin merkezi sinir sisteminde, bu proteinde izoforma özgü değişikliklerin olup olmadığını saptamak için daha kapsamlı GFAP çalışmaları yapılması gerektiği düşünülmüştür (121). Çalışmamızda ise 3 ay antipsikotik tedavi sonucunda GFAP seviyesinin değişmediği görülmüştür. İlaç tedavisiyle remisyona giren hastalarda gliozisin azalmış olabileceği düşünülmüştür. Yine aynı hasta grubu 3 ay ilaç tedavisine düzenli bir şekilde devam ettiği için, tedavi öncesi ve 3. ay kontroldeki PANSS skorları karşılaştırıldığında belirgin azalma saptanmıştır. %20 üzeri iyileşme oranı, tedaviye yanıtı belirlemek için kullanılmaktadır (122), hastaların ilaç tedavisine klinik olarak yanıt verdikleri görülmüştür.

Çalışmamızda, ilaç tedavisi altındaki hasta grubunda, eşdeğer klorpromazin dozları ile GFAP farkı arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Literatürde, şizofreni ve duygudurum bozukluğu hastaları üzerine yapılan bir çalışmada; şizofreni hastalarında flufenazin dozu en yüksek olan bireyde GFAP immünreaktivitesinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (123). Diğer çalışmalarda da GFAP mRNA ve protein seviyeleri ile antipsikotik maruziyeti arasında pozitif yönde korelasyon bildirilmiştir (123–125). Şizofrenide kronik antipsikotik kullanımının, GFAP immünreaktivitesindeki artıştan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (123). Fakat bunlardan farklı olarak; yaşlı şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada, GFAP ekspresyonu ile son kaydedilen klorpromazin eşdeğer dozu arasında anlamlı yönde negatif ilişki bulunmuştur (126). Ayrıca psikotik hastalıklarda, prefrontal kortekste GFAP artışının incelendiği çalışmada; ömür boyu antipsikotik dozu ile GFAP arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (9). Şizofreni nörodejeneratif bir hastalık olup, daha şiddetli hastalığı olan hastalarda daha yüksek dozlarda ilaç kullanılması nedeniyle; klorpromazin dozu arttıkça, GFAP düzeyi arttığı, bu hastalarda daha fazla gliozis olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada, hastaların PANSS skorlarındaki değişim ile hastalık süresi ve GFAP düzeyi değişimi arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Hastalık süresi arttıkça, PANSS skor farkı azaldığı, PANSS skorunda daha az düşüş olduğu; PANSS skorundaki düşüş arttıkça, GFAP düzeyindeki artışın azaldığı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, Rhesus makaklarında 17-27 ay boyunca haloperidol ve olanzapin maruziyeti ile parietal lobdaki astrosit sayılarında azalma saptanmıştır (127). Ayrıca literatürde, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla azalmış GFAP seviyelerinin saptandığı çalışmalar da mevcuttur (52,123). Çalışmamızda, hastalık süresi arttıkça, hastalık ilerlediğinden dolayı, tedaviye yanıtın azaldığı, PANSS skorundaki düşüşün azaldığı ve GFAP düzeyinin arttığı saptanmıştır. PANSS skorundaki düşüşün artması ile GFAP düzeyinde artışın azalması, tedaviye yanıtı göstermekte; bu sebeple antipsikotik tedavi ile gliozisin önleniyor olabileceği düşünülmüştür. Hastalık uzadıkça, tedaviye yanıt azaldığı, glioziste artış olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızın bu sonucu tedaviye ne kadar yanıt varsa, gliozis o kadar azalıyor şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda EKT+İlaç tedavisi alan hastaların EKT öncesi, 1. seans EKT sonrası ve EKT bitiminden 3 ay sonraki S100B düzeyleri incelendiğinde; 1. seans EKT sonrasında, EKT öncesi S100B düzeyine göre S100B düzeyinde artış olduğu ancak bunun anlamlı olmadığı saptanmıştır. Buna ek olarak, 1. seans EKT sonrası S100B değeri ile 3. ay değeri arasında anlamlı fark olduğu ve 3. ayda S100B düzeyinin düştüğü, EKT öncesi ve 3. ay S100B düzeyi arasında ise anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. EKT, KBB geçirgenliğini geçici olarak artırır, astrositlerde morfolojik değişiklikler meydana gelir (128). Yapılan çalışmalarda, elektrikle indüklenen nöbetlerden hemen sonra KBB'de kısa süreli geçici geçirgenlik artışı gözlenmiştir. EKT ile S100B seviyelerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiş, EKT'nin nöronal glial hasar veya KBB disfonksiyonuna neden olabileceğine yönelik biyokimyasal kanıt saptanmamıştır (90). EKT uygulanan depresyon hastaları üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 2. ve 6. saatlerde gözlenen yüksek S100B seviyesinin tedavi yanıtı ilişkili olduğu, EKT'nin nöronal hasar oluşturmadığı düşünülmüştür. S100B seviyesindeki geçici artışın, glial aktivasyon kaynaklı olabileceği ve EKT'nin terapötik etkisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (129). Çalışmamızda, EKT 1. seans sonrasında S100B düzeyinde artış olduğu ancak bunun anlamlı olmadığı saptanmış; bunun da EKT sonrası KBB'de gerçekleşen geçici geçirgenlikten, glial aktivasyon kaynaklı olabileceği düşünülebilir.

S100B düşük seviyedeysen nöronun hayatta kalmasını sağlarken, yüksek seviyelerde nöronal hücre apoptozuna sebep olur ve beyin hasarı ilişkilidir (83). S100B seviyesinde artış; astrosit aktivasyonu, nöral ölüm ve KBB disfonksiyonunu gösteren, beyin hasarı belirticidir (130). Çalışmamızda, EKT sonrası 3. ayda S100B değerinin, 1. EKT seansı sonrası S100B değerinden düşük olması; EKT uygulaması sonrası KBB'de meydana gelen değişiklikler ve bozulmanın akut etki olduğunu, ilerleyen süreçlerde kötüleşmeden ziyade iyileşme yönünde etki ettiği ve glial yıkımı yavaşlattığı şeklinde yorumlanabilir. 3. ayda ölçülen S100B seviyesi ile tedavi öncesi S100B seviyesinde anlamlı fark olmaması; EKT'nin uzun dönemde beyin hasarına yol açmadığı şeklinde yorumlanabilir.

EKT+İlaç tedavisi alan hastaların EKT öncesi, 1. seans EKT sonrası ve EKT bitiminden 3 ay sonraki GFAP düzeyleri incelendiğinde; EKT öncesi ve 3. ay, 1. EKT

seansı sonrası ve 3. ay GFAP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, GFAP düzeyinde düşüş saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda, EKT+İlaç grubu hastalarında tedavi öncesi ve EKT sonrası 3. ay kontrolde PANSS puanı incelendiğinde, istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır. Fareler üzerinde yapılan bir prelinik çalışmada, EKŞ uygulanmış; fareler akut ve kronik tedavi uygulaması olarak iki gruba ayrılmıştır. Akut tedavide tek bir seans EKŞ uygulanırken, kronik tedavide 15 günlük süre boyunca iki günde bir olmak üzere, toplamda sekiz seans uygulanmıştır. EKŞ sonrası GFAP seviyesinde artış gözlenmiş ancak nöbetten 48 saat sonra hipokampüste GFAP düzeyinde düşüş gözlenmiş ve bu değişiklik 7 gün boyunca devam etmiştir. Akut veya kronik EKŞ sonucunda, GFAP seviyesinde anlamlı değişim gözlenmemiştir. Tüm bunların, EKŞ sonrasında beyinde geçici astroglial tepki sonucu gerçekleşmiş olabileceği; ayrıca hipokampüste GFAP düzeyinde azalmanın, EKŞ sonucu meydana gelen gen ekspresyonundan kaynaklı adaptif yanıt olabileceği düşünülmüştür (7). Yine benzer şekilde başka bir çalışmada; şizofreni benzeri davranış sergileyen Gunn sıçanlarında, EKŞ sonrasında GFAP düzeyinde düşüş gözlenmiştir (10). Bunun aksine, başka bir çalışmada; tek seans EKŞ'den 1-4 gün sonra GFAP seviyesinde artış bildirilmiş, 6 gün sonra dentat girustaki GFAP mRNA seviyeleri kontrol grubuyla aynı seviyeye inerken, periventriküler bölgedeki artışın devam ettiği bildirilmiştir (77). Çalışmamızda ise EKT sonrası 3. ayda GFAP düzeyinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. GFAP değerlerinde tedavi öncesi ve 3. ay, EKT sonrası 1. gün ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanması; EKT'nin GFAP üzerine akut etkisinden ziyade, uzun sürede etkili olduğu şeklinde düşünülebilir. Ayrıca EKT'den 3 ay sonra GFAP seviyesinin düşmesi, EKT'nin gliosis sürecini azaltarak nörodejenatif süreci azaltabileceği yönünde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda S100B 1. ölçümü (ilaç grubundaki hastalar için tedavi başlangıcındaki, EKT+İlaç grubundaki hastalar için EKT öncesindeki ölçüm), sağlıklı kontrol grubunda hem ilaç tedavisi alan hasta grubuna hem de EKT+İlaç alan hasta grubuna göre anlamlı düşük saptanırken; GFAP 1. ölçümü (ilaç grubundaki hastalar için tedavi başlangıcındaki, EKT+İlaç grubundaki hastalar için EKT öncesindeki ölçüm), EKT+İlaç alan hasta grubunda hem ilaç tedavisi alan hasta grubuna hem de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Hem ilaç tedavisi alan hasta grubu hem de EKT+İlaç alan hasta grubunda 1. ölçümde S100B düzeyi yüksek

çıkıştır fakat her iki hasta grubu arasında 1.ölçüm S100B düzeyinde fark saptanmamıştır. Serum S100B, özellikle astrositler olmak üzere beyin hasarı ve kan-beyin bariyerinin bozulması açısından belirteç olarak kullanılır (131). S100B gen haplotipi şizofreni ile ilişkilidir. Şizofreni hastalarında yüksek S100B düzeyleri olduğu bildirilmektedir (131,132). S100B'nin insan periferik kanında ölçümü kolay olduğu için glia değişikliklerini saptamak, nöroplastisiteyi değerlendirmek ve hastalık sınıflandırması açısından biyobelirteç olarak kullanılabilmesi savunulmuştur. S100B, beyin hasarını göstermekle birlikte; beyinde aşırı ekspresyonu, gelişmiş nöral plastisite nedeniyle kişileri çevresel stres faktörlerine karşı daha duyarlı hale getirerek, psikiyatrik bozuklukların gelişmesine ortam hazırlayabileceği düşünülmüştür (133). Bu nedenle, çalışmamızda her iki hasta grubunda 1. ölçümde S100B düzeyinin yüksek gözlenmesi beklediğimiz bir sonuç olup, bu bulgunun şizofreninin nörodejeneratif etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Adipoz doku, lenfositler, melanositler, miyokard, vasküler endotelial/düz kas hücreleri, dorsal kök hücreleri ve periferik sistemde yer alan Schwann hücreleri gibi ekstraserebral kaynaklardan S100B salınmaktadır, fakat kandaki S100B'nin periferik kaynaklardan salınması mümkün değildir (134). S100B, astro ve oligodendroglia gibi glial hücrelerde yer alır, mikroglia da yer almamaktadır (135). S100B, daha çok beyin hücrelerinin sitozolünde bulunur, hasar görmüş glial hücrelerden BOS'a ve geçirgen kan beyin bariyeri yoluyla kan dolaşımına geçtiği düşünülmüştür. Hem beyin omurilik sıvısındaki hem de serumdaki S100B seviyeleri merkezi sinir sistemindeki hasarın klinik şiddetiyle ilişkilidir (134). Yüksek S100B serum düzeyleri, şizofreni hastalarının beyinlerinde artan miyo-inositol seviyeleriyle ilişkilidir (136). Literatürdeki veriler ışığında, şizofrenide gerçekleşen glial hasar sonucunda S100B yüksekliği gözlenebileceği; çalışmamızda da hem EKT+İlaç hem de ilaç tedavisi altındaki şizofreni hastalarında 1. ölçümde S100B seviyesindeki yüksekliğin, bundan kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde, çalışmamıza benzer şekilde tedavi öncesi her iki hasta grubunda S100B yüksekliği saptanan çalışmalar mevcuttur. Şizofreni hastaları üzerine yapılan histolojik inceleme çalışmasında, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla kortikal beyin bölgelerinin daha fazla S100B-immünopozitif glia içerdiği saptanmıştır.

Yine aynı çalışmada, paranoid şizofreni alt tipindeki hastaların beyaz maddesi, rezidüel şizofreni grubuna göre daha fazla S100B-pozitif glia içerdiği bildirilmiştir. Bu sonuç, paranoid şizofrenideki hücresel S100B artışının astro-/oligodendroglial aktivasyon kaynaklı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (137). Ayrıca, S100B artışına neden olan, yapısal olarak hasar görmüş veya aktive edilmiş glial hücrelerin şizofreninin erken evresinde nörodejeneratif süreçte etkili olarak, hastalığın patogenezinde yer aldığı düşünülmüştür (134). Çalışmamızda hasta grubunda, sağlıklı kontrollere kıyasla 1. ölçümde S100B düzeyinin yüksek olduğu saptanmış; bu bulgu şizofreninin nörodejeneratif yönünü destekleyen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

S100 B, hücre şeklinin, enerji metabolizmasının, hücreler arası iletişimin, sinyal iletiminin ve hücre büyümesinin sağlanmasında rol oynar (135). Mikromolar S100B miktarının nörotoksik etki ile apoptoziste ve şizofrenide sinaptik dejenerasyonda etkili olduğu görülmüştür (138). Çalışmamızda da şizofreni hastalarında 1.ölçüm S100 seviyesindeki yüksekliğin nörotoksik etki ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, 3. ay S100B düzeyi sadece ilaç tedavisi alan hasta grubunda, hem EKT+ilaç alan hasta grubuna hem de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Literatürde ise antipsikotik tedavi altındaki şizofreni hastalarında, tedavinin ilk haftalarında S100B seviyelerinin ilaç almayan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu gözlenmiştir (132,139). Oysa, literatürde antipsikotik tedavisi alan şizofreni hastalarında S100B seviyesinin sağlıklı kontrol grubundan düşük bulunduğu çalışma da mevcuttur (140). Özellikle tipik antipsikotikler D2 reseptörleri üzerinde etki göstererek, hücre içi haberci sıklık adenozin 3',5'-monofosfat (cAMP) yüksekliği sağlayabilirler. Astrositlerin, cAMP aracılığıyla S100B salgılayabileceği düşünülmüştür (132). Ayrıca ilk atak psikoz hastaları üzerine yürütülen 104 haftalık bir çalışmada, haloperidol ile tedavi edilen hastaların gri madde hacminde önemli azalma gözlenmiştir (141). Bizim çalışmamızda da ilaç tedavisi altındaki hasta grubu erken başlangıçlı şizofreni hastası olmayıp, ortalama 10 yıl tedavi görmüş; yüksek klorpromazin eşdeğer dozunda tedavi görmüş hasta grubundan oluşmaktadır. İlaç tedavisi alan hasta grubunda S100B tedavi

öncesinde yüksekti, 3. ay S100B seviyesinde anlamlı değişim gözlenmemiştir. Antipsikotik tedavinin, nörorejeneratif etkinliğinin az olabileceği düşünülmüştür.

EKT sonrası 3. ayda saptanan S100B seviyesi, 1. EKT seansından sonra saptanan seviyeye göre düşmüş; EKT+İlaç grubunda, EKT sonrası 3. ayda ölçülen S100B değeri ile sağlıklı kontrollerin 3. ayda ölçülen S100B değeri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca EKT tedavisi öncesi ölçülen S100B değeri ile EKT tedavisinden 3 ay sonra ölçülen S100B değeri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. EKT+İlaç tedavisi alan hastalarda, S100B seviyesinde kalıcı artış gözlenmemiş, hatta sağlıklı gruba benzer seviyelere indiği bulunmuştur. EKT sonrası 3. ay S100B düzeyi ile sağlıklı kontrol grubunun S100B düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemesi; EKT'nin beyin hasarı yapmadığı, nörodejenerasyonu azalttığını, nöroprotektif etkisi olduğuna işaret edebilir. Literatürde, depresyon hastaları üzerinde yürütülen EKT çalışmasında, EKT sonrası 1.,2.,6.,24.,48. saatlerde hastaların S100B düzeylerine bakılmıştır. 2. ve 6. saatlerde gözlenen S100B yüksekliğinin tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Glial hücrelerin aktivasyonunu gösteren geçici S100B yükselişinin, EKT'nin antidepresan etkilerine aracılık edebileceği, EKT'nin nöron hasar yapmadığı düşünülmüştür (129). Bir klinik çalışmada, S100B'nin KBB yoluyla damarlara geçtiği, periferik serumda S100B seviyesinde artış gözlenmiştir. EKT, KBB'nin geçirgenliğini geçici olarak artırır; bu geçirgenliğin astrositik değişiklikler kaynaklı olabileceği düşünülmüştür (128). Ayrıca EKT'nin beyin hasarına neden olmadığı, dolayısıyla S100B seviyelerinde artışa sebep olmadığı bildirilmektedir (88). Çalışmamızda, 1. EKT seansı sonrası geçici S100B artışının, glial aktivasyon sonucu olabileceği, geçici KBB geçirgenliğindeki artış nedeniyle periferik kana yansıdığı düşünülmüştür. 3. aydan sonra EKT'nin nöromodülasyon sağlayarak, hem gliosis hem de beyin ölümünü azaltarak, S100B düzeyi giderek düşüş gösteriyor olabilir.

Çalışmamızda 3. ay S100B düzeyi, EKT+İlaç tedavisi alan hastalarda sadece ilaç tedavisi alan hastalara göre daha düşük saptanmıştır. S100B'nin hipokampal nöronlar üzerine NMDA aracılı glutamat toksisitesine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, yüksek glutamat seviyelerinin hipokampal astrositlerde ve beyin dilimlerinde S100B düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Bu azalmanın eksitotoksik hasar kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. S100B yüksek seviyelerde hücre ölümü ile

ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle yüksek glutamat düzeyinin S100B düzeyini azaltması doğrudan eksitotoksik hasar olarak kabul edilebilse de S100B nörotrofik bir sitokin olarak çalıştığından, bu mekanizmanın yararlı etkisi de olabileceği düşünülmüştür (142). Bu veriler ışığında, çalışmamızda gözlenen EKT sonrası 3.ayda S100B düşüklüğünün, sadece ilaç tedavisi alan hasta grubuna göre daha alt seviyede olmasının, belki EKT'nin nörorejeneratif etkinliğinin daha çok olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda, EKT+İlaç tedavisi alan hastaların GFAP 1. ölçüm değeri hem sadece ilaç tedavisi alan hastalardan hem de sağlıklı gönüllülerden anlamlı yüksek saptanmıştır. Literatürde sağlıklı kontrollerin, şizofreni tanılı hastaların, bipolar duygudurum bozukluğu olan hastaların ve sıçanların beyin dokularının incelendiği çalışmada; şizofreni hastalarında ve bipolar duygudurum bozukluğu olan hastalarda GFAP seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir. GFAP düzeyindeki artışın, psikotik semptomlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yine aynı çalışmada, antipsikotik tedavi altındaki sıçanlarda, herhangi bir astrositik proteinde önemli değişiklik bulunmamış; bunun ışığında şizofrenideki GFAP yüksekliğinin antipsikotik tedaviye bağlı olmadığı, astrosit patolojisinin psikotik semptomlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (9). Çalışmamızda, EKT+İlaç tedavisi alan hastalarda GFAP 1. ölçümünün hem ilaç tedavisi alan hastalardan hem de sağlıklı gönüllülerden daha yüksek saptanmasının, psikotik semptomlar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Hastalığın aktif süreciyle ilişkili olarak, GFAP 1. ölçümde EKT+İlaç tedavisi alan hastalarda daha yüksek saptanmış olabilir. Ayrıca EKT+İlaç altında olan hastalar ve sadece ilaç tedavisi alan hastalar arasında PANSS değerleri açısından fark olmasa da hastanemizde EKT genellikle hastalık şiddeti daha fazla olan ve medikal tedaviye daha dirençli hastalarda tercih edildiğinden; GFAP değerinin 1. ölçümde EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda daha yüksek olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, GFAP düzeyi 3.ay ölçümünde sadece ilaç alan hasta grubunda, hem EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubu hem de sağlıklı kontrol gruba göre düşük; sağlıklı kontrol grubunda ise EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubuna göre düşük saptanmıştır. EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda GFAP azalmış; fakat sağlıklı grubun GFAP seviyesine eşit olamamıştır. Glutaminerjik etki düşünüldüğünde;

glutamat seviyelerinin, glutamat reseptör aktivitesinin yanlış yönetimi, sinyal özelliklerini etkiler, eksitoksisite ile apoptoza neden olur. Şizofrenide glutaminerjik iletim bozukluğunun yer aldığı belirtilmiştir (143). Ayrıca EKT sadece nörotransmisyonu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda nöronal ağlarda yapısal değişikliklere neden olabilir. EKT, serotonerjik, dopaminerjik, GABAerjik veya glutaminerjik sistemi etkiler. Glutamatın, EKT'nin terapötik etkilerinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. EKT ile majör depresyon tanısı olan hastalarda, plazma glutamat seviyesi artmış, EKT'ye yanıt veren hastalarda sol singulumda azalmış glutamat/glutamin düzeyleri normal düzeye gelmiştir (144). EKT glutamat seviyelerini düzenler, anjiogenez ve nörojenezi tetiklerken; aynı zamanda depresyon, şizofreni ve Alzheimer hastalığı olan kişilerin semptomlarında düzelmeye sağlar (145–147). Depresyon hastaları üzerinde yapılan başka bir EKT çalışmasında, sol hipokampusta azalmış glutamat/glutamin seviyesinin ve anterior singulat kortekste artmış glutamat/glutamin seviyesinin EKT ile ilişkili olmasının yanı sıra, semptom iyileşmesinde de rol oynadığı saptanmıştır. EKT etkisiyle hipokampal bölgede glutamat/glutamin seviyesi azalarak, normal düzeylere gelmesiyle eksitoksik ve enflamatuar etkileri önlenerek, nöroprotektif ve nörotrofik yolların normale dönebileceği düşünülmüştür (147). Ayrıca glial hücre iskeletindeki değişikliklerin hem nöronal hem de astrositik glutamat taşıyıcı aktivitelerini modüle edebileceği ve GFAP'nin astrositik glutamat taşınmasında rol oynadığı saptanmıştır (148). Çalışmamızda, EKT +İlaç alan hastalarda 1. EKT seansı ve 3. ay arası GFAP seviyesinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Bu da EKT'nin glial sistem regülasyonunda, glutaminerjik sistemde etkili olduğunu gösteriyor olabilir. Glutaminerjik sistemin düzenlenmesiyle birlikte; yıkım azalmasıyla, GFAP seviyesinde düşüş olabileceği düşünülmüştür. EKT+İlaç tedavisi alan grupta GFAP seviyesinin azalması, gliozisin azalması ve glutamat eksitasyonunun azaldığını gösteriyor olabilir. Çalışmamızda, EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda 3. ayda GFAP seviyesi azalmış, sağlıklı grubun GFAP seviyesine eşit olamamıştır. Ayrıca sadece ilaç tedavisi alan hasta grubunda 3. ayda GFAP değerinde değişim saptanmamıştır. EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda, sadece ilaç alan hasta grubu ve sağlıklı gönüllü grubuna göre bir miktar gliozis devam etmesine rağmen bu grupta GFAP seviyesinde anlamlı düşüş saptanmış; böylelikle EKT etkisiyle gliozisin azaldığı, nöroprotektif etkisi olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda, EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda 1. EKT seansı sonrası ve 3 ay farkı ile sadece ilaç tedavisi alan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubundaki 1. ölçüm ve 3 ay arasındaki farklar arasında hem S100B hem de GFAP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda, 1.ölçüm-1. EKT seansı sonrası S100B düzeyi farkı ve 1. EKT seansı sonrası-3.ay S100B düzeyi farkı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış; EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda, 1.EKT seansı sonrası S100B değerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda, 1. EKT seansı sonrasında S100B düzeyinde saptanan düşüş, ilaç tedavisi altındaki hastaların 1.ölçüm-3.ay S100B değişimi ile kıyaslandığında; EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda 1.EKT sonra S100B düşüşün daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca sadece ilaç tedavisi alan hasta grubunda, 1.ölçüm-3.ay S100B değerinin değişiminde istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu sonuç; EKT'nin glial metabolizma üzerine etkisinin olabileceğini göstermektedir. Travmatik beyin hasarı, toksik veya iskemik beyin hasarı ve multiple skleroz ile S100B artışı gözlenmiştir (120). S100B, şizofrenide astroglial yaralanma sonucunda astrositlerden salgılanır (131). S100B'nin glial aktivasyona sebep olduğu düşünülmekle birlikte; aşırı ekspresyonunun, serebral iskemiden sonra beyin hasarını ve reaktif gliozisi tetiklemede etkili olduğu düşünülmüştür (149). Ayrıca S100B, beyin hasarı ve kan beyin bariyerinin bozulması için belirteç olarak kullanılmaktadır (131). Çalışmamızda, EKT+İlaç grubunda ilk EKT seansı sonrası S100B değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış sonrası 3.ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmış; ilk anda KBB geçirgenliğini arttırmak ve glial yıkıma sebep olduğu şeklinde yorumlansa da 3. ayda gözlenen anlamlı düşüşün; uzun sürede EKT'nin şizofreni hastalığının doğasında olan hücre yıkımını azaltıyor olabileceği, EKT'nin nöroprotektif etkisi olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

İlaç tedavisi altındaki hastalarda, 1. ölçüm-3. ay GFAP düzeyi ile EKT+İlaç alan hastalarda 1.EKT sonrası-3. ay GFAP düzeyi incelendiğinde; EKT+İlaç alan hastalarda GFAP seviyesinde daha fazla düşüş saptanmıştır. Yine EKT+İlaç tedavisi alan hastalarda 1.EKT sonrası-3. ay GFAP düzeyi ile sağlıklı kontrol grubu 1.ölçüm-3.ay GFAP düzeyi incelendiğinde, EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda GFAP düzeyindeki düşüşün daha fazla olduğu saptanmıştır. İlaç tedavisi alan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda 1.ölçüm-3. ay GFAP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı

değişim gözlenmemiştir. Literatürde, GFAP seviyesinin yaşla arttığı bildirilmiştir (52). Ayrıca demansı olan şizofreni hastaları ile demansı olmayan şizofreni hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada; demansı olan yaşlı şizofreni hastalarında da GFAP düzeyinin demansı olmayan yaşlı şizofreni hastalarından anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (150). GFAP düzeyindeki değişiklikler, reaktif gliozis belirteci olarak yorumlanmıştır (151). Öte yandan, GFAP düzeyinde akut dönemden sonra, uzun dönemde EKT+İlaç tedavisi alan hastalarda anlamlı düşüş görülmesi; GFAP gliozis belirteci olarak düşünüldüğünden, EKT'nin nörodejenerasyonu azaltabileceği hipotezini güçlendiren bir bulgudur. İlaç tedavisi altındaki hastalarda 1. ölçüm-3. ay GFAP düzeyi ile EKT+İlaç tedavisi alan hastalarda 1.EKT sonrası-3. ay GFAP düzeyi incelendiğinde; EKT+İlaç tedavisi alan hastalarda GFAP seviyesinde daha fazla düşüş saptanmıştır. Bu da EKT'nin, sadece ilaç tedavisi kullanımına göre daha nöroprotektif etkisi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, GFAP ve S100B proteinlerinin düzeylerinin EKT öncesi, 1. EKT seansı sonrası ve tedaviden 3 ay sonra ölçülerek EKT'nin şizofreni patogenezindeki olası nörodejeneratif sürece etkisi incelenmiştir. Çalışmamız, EKT'nin şizofrenide nörodejeneratif süreci yavaşlattığını, bunun da glial markerler ile periferik kana yansıdığını destekler niteliktedir. Çalışmamızda, EKT+İlaç tedavisi alan hasta grubunda 1. EKT seansı-3 ay S100B ve GFAP düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Hem GFAP düzeyinde hem de S100B düzeyinde gözlenen azalma ile EKT gliozisi azaltıyor, dejeneratif süreci azaltıyor olabilir. EKT'nin etki mekanizması halen net olarak bilinmemekte; glial patolojiyi araştırmanın şizofreni hasta grubunda EKT etki mekanizmasında etkili olacağı düşünülmektedir. Glial hücrelerin hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde yer alabileceği düşünülmekte, EKT'nin etki mekanizmasını aydınlatmakta bu hücrelerin önemli rol oynayabileceği düşünülmüş; daha geniş hasta gruplarında, daha uzun süreli gözlem ve görüntüleme yöntemlerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YANLARI VE KISITLILIKLARI

Çalışmaya dahil edilen grupların sosyodemografik verilerinde, cinsiyet, yaş, VKİ gibi demografik bilgileri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış, bu durum S100B ve GFAP üzerindeki olası etkileri azaltmaktadır. Bu da çalışmamızın güçlü yanı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya, yalnızca ilaç tedavisi, EKT+İlaç tedavisi alan şizofreni hastaları ve sağlıklı kontrol grubu dahil edilmesi de çalışmanın bir diğer güçlü yanını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda, EKT tedavisi alan hastalar için EKT öncesi, 1. EKT seansı sonrası, son EKT seansından 3 ay sonra, yalnızca ilaç alanlara hastane yatışının ilk günlerinde ve taburculuk sonrası 3. ayda kan alınıp GFAP ve S100B markerleri değerlendirilmiştir. Literatürde gözlenen S100B ve GFAP çalışmalarında, S100B ve GFAP düzeylerine daha kısa süre izlem sonucunda bakıldığı gözlenmiştir. Bu özellik çalışmamızın güçlü yanını göstermektedir. Çalışmaya alınan hastaların daha uzun süre izlem sonucunda incelenmesiyle, S100B ve GFAP düzeylerinin uzun vadede seyrinin incelenmesi açısından önemli olduğu düşünülmüş fakat S100B ve GFAP düzeylerine kısa vadede incelenmemesi kısıtlılık olarak düşünülmüştür.

EKT+İlaç grubundaki hastalar, EKT yanında ilaç tedavisi aldıklarından sadece EKT'nin etkisini ölçmemiş olmamız, çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, farklı dozlarda, farklı ilaçlar kullanmaları nedeniyle ilaç etkileri tam olarak dışlanamamıştır. Aynı ilaç tedavisi altında olan hastalarla yapılacak çalışmaların, literatüre daha fazla katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalar, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi psikiyatri servislerinden; kontrol grubu ise hastane personelinden oluşmaktadır. Bu durumun, homojen dağılımı etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Çalışmaya daha fazla hasta dahil edilerek, daha güvenilir sonuçlar elde edilebileceği düşünülmüştür.

7. SONUÇLAR

- 1.İlaç tedavisi altındaki hasta grubunun tedavi öncesi ve 3. ay kontrolleri incelendiğinde, PANSS değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır.
- 2.İlaç tedavisi altındaki hasta grubunun tedavi öncesi ve 3. ay kontrolleri incelendiğinde S100B ve GFAP kan düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.
- 3.İlaç tedavisi altındaki hasta grubunun, GFAP düzeyi farkı ile eşdeğer klorpromazin dozları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.
- 4.İlaç grubundaki hastaların, PANSS skorundaki değişim ile hastalık süresi ve GFAP düzeyi değişimi arasında negatif yönde korelasyon bulunmuştur.
- 5.EKT+İlaç grubu hastaların, EKT öncesi ve EKT sonrası 3. ay kontrolü incelendiğinde, PANSS değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır.
- 6.EKT+İlaç grubu hastaların S100B düzeyinde, 1. EKT seansı sonrası ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.
- 7.EKT+İlaç grubu hastaların GFAP düzeyinde; EKT öncesi ve 3. ay, 1. EKT seansı sonrası ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.
- 8.Çalışmaya dahil edilen sağlıklı bireylerin 3 ay ara ile yapılan kan değerlendirmelerinde, S100B ve GFAP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- 9.S100B düzeyi, 1. ölçümde sağlıklı grupta hem ilaç hem de EKT+İlaç grubuna göre anlamlı düşük saptanırken; GFAP düzeyi, 1. ölçümde EKT+İlaç grubunda hem ilaç grubu hem de sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır.
- 10.S100B düzeyi, 3.ay ölçümlerinde ilaç grubunda hem EKT+İlaç hem de sağlıklı gruba göre anlamlı yüksekken; GFAP düzeyi, 3.ay ölçümünde ilaç grubunda hem EKT+İlaç grubu hem de sağlıklı gruba göre düşük, sağlıklı grupta ise EKT+İlaç grubuna göre düşük bulunmuştur.
- 11.EKT+İlaç grubunun, 1.EKT seansı sonrası ve 3 ay farkı ile ilaç ve sağlıklı kontrol grubundaki 1. ölçüm ve 3 ay arasındaki farklar arasında hem S100B hem de GFAP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.
- 12.EKT+İlaç grubunda, S100B düzeyinde 1.ölçüm-1. EKT seansı sonrası farkı ve 1. EKT seansı sonrası-3.ay farkı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

8. KAYNAKLAR

1. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. Vol. 388, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2016. p. 86–97.
2. Khan A, Powell SB. Sensorimotor gating deficits in “two-hit” models of schizophrenia risk factors. Schizophr Res. 2018 Aug 1;198:68–83.
3. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. Schizophr Bull. 2014;40(4):721-728.
4. Bernstein HG, Steiner J, Bogerts B. Glial cells in schizophrenia: Pathophysiological significance and possible consequences for therapy. Vol. 9, Expert Review of Neurotherapeutics. 2009. p. 1059–71.
5. Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S, et al. S100B and response to treatment in major depression: A pilot study. European Neuropsychopharmacology. 2003;13(4):235–9.
6. Ambrée O, Bergink V, Grosse L, Alferink J, Drexhage HA, Rothermundt M, et al. S100B serum levels predict treatment response in patients with melancholic depression. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2015 May 19;19(3):1–9.
7. Ceresér KM, Frey BN, Bernardes FB, Costa SC, Andreazza AC, Feier G, et al. Glial fibrillary acidic protein expression after electroconvulsive shocks in rat brain. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006 Jun;30(4):663–7.
8. Nylén K, Öst M, Csajbok LZ, Nilsson I, Blennow K, Nellgård B, et al. Increased serum-GFAP in patients with severe traumatic brain injury is related to outcome. J Neurol Sci. 2006 Jan 15;240(1–2):85–91.
9. Feresten AH, Barakauskas V, Ypsilanti A, Barr AM, Beasley CL. Increased expression of glial fibrillary acidic protein in prefrontal cortex in psychotic illness. Schizophr Res. 2013 Oct;150(1):252–7.
10. Limoa E, Hashioka S, Miyaoka T, Tsuchie K, Arauchi R, Azis IA, et al. Electroconvulsive shock attenuated microgliosis and astrogliosis in the hippocampus and ameliorated schizophrenia-like behavior of Gunn rat. J Neuroinflammation. 2016 Sep 2;13(1).

11. Jansson L, Wennström M, Johanson A, Tingström A. Glial cell activation in response to electroconvulsive seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Oct 1;33(7):1119–28.
12. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 12;1.
13. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(18):1753-1761.
14. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: An integrated sociodevelopmental-cognitive model. Vol. 383, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2014. p. 1677–87.
15. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. 2004;363(9426):2063-2072.
16. Kneeland RE, Fatemi SH. Viral infection, inflammation and schizophrenia. Vol. 42, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013. p. 35–48.
17. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2011;22(1):40– 52.
18. Riecher-Rössler A, Butler S, Kulkarni J. Sex and gender differences in schizophrenic psychoses—a critical review. *Arch Womens Ment Health*. 2018 Dec 1;21(6):627–48.
19. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophr Res Treatment*. 2012;2012:1–9.
20. Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. Vol. 22, *International Review of Psychiatry*. 2010. p. 417–28.
21. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. Vol. 30, *Psychiatric Clinics of North America*. 2007. p. 323–38.

22. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia After Prenatal Exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Dec;49(12):983-8.
23. Takei N, Mortensen PB, Klaening U, Murray RM, Sham PC, O'callaghan E, et al. Relationship between In Utero Exposure to Influenza Epidemics and Risk of Schizophrenia in Denmark. *Biol Psychiatry* .1996;40(9):817-824.
24. Thomas HV, Dalman C, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. Obstetric complications and risk of schizophrenia: Effect of gender, age at diagnosis and maternal history of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*. Cambridge University Press. 2001;179(5):409–14.
25. Murray RM, Quigley H, Quattrone D, Englund A, Forti M di. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry*. 2016;15(3):195-204.
26. Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, Marconi A, di Forti M. What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2013 Oct;162(7):661–70.
27. Weinberger DR, Harrison PJ. Schizophrenia. Third Edition. In *Schizophrenia: Third Edition*. Wiley-Blackwell; 2011. 722 p.
28. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S, Dewey ME, Fisher HL, Morgan C. Life events and psychosis: A review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013 Jul 1;39(4):740–7.
29. Mayo D, Corey S, Kelly LH, Yohannes S, Youngquist AL, Stuart BK, et al. The role of trauma and stressful life events among individuals at clinical high risk for psychosis: A review. Vol. 8, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2017.
30. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: A review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatric Genetics*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 1–9.

31. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia - An Overview. Vol. 77, JAMA Psychiatry. American Medical Association; 2020. p. 201–10.
32. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of Schizophrenia, revisited. Vol. 35, Schizophrenia Bulletin. 2009. p. 528–48.
33. Gupta S, Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both A critical analysis. Vol. 52, Indian Journal of Psychiatry. 2010. p. 21–7.
34. Guilera G, Garcia AN, Garcia D. Neurodevelopment or neurodegeneration: Review of theories of schizophrenia Related papers Neurodegenerative Aspects in Vulnerability to Schizophrenia Spectrum Disorders.
35. Radewicz K, Garey LJ, Gentleman SM, Reynolds R. Increase in HLA-DR Immunoreactive Microglia in Frontal and Temporal Cortex of Chronic Schizophrenics. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 2000;59(2):137-150.
36. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(12):1187-1192.
37. Zhuo C, Hou W, Li G, Mao F, Li S, Lin X, et al. The genomics of schizophrenia: Shortcomings and solutions. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2019;93:71-76.
38. Srirenakumar V, Zai CC, Wasim S, Barsanti-Innes B, Kennedy JL, So J. Copy number variant syndromes are frequent in schizophrenia: Progressing towards a CNV-schizophrenia model. Schizophr Res. 2019 Jul 1;209:171–8.
39. Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers. Vol. 9, Cells. NLM (Medline); 2020.

40. Yang AC, Tsai SJ. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8):1689.
41. Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(8):2087.
42. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018 Jun 1;23(3):187–91.
43. Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Med Hypotheses*. 2013 Jun;80(6):791–4.
44. Hu W, Macdonald ML, Elswick DE, Sweet RA. The glutamate hypothesis of schizophrenia: Evidence from human brain tissue studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Mar 1;1338(1):38–57.
45. Özdemir O, Özdemir PG. Glutamat Sistemi ve Şizofreni. *Psikiyatride Guncel Yaklasimler - Current Approaches in Psychiatry*. 2016 Dec 31;8(4):394–405.
46. Mäki-Marttunen V, Andreassen OA, Espeseth T. The role of norepinephrine in the pathophysiology of schizophrenia. Vol. 118, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2020. p. 298–314.
47. Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: The evidence and implications. 2001.
48. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. Vol. 7, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2020. p. 272–81.
49. Kim R, Healey KL, Sepulveda-Orengo MT, Reissner KJ. Astroglial correlates of neuropsychiatric disease: From astrocytopathy to astrogliosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Dec 20;87:126–46.
50. Okano H, Sawamoto K. Neural stem cells: Involvement in adult neurogenesis and CNS repair. Vol. 363, *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Royal Society; 2008. p. 2111–22.
51. Tarasov VV, Svistunov AA, Chubarev VN, Sologova SS, Mukhortova P, Levushkin D, et al. Alterations of astrocytes in the context of schizophrenic dementia. *Front Pharmacol*. 2020;10.

52. Steffek AE, McCullumsmith RE, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Cortical expression of glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase is decreased in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008 Aug;103(1–3):71–82.
53. Faedda GL, Becker I, Baroni A, Tondo L, Aspland E, Koukopoulos A. The origins of electroconvulsive therapy: Prof. Bini's first report on ECT. Vol. 120, *Journal of Affective Disorders.* 2010. p. 12–5.
54. Grover S, Sahoo S, Rabha A, Koirala R. ECT in schizophrenia: A review of the evidence. Vol. 31, *Acta Neuropsychiatrica.* Cambridge University Press; 2019. p. 115–27.
55. Ali SA, Mathur N, Malhotra AK, Braga RJ. Electroconvulsive Therapy and Schizophrenia: A Systematic Review. *Complex Psychiatry.* 2019;5(2):75–83.
56. Chanpattana W, Kramer BA, Kunigiri G, Gangadhar BN, Kitphati R, Andrade C. A survey of the practice of electroconvulsive therapy in Asia. *J ECT.* 2010;26(1):5–10.
57. Pompili M, Lester D, Dominici G, Longo L, Marconi G, Forte A, et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: A systematic review. *Schizophr Res.* 2013 May;146(1–3):1–9.
58. Singh A, Kar SK. How electroconvulsive therapy works?: Understanding the neurobiological mechanisms. Vol. 15, *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* Korean College of Neuropsychopharmacology; 2017. p. 210–21.
59. Valadas, MTTRT, de Bragança, MÂMF. Electroconvulsive therapy's mechanisms of action: A review. *Clinical Neuropsychiatry: Journal of Treatment Evaluation.* 2017;4(2), 159–172.
60. Rosen Y, Reznik I, Sluvis A, Kaplan D, Mester R. The significance of the nitric oxide in electro-convulsive therapy: A proposed neurophysiological mechanism. Vol. 60, *Medical Hypotheses.* Churchill Livingstone; 2003. p. 424–9.

61. Wahlund B, von Rosen D. ECT of major depressed patients in relation to biological and clinical variables: A brief overview. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:S21–6.
62. Merkl A, Heuser I, Bajbouj M. Antidepressant electroconvulsive therapy: Mechanism of action, recent advances and limitations. Vol. 219, *Experimental Neurology*. 2009. p. 20–6.
63. Florkowski CM, Crozier IG, Nightingale S, Evans MJ, Ellis MJ, Joyce P, et al. Plasma cortisol, PRL, ACTH, AVP and corticotrophin releasing hormone responses to direct current cardioversion and electroconvulsive therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1996;44(2):163-168.
64. Angelucci F, Aloe L, Jiménez-Vasquez P, Mathé AA. Electroconvulsive stimuli alter the regional concentrations of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and glial cell line-derived neurotrophic factor in adult rat brain. *J ECT*. 2002;18(3):138-143.
65. Jun H, Hussaini SMQ, Cho CH, Welby J, Jang MH. Gadd45b mediates electroconvulsive shock induced proliferation of hippocampal neural stem cells. *Brain Stimul*. 2015 Nov 1;8(6):1021–4.
66. Wang J, Tang Y, Curtin A, Xia M, Tang X, Zhao Y, et al. ECT-induced brain plasticity correlates with positive symptom improvement in schizophrenia by voxel-based morphometry analysis of grey matter. *Brain Stimul*. 2019 Mar 1;12(2):319–28.
67. Yang Z, Wang KKW. Glial fibrillary acidic protein: From intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. Vol. 38, *Trends in Neurosciences*. Elsevier Ltd; 2015. p. 364–74.
68. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial Fibrillary Acidic Protein: GFAP-Thirty-One Years (1969-2000). *Neurochemical Research*. 2000;25(9-10):1439-1451.
69. Oeckl P, Halbgebauer S, Anderl-Straub S, Steinacker P, Hussa AM, Neugebauer H, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;67(2):481–8.

70. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci*. 2002;22(3):629-634.
71. Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, Mondello S, Büki A, Bellander BM, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: A systematic review. *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A. 2017 Jul 3;8:300.
72. Axelsson M, Malmeström C, Nilsson S, Haghighi S, Rosengren L, Lycke J. Glial fibrillary acidic protein: A potential biomarker for progression in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011 May;258(5):882–8.
73. Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. Vol. 93, *Progress in Neurobiology*. 2011. p. 421–43.
74. Michel M, Fiebich BL, Kuzior H, Meixensberger S, Berger B, Maier S, et al. Increased GFAP concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with unipolar depression. *Transl Psychiatry*. 2021 Jun 1;11(1).
75. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, del Carmen Vallejo-Curto M, Rodriguez-Jamardo C, de las Heras E, Barreiro-Villar C, et al. Plasma β -III tubulin, neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein are associated with neurodegeneration and progression in schizophrenia. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
76. Kragh J, Bolwig TG, Woldbye DPD, Jørgensen OS. Electroconvulsive shock and lidocaine-induced seizures in the rat activate astrocytes as measured by glial fibrillary acidic protein. *Biol Psychiatry*. 1993 Jun 1;33(11–12):794–800.
77. Steward O. Electroconvulsive seizures upregulate astroglial gene expression selectively in the dentate gyrus. *Molecular Brain Research*. 1994 Sep 1;25(3–4):217–24.
78. Steward O, Kelley MS, Schauwecker PE. Signals That Regulate Astroglial Gene Expression: Induction of GFAP mRNA Following Seizures or Injury Is Blocked by Protein Synthesis Inhibitors. *Exp Neurol*. 1997 Nov 1;148(1):100–9.

79. Madsen TM, Yeh DD, Valentine GW, Duman RS. Electroconvulsive seizure treatment increases cell proliferation in rat frontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Jan;30(1):27–34.
80. Wennström M, Hellsten J, Tingström A. Electroconvulsive seizures induce proliferation of NG2-expressing glial cells in adult rat amygdala. *Biol Psychiatry*. 2004 Mar 1;55(5):464–71.
81. Rojas M, Ariza D, Ortega Á, Riaño-Garzón ME, Chávez-Castillo M, Pérez JL, et al. Electroconvulsive Therapy in Psychiatric Disorders: A Narrative Review Exploring Neuroendocrine–Immune Therapeutic Mechanisms and Clinical Implications. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
82. Giacobbe J, Pariante CM, Borsini A. The innate immune system and neurogenesis as modulating mechanisms of electroconvulsive therapy in pre-clinical studies. *Journal of Psychopharmacology*. 2020;34(10):1086–1097.
83. Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczyk E, Agier J, Wysokiński A, Żelechowska P. Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2021 Jun 1;138:380–7.
84. Kroksmark H, Vinberg M. Does S100B have a potential role in affective disorders? A literature review. Vol. 72, *Nordic Journal of Psychiatry*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 462–70.
85. Shapiro LA, Bialowas-McGoey LA, Whitaker-Azmitia PM. Effects of S100B on serotonergic plasticity and neuroinflammation in the hippocampus in down syndrome and alzheimer’s disease: Studies in an S100b overexpressing mouse model. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2010;2010: 153657
86. Morera-Fumero AL, Díaz-Mesa E, Abreu-Gonzalez P, Fernandez-Lopez L, Cejas-Mendez M del R. Day/night changes in serum S100B protein concentrations in acute paranoid schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Apr 3;75:207–12.

87. Maier H, Helm S, Toto S, Moschny N, Sperling W, Hillemacher T, et al. S100B, Homocysteine, Vitamin B12, Folic Acid, and Procalcitonin Serum Levels in Remitters to Electroconvulsive Therapy: A Pilot Study. *Dis Markers*. 2018 Jan 10;2018:2358451.
88. Carlier A, Boers K, Veerhuis R, Bouckaert F, Sienaert P, Eikelenboom P, et al. S100 calcium-binding protein B in older patients with depression treated with electroconvulsive therapy. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Dec 1;110.
89. Arts B, Peters M, Ponds R, Honig A, Menheere P, Van Os J. S100 and impact of ECT on depression and cognition. *J ECT*. 2006 Sep;22(3):206-12.
90. Zachrisson OCG, Balldin J, Ekman R, Naesh O, Rosengren L, Agren H, et al. No evident neuronal damage after electroconvulsive therapy. Vol. 96, *Psychiatry Research*. 2000.
91. Agelink MW, Andrich J, Postert T, Würzinger U, Zeit T, Klotz P, et al. Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):394–6.
92. Guloksuz S, Rutten BPF, Arts B, van Os J, Kenis G. The immune system and electroconvulsive therapy for depression. Vol. 30, *Journal of ECT*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 132–7.
93. Kay SR, Flszbeln A, Qpjer LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 1987 Jan 1;13(2):261-76.
94. Kostakoglu AE, Batur S, Tiryaki A, Gogus A. Pozitif ve Negatif Sendrom Olceginin Turkce uyarlamasinin gecerlik ve guvenilirliigi. *Turk psikoloji dergisi*. 1999;14:23-32.
95. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Preben ;, Mortensen B. Marital and labor market status in the long run in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jan;61(1):28-33.

96. Deshmukh V, Bhagat A, Shah N, Sonavane S, Desousa A. Factors affecting marriage in schizophrenia: A cross-sectional study. *Journal of Mental Health and Human Behavior*. 2016;21(2):122.
97. Yıldız M, Yazıcı A, Böke O. Sizofrenide Nüfus ve Klinik Özellikler: Çok Merkezli Kesitsel Bir Olgu Kayıt Çalışması [Demographic and clinical characteristics in schizophrenia: a multi center cross-sectional case record study]. *Türk Psikiyatri Derg*. 2010 Fall;21(3):213-24. Turkish.
98. Zaprutko T, Kus K, Bilobryvka R, Rakhman L, Göder R, Michalak M, et al. Schizophrenia and Employment: Evaluation From Professionals Point of View. *Psychiatric Quarterly*. 2015 Dec 1;86(4):569–79.
99. Evensen S, Wisløff T, Lystad JU, Bull H, Ueland T, Falkum E. Prevalence, employment rate, and cost of schizophrenia in a high-income welfare society: A population-based study using comprehensive health and welfare registers. *Schizophr Bull*. 2016 Mar 1;42(2):476–83.
100. Keefe RSE, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? In: *Schizophrenia Bulletin*. 2007. p. 912–20.
101. Üçok A, Gorwood P, Karadayi G. Employment and its relationship with functionality and quality of life in patients with schizophrenia: EGOFORS Study. *European Psychiatry*. 2012 Aug;27(6):422–5.
102. Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. Vol. 16, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Medical Press Ltd; 2020. p. 519–34.
103. Caqueo-Úrizar A, Rus-Calafell M, Craig TKJ, Irarrazaval M, Urzúa A, Boyer L, et al. Schizophrenia: Impact on Family Dynamics. Vol. 19, *Current Psychiatry Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
104. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull*. 2018 Oct 17;44(6):1195–203.

105. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM, Frances RJ. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*. 1994 Mar;45(3):204-6.
106. Cerci D. Staff perspectives on smoking cessation treatment in German psychiatric hospitals. *Journal of Public Health (Germany)*. 2023.
107. Talay F, Altin S, Çetinkaya E, İzzet A, Üniversitesi B, Baysal İ, et al. İstanbul'un Gaziosmanpaşa ve Eyüp ilçelerindeki sağlık çalışanlarının sigara içme alışkanlıkları ve sigara içmeye yaklaşımları. Vol. 55, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2007.
108. Ghasemi A, Estebarsari F, Bastaminia A, Jamshidi E, Dastoorpoor M. Effects of Educational Intervention on Health-Promoting Lifestyle and Health-Related Life quality of Methamphetamine Users and Their Families: a Randomized Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Nov 10;16(11).
109. Alghzawi HM, Storr CL. Gender Differences in the Interrelations Among Social Support, Stressful Life Events, and Smoking Cessation in People With Severe Mental Illnesses. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*. 2023 Mar-Apr;29(2):146-160.
110. Cannon TD. How Schizophrenia Develops: Cognitive and Brain Mechanisms Underlying Onset of Psychosis. Vol. 19, *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Ltd; 2015. p. 744–56.
111. Keefe RS. Cognitive Deficits in Patients With Schizophrenia: Effects and Treatment. Vol. 68, *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 14:8-13.
112. Barnes TRE, Paton C. Antipsychotic Polypharmacy in Schizophrenia Benefits and Risks.
113. Olfson M, Marcus SC, Ascher-Svanum H. Treatment of schizophrenia with long-acting fluphenazine, haloperidol, or risperidone. *Schizophr Bull*. 2007 Nov;33(6):1379–87.
114. Yildiz M, Cerit C. Antipsychotic drug use pattern for patients with schizophrenia in an outpatient clinic in Turkey: A retrospective study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2004 Mar;8(1):41–5.

115. Mansharamani H, Behere DB, Mansharamani B, Gautam P, Mansharamani B. Attitude Towards Antipsychotic Medications and Reasons for Non-Compliance in Patients with Schizophrenia. *International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research* . April- June 2023;12(2).
116. Çobanoğlu ZSÜ, Aker T, Çobanoğlu N. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluğu Olan Hastalarda Tedaviye Uyum Sorunları. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2003;16:211-218.
117. Rothermundt M, Ponath G, Glaser T, Hetzel G, Arolt V. S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2004 May;29(5):1004–11.
118. Ling SH, Tang YL, Jiang F, Wiste A, Guo SS, Weng YZ, et al. Plasma S-100B protein in Chinese patients with schizophrenia: Comparison with healthy controls and effect of antipsychotics treatment. *J Psychiatr Res*. 2007 Jan;41(1–2):36–42.
119. Hendouei N, Hosseini H, Panahi A, Khazaeipour Z, Barari F, Sahebhasagh A, et al. Negative Correlation between Serum S100B and Leptin Levels in Schizophrenic Patients During Treatment with Clozapine and Risperidone: Preliminary Evidence. *Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2016 Winter;15(1):323-30.
120. Rothermundt M, Missler U, Arolt V, Peters M, Leadbeater J, Wiesmann M, et al. Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Molecular Psychiatry*. 2001 Jul;6(4):445-9.
121. Dean B, Gray L, Scarr E. Regionally specific changes in levels of cortical S100 β in bipolar 1 disorder but not schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2006 Mar;40(3):217-24.

122. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *American Journal of Psychiatry*. 2017 Mar 1;174(3):216–29.
123. Toro CT, Hallak JEC, Dunham JS, Deakin JFW. Glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase in subregions of prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorder. *Neurosci Lett*. 2006 Sep 1;404(3):276–81.
124. Catts VS, Wong J, Fillman SG, Fung SJ, Shannon Weickert C. Increased expression of astrocyte markers in schizophrenia: Association with neuroinflammation. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014;48(8):722–34.
125. Barley K, Dracheva S, Byne W. Subcortical oligodendrocyte- and astrocyte-associated gene expression in subjects with schizophrenia, major depression and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2009 Jul;112(1–3):54–64.
126. Arnold SE, Trojanowski JQ, Gur RE, Blackwell P, Han LY, Choi C. Absence of neurodegeneration and neural injury in the cerebral cortex in a sample of elderly patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Mar;55(3):225–32.
127. Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Sweet RA, Pierri JN, Zhang W, Sampson AR, et al. Effect of Chronic Antipsychotic Exposure on Astrocyte and Oligodendrocyte Numbers in Macaque Monkeys. *Biol Psychiatry*. 2008 Apr 15;63(8):759–65.
128. Ito M, Bolati K, Kinjo T, Ichimura K, Furuta A, McLoughlin DM, et al. Electroconvulsive stimulation transiently enhances the permeability of the rat blood-brain barrier and induces astrocytic changes. *Brain Res Bull*. 2017 Jan 1;128:92–7.
129. Palmio J, Huuhka M, Laine S, Huhtala H, Peltola J, Leinonen E, et al. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein. *Psychiatry Res*. 2010 May;177(1–2):97–100.

130. Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LV, Gonçalves CA, Fonseca M, et al. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatr Res.* 2001 Jan-Feb;35(1):11-4.
131. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE. Neuron-specific enolase is unaltered whereas S100B is elevated in serum of patients with schizophrenia - Original research and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2009 May 15;167(1-2):66-72.
132. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Frühauf S, Höhne R, Schick G, Diefenbacher A, et al. Serum S100B is increased during early treatment with antipsychotics and in deficit schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003 Aug 1;62(3):231-6.
133. Aleksovskaja K, Leoncini E, Bonassi S, Cesario A, Boccia S, Frustaci A. Systematic review and meta-analysis of circulating S100B blood levels in schizophrenia. *PLoS One.* 2014 Sep 9;9(9):e106342.
134. Zhang XY, Xiu MH, Song C, Chen DC, Wu GY, Haile CN, et al. Increased serum S100B in never-medicated and medicated schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 2010 Dec;44(16):1236-40.
135. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE. Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. *J Affect Disord.* 2008 Dec;111(2-3):271-80.
136. Rothermundt M, Ohrmann P, Abel S, Siegmund A, Pedersen A, Ponath G, et al. Glial cell activation in a subgroup of patients with schizophrenia indicated by increased S100B serum concentrations and elevated myo-inositol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 Mar 30;31(2):361-4.
137. Steiner J, Bernstein HG, Bielau H, Farkas N, Winter J, Dobrowolny H, et al. S100B-immunopositive glia is elevated in paranoid as compared to residual schizophrenia: A morphometric study. *J Psychiatr Res.* 2008 Aug;42(10):868-76.

138. Schmitt A, Bertsch T, Henning U, Tost H, Klimke A, Henn FA, et al. Increased serum S100B in elderly, chronic schizophrenic patients: Negative correlation with deficit symptoms. *Schizophr Res*. 2005 Dec 15;80(2-3):305-13.
139. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U, Eckhoff D, Rothermundt M, Arolt V, et al. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1999 Jun 1;45(11):1508-11.
140. Gattaz WF, Lara DR, Elkis H, Portela L V, Gonçalves CA, Tort AB, et al. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. *Schizophrenia Research*. 2000 Jun 16;43(2-3):91-5.
141. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First-Episode Psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Apr;62(4):361-70.
142. Tramontina F, Leite MC, Gonçalves D, Tramontina AC, Souza DF, Frizzo JK, et al. High glutamate decreases S100B secretion by a mechanism dependent on the glutamate transporter. *Neurochemical Research*. 2006 Jun;31(6):815-20.
143. Spangaro M, Bosia M, Zanoletti A, Bechi M, Cocchi F, Pirovano A, et al. Cognitive dysfunction and glutamate reuptake: Effect of EAAT2 polymorphism in schizophrenia. *Neuroscience letters*. 2012 Aug 1;522(2):151-5.
144. Marcolin MA, Padberg F. Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders. Vol. 23, *Adv Biol Psychiatr*. Basel, Karger. 2007, p. 1-17.
145. Abbott CC, Gallegos P, Rediske N, Lemke NT, Quinn DK. A review of longitudinal electroconvulsive therapy: Neuroimaging investigations. Vol. 27, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2014. p. 33-46.
146. Cano M, Martínez-Zalacaín I, Bernabéu-Sanz Á, Contreras-Rodríguez O, Hernández-Ribas R, Via E, et al. Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: A longitudinal neuroimaging study. *Transl Psychiatry*. 2017 Feb 7;7(2).

147. Njau S, Joshi SH, Espinoza R, Leaver AM, Vasavada M, Marquina A, et al. Neurochemical correlates of rapid treatment response to electroconvulsive therapy in patients with major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2017 Jan 1;42(1):6–16.
148. Hughes EG, Maguire JL, McMinn MT, Scholz RE, Sutherland ML. Loss of glial fibrillary acidic protein results in decreased glutamate transport and inhibition of PKA-induced EAAT2 cell surface trafficking. *Molecular Brain Research*. 2004 May 19;124(2):114–23.
149. Mori T, Koyama N, Arendash GW, Horikoshi-Sakuraba Y, Tan J, Town T. Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Glia*. 2010;58(3):300–14.
150. Arnold SE, Franz BR, Trojanowski JQ, Moberg PJ, Gur RE. Glial fibrillary acidic protein-immunoreactive astrocytosis in elderly patients with schizophrenia and dementia. *Acta Neuropathologica*. 1996;91(3):269-77.
151. Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, Yasar A, Kirichenko S v. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: Effects of vitamin E. *European journal of pharmacology*. 2003 Feb 21;462(1–3):67–71.