

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SERUM
IL-6, IL-18, IL-2, EOTAXİN-1 (CCL11), CCL2 (MCP-1)
SEVİYELERİ İLE BİLİŞSEL İŞLEVLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Işılray MANZAK SAKA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Filiz CİVİL ARSLAN

TRABZON – 2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEDAVİYE DİRENÇLİ ŞİZOFRENİ HASTALARINDA SERUM
IL-6, IL-18, IL-2, EOTAXİN-1 (CCL11), CCL2 (MCP-1)
SEVİYELERİ İLE BİLİŞSEL İŞLEVLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Işıl MANZAK SAKA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Filiz CİVİL ARSLAN

TRABZON – 2023

ÖNSÖZ

Asistan eğitimine verdiği önem ve disiplini ile bana çok şey kazandıran düzenli ve bilimsel bir çalışma ortamı yaratmak için her zaman özen gösteren tecrübe ve birikimi ile bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanı'm sayın Prof. Dr. Evrim Özkorumak Karagüzel'e,

Anlayışı, hekimlik etiği ve duruşunu her zaman örnek aldığım, uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca ilgisi ve desteği ile süreci zenginleştirmenin yanında psikiyatriye olan yaklaşımı ile bana çok şey kazandıran çok değerli tez danışmanım sayın Doç. Dr. Filiz CİVİL ARSLAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Demet Sağlam Aykut, Dr. Öğr. Gör. Aykut Karahan'a

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sağladıkları keyifli bilimsel çalışma ortamı ile verimli bir rotasyon eğitimi almamı sağlayan Nöröloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Zekeriya Alioğlu, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı Başkanı sayın Dr.Öğr.Gör.Samiye Çilem Bilginer ve Akdeniz Üniversitesi Amatem klinik sorumluları sayın Doç.Dr. Burak Kulaksızoğlu ve Dr.Öğr.Gör. Ali Erdoğan'a

Tıp eğitimim boyunca, iyi bir hekim ve bilim insanı olma yolunda, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, sahip oldukları bilimsel bakış açılarını ve mesleki deontolojilerini her zaman örnek alacağım sayın Prof.Dr. Fatma Feyhan Ökten başta olmak üzere Ankara Tıp Fakültesi'ndeki bütün hocalarıma

Asistanlığım boyunca çalışmaktan çokça keyif aldığım birçok güzel anı biriktirdiğim değerli Dr. Esra Akbaş, Dr. İbrahim Halil Akbaş, Dr .Samet Öksüz başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma

Eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum Psk. Oğuz Sarıoğlu, Psk Serra Hacısağlıhoğlu, sekreterlerimiz Hazan Şeker ve İsmail Danışmaz başta olmak üzere tüm KTÜ psikiyatri çalışanlarına

Tezimin tüm sürecinde katkılarının yanında hayata dair meselelerde de hep yanımda destekçim olan sevgili Dr. Medine Gözde Üstündağ'a

Yıllar geçse bile arkadaşlığımızın eskimediğı dostlarım Cemre Baykan, Dr. Pelin Demiral, Dr. Seyhan Kara, Dt. Seda Hacısalıhoğlu, Hüsna Şanlı ve Kübra Anaç'a

Beni özveriyle yetiştiren tıp mesleğine olan sevgileri ile tıp mesleğini seçmeme ve sevmeme vesile olan ve her daim yanımda olan, başarımın asıl mimarları sevgili annem ve babam Dr Ümmühan Manzak ve Dr Yıldray Manzak'a

Canımdan çok sevdiğim kardeşlerim Aylin Manzak ve çiçeğı burnunda meslektaşım Dr. Ilgın Nilhan Manzak'a

Varlığı ile en başından beri kendimi çok şanslı hissettiğim, desteğini asla esirgemeyen, her zaman yanımda olan eşim Dr. Serhat Saka ve ailemizin en küçük üyesi hayatıma bambaşka bir anlam katan en değerlim, kızım Beren Nil'e

Çok teşekkür ederim

Dr. Işlay MANZAK SAKA

Trabzon, 2023

ÖZET

Tedaviye Dirençli Şizofreni Hastalarında Serum IL-6, IL-18, IL-2, Eotaxin-1 (CCL11), CCL2 (MCP-1) Seviyeleri İle Bilişsel İşlevler Arasındaki

AMAÇ: Şizofrenide etyolojide üzerinde durulan hipotezlerden biri de immün inflamatuvar sistem anormallikleri ve bu süreçlerde görev alan küçük sinyal molekülleri olan sitokin seviyelerindeki değişiklikleridir. Son zamanlarda tedaviye dirençli şizofreni ve tedaviye yanıt veren şizofreninin farklı nörobiyolojik süreçlerle birbirinin devamı niteliğinde olmaktan ziyade birbirinden farklı hastalık olabileceği görüşü ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, sağlıklı kontroller, tedaviye yanıt veren şizofreni hastaları ve tedaviye dirençli şizofreni hastaları arasında serum IL-18, IL-6, IL-2, Eotaxin-1 (CCL11), CCL2 (MCP1) seviyeleri arasında fark olup olmadığını, bu protein düzeylerinin şizofrenide tedaviye yanıtı ve tedaviye direnç gelişimini öngörebilecek öneminin olup olmadığını ve serum IL-18, IL-6, IL-2, Eotaxin (CCL11), CCL2(MCP1) seviyeleri ile şizofreni hastalarındaki hastalık psikopatolojisi ve bilişsel semptomlar arasında ilişki bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Psikiyatri Kliniğine Ağustos 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında ayaktan başvuran en az bir klinisyen tarafından klinik görüşme ile değerlendirilerek DSM-5'e göre Şizofreni tanısı konulan araştırmayı yürüten klinisyen tarafından yapılan ikinci bir görüşme ile DSM-5'e göre Şizofreni tanısı doğrulan, dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Geriye dönük tıbbi kayıtları incelendiğinde Psikozda Tedavi Yanıtı ve Direnç (Treatment Response and Resistance in Psychosis; TRRIP) Çalışma Grubu 2017'de yayınladıkları tedaviye direnç ölçütleri dikkate alınarak oluşturulan kriterlere göre tedaviye dirençli tanısı konulan 30 hasta, tedaviye direnç kriterlerini karşılamayan ve tedaviye dirençli şizofreni hastalarıyla yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilen 30 şizofreni hastası ve hasta grubuyla yaş cinsiyet ve eğitim düzeyi olarak eşleştirilen dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara çalışma ile ilgili bilgi

verildikten sonra sosyodemografik ve klinik veri formu doldurulmuştur. Hasta gruplarına Pozitif ve Negatif Semptom Ölçeği (PANSS) uygulanmıştır. Tüm katılımcılara bilişsel forksiyonlarını değerlendirmek için nöropsikolojik testlerden Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST), İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test; AVLT), Stroop Testi ve İz Sürme Testi (Trail Making Test; TMT) uygulanmıştır. Tüm katılımcıların kan örnekleri bilişsel testlerin yapıldığı aynı gün içerisinde saat 08.00 ile 12.00 arasında eşleştirilen hastalar ile kontrol gruplarından eş zamanlı olarak alınmış, serum IL-18, IL-6, IL-2, Eotaxin-1 (CCL11), CCL2(MCP1) seviyeleri ELISA kit kullanılarak ölçülmüştür.

BULGULAR: Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde; AVLT’de her iki şizofreni grubu da kontrole kıyasla anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, uzun süreli bellek, sözel öğrenme eğrisi, tanıyarak hatırlama test bölümlerinde, Stroop testinde bölüm 2 hariç tüm stroop test bölümlerinde, WCST toplam hata sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı kavramsal düzey tepki yüzdesi test bölümlerinde İz sürme testi bölüm B süresi test bölümlerinde daha kötü performans göstermiştir. Çalışmamızda tedaviye dirençli şizofreni ile tedaviye yanıt veren şizofreni grubunda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi sonucunda TMT bölüm B hata sayısı hariç iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki şizofreni grubunda IL-18, IL-2, IL-6, Eotaksin-1(CCL11) seviyeleri kontrole kıyasla daha yüksek saptanmıştır. MCP-1(CCL2) düzeyi yalnızca tedaviye dirençli hasta grubunda kontrole kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Değerlendirilen tüm inflamatuvar faktörler tedaviye dirençli şizofreni hastalarında tedaviye yanıt verene kıyasla daha yüksek saptanmış, yapılan lojistik regresyon modelinde sonuçlarımız aynı kalmıştır.

Tedaviye yanıt veren grupta serum MCP-1(CCL2) düzeyi arttıkça PANSS pozitif negatif ve genel alt ölçek puanının arttığı, tedaviye yanıt veren grupta IL-2 ile PANSS pozitif düzeyinin arttığı saptanmıştır. Serum IL-18, IL-6 ve Eotaksin-1 (CCL11) ile PANSS alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tedaviye dirençli grupta ise bakılan inflamatuvar markerların hiçbiri ile PANSS alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tedaviye yanıt veren grupta serum IL-18 düzeyi arttıkça Wisconsin test kurulumu sürdürmedeki başarısızlık puanının arttığı, tedaviye dirençli grupta serum IL-18 düzeyi arttıkça iz sürme testi A formu hata

sayısının azaldığı, IL-2 düzeyi arttıkça işitsel sözel öğrenme testi geriye dönük bozucu etkinin azaldığı, serum MCP-1 (CCL2) düzeyi arttıkça Wisconsin testi tamamlanmış kategori sayısının azaldığı, serum Eotaksin-1(CCL11) arttıkça işitsel sözel öğrenme tanıma listesi A+B puanının ve Tanıma listesi B puanının azaldığı tespit edilmiştir. Tedaviye yanıt veren şizofreni grubunda IL-18 ile yürütücü işlev bozukluğu ve tedaviye dirençli grupta Eotaksin-1 (CCL11) ile sözel bellek hatırlamada bozulma arasında pozitif ilişki saptanırken her iki grupta da IL-2, IL-6 ile bilişsel bozukluk arasında ilişki gözlenmemiştir.

SONUÇ: Bulgularımız tedaviye dirençli şizofreninin tedaviye yanıt verenden kategorik olarak farklı bir alt tipi olabileceği fikrini destekler niteliktedir. Hastalık süresi, PANSS puanları gibi hastalığa yönelik bulgular ve bilişsel bozulma derecesi aynı olsa bile tedaviye dirençli şizofreni hasta grubunda IL-18, IL-2, IL-6, Eotaksin-1 (CCL11) ve MCP1 (CCL2) gibi inflamatuvar markerlar tedaviye yanıt verene kıyasla yükselmektedir. MCP-1(CCL2)'in sadece tedaviye dirençli şizofreni grubunda kontrole kıyasla yükselmesi, tedaviye yanıt veren grup ile kontrol arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmaması MCP-1(CCL2)'nin tedaviye dirençli şizofreni ayırımında daha ön planda olabileceğini düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Şizofreni, Tedaviye Dirençli Şizofreni, İnflamasyon, İnflamatuvar Marker, IL-18, IL-2, IL-6, Eotaksin-1, CCL11, MCP-1, CCL2, Bilişsel İşlevler, Wisconsin Kart Eşleme Testi, İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Stroop Testi, İz Sürme Testi

SUMMARY

The Relationship Between Serum IL-6, IL-18, IL-2, Eotaxin-1 (CCL11), CCL2 (MCP-1) Levels and Cognitive Functions in Treatment-Resistant Schizophrenia

Objectives: One of the hypotheses focused on in the etiology of schizophrenia is the immune inflammatory system abnormalities and changes in cytokine levels which are small signal molecules involved in these processes. Recently, the hypotheses that treatment-resistant schizophrenia and treatment-responsive schizophrenia may be different diseases rather than being a continuation of each other with different neurobiological processes has come to the fore. The aim of this study was to determine whether there is a difference between serum IL-18, IL-6, IL-2, Eotaxin-1 (CCL11), CCL2 (MCP1) levels among healthy controls, treatment responsive schizophrenia patients, and treatment resistant schizophrenia patients and investigate whether the serum levels of IL-18, IL-6, IL-2, Eotaxin-1 (CCL11), CCL2 (MCP1) are important in predicting the development of treatment resistance, and whether there is a relationship between serum IL-18, IL-6, IL-2, Eotaxin (CCL11), CCL2 (MCP1) levels and the psychopathology of the disease and cognitive symptoms in schizophrenia patients.

Material and Method: Patients who applied to Karadeniz Technical University (KTU) Faculty of Medicine, Farabi Hospital Psychiatry Clinic between August 2021 and April 2022, were diagnosed with schizophrenia according to DSM-5, met the inclusion criteria, did not include the exclusion criteria, and accepted to participate in the study.

When their medical records were examined retrospectively, included 30 patients who were diagnosed with treatment-resistant schizophrenia according to the criteria created by taking into account the treatment-resistance criteria published in 2017 by the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group, included 30 patients who did not meet the treatment-resistance criteria and matched with the treatment resistance group as age, gender and education level, did not include the exclusion criteria and 30 healthy volunteers who met the inclusion criteria matched with the patient group as age, gender and education level, did not include the exclusion criteria and agreed to participate in the study.

After all participants were informed about the study, sociodemographic and clinical data forms were filled. The Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) was applied to the patient groups. Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Auditory Verbal Learning Test (AVLT), Stroop Test and Trail Making Test (TMT), which are neuropsychological tests, were applied to all participants to evaluate their cognitive functions. Serum IL-18, IL-6, IL-2, Eotaxin-1 (CCL11), CCL2 (MCP1) levels of all participants were taken simultaneously from matched patients and control groups between 08:00 am and 12:00 am on the same day of cognitive tests. Serum IL-18, IL-6, IL-2, Eotaxin-1 (CCL11), CCL2 (MCP1) levels measured using the ELISA kit.

Results: Both schizophrenia groups were performed worse compared to the control group in AVLT test sections of instant memory, learning, post-confuse recall, long-term memory, verbal learning curve, recall by recognition, in all Stroop test sections except section 2, in WCST test sections of total number of errors, number of perseverative reactions , perseverative error number conceptual level response and in TMT test section B. In our study, no statistically significant difference was found all cognitive functions test result except for the number of TMT part B errors between the treatment-resistant schizophrenia group and the treatment-responsive schizophrenia group.

IL-18, IL-2, IL-6, Eotaxin-1(CCL11) levels were found to be higher in both schizophrenia groups compared to the control. MCP-1(CCL2) level was found to be higher only in the treatment-resistant patient group compared to the control group. All evaluated inflammatory factors were found to be higher in treatment-resistant schizophrenia patients compared toother schizophrenia group, and our results remained the same in the logistic regression model.

We found a positive correlation between serum IL-18 level and the failure score to maintain the Wisconsin test setup, serum IL-18 level and executive function dysfunction serum Eotaksin-1 (CCL11) level and verbal memory impairment in the treatment-responding group and a negative correlation between as the serum IL-18 level and the number of TMT form A errors , serum IL-2 level and AVLT retroactive interference, serum MCP-1 (CCL2) level and Wisconsin test completed

category, serum Eotaksin-1(CCL11) level and AVLT recognition list A+B score and the Recognition list B score in the treatment-resistant group. And no correlation was observed between IL-2, IL-6 and cognitive impairment in either group.

Conclusion: Our findings support the hypothesis that treatment-resistant schizophrenia may be a categorically different subtype from treatment-responder. Even if the disease duration, PANSS scores, and degree of cognitive impairment are the same, inflammatory markers such as IL-18, IL-2, IL-6, Eotaxin-1 (CCL11) and MCP1 (CCL2) are higher in the treatment-resistant schizophrenia group compared to the treatment-responsive schizophrenia group. The increase in MCP-1(CCL2) only in the treatment-resistant schizophrenia group compared to the control and the absence of statistically significant difference between the treatment-responding group and the control suggests that MCP-1(CCL2) may be more prominent in the discrimination of treatment-resistant schizophrenia.

Key Words: Schizophrenia, Treatment-Resistant Schizophrenia, Inflammation, Inflammatory Marker, IL-18, IL-2, IL-6, Eotaxin-1, CCL11, MCP-1, CCL2, Cognitive Functions, Wisconsin Card Sorting Test, Auditory Verbal Learning Test, Stroop Test , Trail Making Test

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

1994 yılında Trabzon’da doğdu. 2008 yılında Trabzon Cudibey İlköğretim Okulundan 2012 yılında Trabzon Yomra Fen Lisesinden mezun oldu. Aynı yıl Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitim almaya başladı. 2018 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nd eğitimini tamamlayarak mezun oldu. Aynı yıl, Trabzon Vakfıkebir Devlet Hastanesi Acil Serviste pratisyen hekim olarak göreve başladı. 2018 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimine başladı.

E-posta: isilaymanzak@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
SUMMARY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.Hata!
Yer işareti tanımlanmamış.	
ŞEKİLLER DİZİNİ	
TABLolar DİZİNİ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	3
1.1. Şizofreni.....	3
1.1.1. Tarihçe	3
1.1.2. Epidemiyoloji.....	5
1.1.3. Şizofrenide Belirti Örüntüsü.....	6
1.1.3.1. Pozitif (Artı) Belirtiler	7
1.1.3.2. Negatif (Eksi) Belirtiler	7
1.1.3.3. Dezorganizasyon (Dağınıklık) Belirtileri.....	8
1.1.3.4. Bilişsel Belirtiler	8
1.1.3.5. Duygudurum Belirtileri.....	9
1.1.4. Tanı	9
1.1.4.1. Şizofrenide DSM-5 Tanı Ölçütleri	9
1.1.4.2. Şizofrenide ICD-11 Tanı Ölçütleri	10
1.1.5. Etiyoloji	11
1.1.5.1. Genetik Etkenler.....	12
1.1.5.2. Obstetrik Anomaliler ve İntrauterin Enfeksiyonlar	13
1.1.5.3. Nörokimyasal Etmenler.....	13
1.1.5.3.1. Dopamin.....	13
1.1.5.3.2. Serotonin.....	14
1.1.5.3.3. Glutamat	15
1.1.5.3.4. Gaba Amino Butirik Asit (GABA)	15

1.1.5.3.5.	Asetilkolin.....	16
1.1.5.3.6.	Histamin	16
1.1.5.4.	Nöroanatomik ve Nörofonksiyonel Değişiklikler.....	16
1.1.5.5.	Erken Çocukluk, Ergenlik Ve Erişkinlik Döneminde Etkili Olan Faktörler 17	
1.1.6.	Tedavi	17
1.1.6.1.	Farmakolojik Tedavi	18
1.1.6.2.	Elektro-Konvulsif Terapi (EKT).....	18
1.1.6.3.	Psikososyal Tedaviler	18
1.1.7.	Şizofrenide Tedaviye Yanıt, Remisyon ve İyileşme	19
1.1.8.	Tedaviye Dirençli Şizofreni.....	19
1.2.	İnflamasyon.....	21
1.2.1.	Sitokinler.....	21
1.2.1.1.	İnterlökinler.....	22
1.2.1.1.1.	İnterlökin 2 (IL-2).....	23
1.2.1.1.2.	İnterlökin 6 (IL-6).....	23
1.2.1.1.3.	İnterlökin 18 (IL-18).....	24
1.2.1.2.	Kemokinler	25
1.2.1.2.1.	Eotaxin-1 (CCL11).....	25
1.2.1.2.2.	Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1/CCL2)	25
1.2.2.	Şizofreni ve İnflamasyon	26
1.2.2.1.	Tedaviye Dirençli Şizofreni ve İnflamasyon.....	28
1.2.2.2.	Şizofrenide İnflamatuvar Markerlar İle Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki..	28
2.	GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1.	Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	31
2.1.1.	Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	32
2.1.2.	Tedaviye Dirençli Şizofreni Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:	32
2.1.3.	Hasta grubu için çalışma dışı tutulma kriterleri:.....	33
2.1.4.	Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:.....	33

2.1.5. Kontrol grubu için çalışma dışı tutulma kriterleri:	34
2.2. Etik Kurul Onayı, İzinler ve Finansman	34
2.3. Klinik Değerlendirme ve Ölçek Uygulanması.....	34
2.3.1. Yarı Yapılandırılmış Veri Formu	34
2.3.2. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS).....	35
2.3.3. Nöropsikolojik Testler	35
2.3.3.1. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST).....	35
2.3.3.2. Stroop Testi	36
2.3.3.3. İz Sürme testi (Trail Making Test; TMT)	37
2.3.3.4. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test: AVLT).....	38
2.4. Biyokimyasal Analizler	38
2.4.1. Kan Örneklerinin Elde Edilmesi.....	38
2.4.2. Serum İnterlökin-18 (IL-18) Seviyelerinin Belirlenmesi	38
2.4.3. Serum İnterlökin-2 (IL-2) Seviyelerinin Belirlenmesi	40
2.4.4. Serum İnterlökin-6 (IL-6) Seviyelerinin Belirlenmesi	42
2.4.5. Serum Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) Seviyelerinin Belirlenmesi.....	44
2.4.6. Serum Eotaksin (CCL11) Seviyelerinin Belirlenmesi.....	46
2.5. İstatistiksel Yöntem	47
3. BULGULAR.....	49
3.1. Sosyodemografik Veriler	49
3.2. Klinik Veriler	52
3.3. Hastalıkla İlişkili Veriler.....	53
3.4. Bilişsel Testlere İlişkin Veriler	57
3.4.1. Stroop Testi.....	57
3.4.2. İz Sürme Testi	60

3.4.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST).....	62
3.4.4. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT).....	64
3.5. İnflamasyon Parametrelerine İlişkin Veriler.....	68
3.5.1. İnflamatuvar Faktörlerin Regresyon Analizi	73
3.6. İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Hastalık Verileri Arasındaki İlişkiye Ait Veriler.....	78
3.6.1. Tedaviye Yanıt Veren Şizofrenide İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Hastalık Verileri Arasındaki İlişkiye Ait Veriler.....	78
3.6.2. Tedaviye Dirençli Şizofrenide İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Hastalık Verileri Arasındaki İlişkiye Ait Veriler.....	79
3.7. İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Bilişsel Testler Arasındaki İlişkiye Ait Veriler.....	79
3.7.1. Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Bilişsel Testler Arasındaki İlişkiye Ait Veriler	80
3.7.2. Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Bilişsel Testler Arasındaki İlişkiye Ait Veriler	84
4. TARTIŞMA	89
4.1. Sosyodemografik Veriler	89
4.2. Klinik Veriler	90
4.3. Bilişsel İşlevler.....	92
4.4. İnflamatuvar Faktörler	100
4.5. İnflamatuvar Faktörler İle Klinik Belirtiler Arasındaki İlişki.....	106
4.6. İnflamatuvar Faktörler İle Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki	107
4.7. Tedaviye Dirençli Şizofreni Tedaviye Yanıt Veren Şizofreniden Kategorik Olarak Farklı Bir Bozukluk Mudur?	109
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	111
6. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları	114

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit
AVLT	: Auditory Verbal Learning Test (İşitsel Sözel Öğrenme Testi)
BCSF II	: B hücre stimulator faktör II
BHFF	: B hücre farklılaştırıcı faktör
BPRS	: Brief psychiatric rating scale (Kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği)
CGI	: Clinical Global Impression Scale (Klinik Genel izlem Ölçeği)
COMT	: Katekol-O-metil transferaz
CVLT	: California Verbal Learning Test (California sözel öğrenme testi)
DAOA	: D-amino asid oksidaz aktivator
DAT	: Dopamin taşıyıcısı
DISC 1	: Disrupted in schizophrenia 1
DKK1	: Dickkopf-1 ile ilişkili protein
DSM 5	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTNBP1	: Disbindin
EKT	: Elektrokonvulsif terapi
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FA	:Fraksiyonel anizotropi
FGFR2	: Fibroblast büyüme faktör reseptörü 2
GABA	: Gama aminobütirik asit
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz

Glu	: Glutamat
HBF	: Hibridoma büyüme faktör
5-HT	: 5-hidroksitriptaminin
IL	: İnterlökin
INF b2	: İnterferon b2
KTÜ	: Karadeniz Teknik Üniversitesi
LSD	: Liserjik asit dietilamid
MAPK	: Mitojenle aktive olan protein kinazların
MCP1	: Monocyte Kemoatraktan Protein-1
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi'nde
NIMH	: National Institute of Mental Health
NK	: Natural Killer
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
NRG1	: Neuregulin 1
PANSS	: Positive and Negative Syndrome Scale
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PRKCA	: Protein kinaz C alfa
RGS4	: G-protein sinyal düzenleyici 4
SANS	: Scale for The Assesment of Negative Sypmtoms
SAPS	:Scale for The Assesment of Positive Sypmtoms
SPECT	: Single-photon emission computed tomography
SSRI	: Selektif serotonin reuptake inhibitörü
Tc	: Sitotoksik T
TDŞ	: Tedaviye Dirençli Şizofreni

Th	: T helper
TMT	: Trail Making Test (İz Sürme Testi)
TRRIP	: Treatment Response and Resistance in Psychosis (Psikozda Tedavi Yanıtı ve Direnç)
TYVŞ	: Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni
WCST	: Wisconsin Card Sorting Test (Wisconsin Kart Eşleme Testi)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 IL-18 ölçümünde kullanılan standart grafiği	40
Şekil 2 IL-2 ölçümünde kullanılan standart grafiği	42
Şekil 3 IL-6 ölçümünde kullanılan standart grafiği	44
Şekil 4: MCP-1 ölçümünde kullanılan standart grafiği.....	46
Şekil 5: CCL11 ölçümünde kullanılan standart grafiği.....	47
Şekil 6: 3 Grup Arasında IL-18 (pg/ml) Düzey Sonuçları	70
Şekil 7: 3 Grup Arasında IL-2 (pg/ml) Düzey Sonuçları	70
Şekil 8: 3 Grup Arasında MCP-1(CCL2) (pg/mL) Düzey Sonuçları.....	71
Şekil 9: 3 Grup Arasında CLL11(Eotaksin 1) (pg/mL) Düzey Sonuçları.....	71
Şekil 10: 3 Grup Arasında IL-6 (pg/mL) Düzey Sonuçları.....	72

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: Grupların sosyodemografik verilerine ilişkin değerlendirmeler.....	50
Tablo 2: Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) İle Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) İle Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) İle Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında Sosyodemografik Verilere İlişkin Değerlendirmeler.....	51
Tablo 3: Grupların Klinik Verilerine İlişkin Değerlendirmeler	52
Tablo 4: Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) ile Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında Klinik Verilere İlişkin Değerlendirmeler.....	53
Tablo 5: Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubu İle Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda Hastalığa İlişkin Veriler	55
Tablo 6: Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubu İle Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda Tedavide Kullanılan İlaçların Dağılımı.....	56
Tablo 7: 3 Grup Arasında Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	58
Tablo 8: Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) ile Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında Stroop Test Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler.....	59
Tablo 9: 3 Grup Arasında İz Sürmetesti(Trail Making Test;TMT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	60
Tablo 10: Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) ile Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında İz Sürme testi sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler	61
Tablo 11: 3 Grup Arasında Wisconsin Kart Eşleme Testi(WCST) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	63

Tablo 12: Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) ile Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında Wisconsin Kart Eşleme Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	64
Tablo 13: 3 Grup Arasında İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	65
Tablo 14: Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) ile Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	67
Tablo 15: 3 Grup Arasında İnflamatuar Faktör Düzeyleri Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler.....	69
Tablo 16 Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) ile Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında İnflamatuar Faktör Düzeyleri Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler	72
Tablo 17: IL-18 için Yapılan Regresyon Modeli	73
Tablo 18: MCP-1 (CCL2) için Yapılan Regresyon Modeli.....	74
Tablo 19: Eotaksin-1 (CCL11) için Yapılan Regresyon Modeli	75
Tablo 20: IL-6 için Yapılan Regresyon Modeli	76
Tablo 21: IL-2 için Yapılan Regresyon Modeli	77
Tablo 22: Tedaviye Yanıt Veren Şizofrenide İnflamatuar Faktör Düzeyleri İle Hastalık Verileri Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi	78
Tablo 23: Tedaviye Dirençli Şizofrenide İnflamatuar Faktör Düzeyleri İle Hastalık Verileri Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi	79
Tablo 24: Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1(CCL2) (pg/mL), CLL11(Eotaksin 1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle Stroop Testi Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi.....	80
Tablo 25 Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL)	

Düzeyleri İle İz Sürme Testi Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi.....	81
Tablo 26 Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle Wisconsin Kart Eşleme Testi Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi.....	81
Tablo 27: Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle İşitsel Sözel Öğrenme Testi(AVLT) Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi.....	83
Tablo 28: Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle Stroop Testi Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi.....	84
Tablo 29: Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle İz Sürme Testi Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi.....	85
Tablo 30: Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle Wisconsin Kart Eşleme Testi Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi.....	86
Tablo 31: Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi.....	87

GİRİŞ

Şizofreni, pozitif ve negatif semptomların yanında bilişsel işlev bozukluklarının da eşlik ettiği etyolojisi hala tam olarak netleşmemiş heterojen bir hastalıktır. Günümüz tedavi yöntemleri ile halen hastaların %30'u birinci sıra antipsikotik tedaviye yeterli yanıt vermemekte ve tedaviye dirençli şizofreni olarak isimlendirilmektedir (1).

Günümüzde şizofrenide tedaviye yanıtın düzeyi, yalnızca pozitif ve negatif belirtiler açısından değil, aynı zamanda genel iyilik hali, bilişsel işlevler, mesleki ve sosyal işlevsellik yaşam kalitesi kavramları ile birlikte çok boyutlu bir biçimde değerlendirilmektedir (2)(3).

Şizofrenide bilişsel işlevlere yönelik yapılmış olan araştırmalar gözden geçirildiğinde hemen hemen tüm bilişsel alanların etkilenmiş olduğu görülmektedir (4)(5)(6)(7). Şizofrenide görülen bilişsel işlev bozuklukları, sosyal mesleki işlevsellik ve toplum içinde bağımsız yaşama gibi işlevlerde belirleyici bir etmen olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir dizi kesitsel çalışmada, şizofreni hastalarında saptanan sözel öğrenme, bellek, yürütücü işlevler başta olmak üzere çeşitli bilişsel bozukluklar; hastaların günlük yaşam aktiviteleri, sosyal problem çözme yetileri, mesleki çalışma becerileri gibi değişik işlevsellik ölçütlerinin belirleyicisi olarak saptanmıştır (8).

Çalışmaların azlığına ve sonuçların heterojenliğine rağmen, yapılan az sayıda çalışma tedaviye dirençli şizofreni hastalarının tedaviye yanıt veren hastalara kıyasla daha fazla bilişsel bozulma sergilediğini göstermiştir (9)(10)(11).

Şizofrenide etyolojide üzerinde durulan hipotezlerden biri de immün inflamatuvar sistem anormallikleri ve bu süreçlerde görev alan küçük sinyal molekülleri olan sitokin seviyelerindeki değişiklikleridir. Şizofreni hastalarında yapılan sayısız çalışma immün, inflamatuvar sistem anormalliklerini göstermiştir; yapılan metaanalizlerde IL-1RA, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL12, IL-13, IFN- γ , TNF- α başta olmak üzere çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin şizofreni hastalarında anlamlı olarak değiştiği gösterilmiştir (12)(13)(14). İnflamatuvar faktörlerle yapılan çalışmalar ilk epizod psikoz, kronik şizofreni ve tedaviye dirençli şizofreni gibi farklı şizofreni gruplarında farklı inflamatuvar değişikliklerin olduğunu göstermiştir (15).

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarının bir kısmı tedavinin başından itibaren dirençliyken bir kısmı tedavi süreci içerisinde dirençli hale gelmektedir. Tedaviye cevaptaki bu heterojenlik şizofreninin farklı bilisel eksikliklerin ve farklı interlökinlerin eşlik ettiği nörobiyolojik alt tiplerinin olduğu hipotezini doğurmuştur (16)(17)(18).

Tedaviye dirençli şizofreni ve tedaviye yanıt veren şizofreninin farklı nörobiyolojik süreçlerle birbirinin devamı niteliğinde olmaktan ziyade birbirinden farklı hastalık olabileceği görüşü göz önüne alındığında tedaviye dirençli şizofreni hastaları ile yapılacak etyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Bu çalışmanın amacı; sağlıklı kontroller, tedaviye yanıt veren şizofreni hastaları ve tedaviye dirençli şizofreni hastaları arasında serum IL-18, IL-6, IL-2, Eotaxin-1 (CCL11), CCL2 (MCP1) seviyeleri arasında fark olup olmadığını, inflamatuvar faktör düzeylerinin şizofrenide tedaviye yanıtı ve tedaviye direnç gelişimini öngörebilecek öneminin olup olmadığını ve serum IL-18, IL-6, IL-2, Eotaxin-1 (CCL11), CCL2 (MCP1) seviyeleri ile şizofreni hastalarındaki hastalık psikopatolojisi ve bilişsel semptomlar arasında ilişki bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Şizofreni

Şizofreni; sanrı, varsanı gibi pozitif belirtilerle, duygulanımda sığılaşma, sosyal içe çekilme, konuşma miktarında azalma gibi negatif belirtilerle, dikkatte, bellekte, yürütücü işlevlerde bozulma gibi bilişsel belirtilerle giden duygu, düşünce, algı ve davranışı etkileyen, klinik gidişi, tedavi yanıtı ve hastalığın seyri hastalar arasında farklılık gösterebilen çok boyutlu kronik seyirli, yeti yitimine yol açan bir hastalıktır (19).

1.1.1. Tarihçe

Şizofreni bulgu ve belirtileri çok eski zamanlardan beri tanınmaktadır. M.Ö. 1500’lerde Hint metinlerinde, eski çağlara ait Çince yapıtlarda, eski Yunan mitoloji metinlerinde, Tevrat ve Talmut’ta şizofrenide rastlanan davranışlardan söz edilmektedir (20). M.S. 100’lerde Kapadokyalı hekim Arateus’un ve M.S. 200’lerde hekim Soranus’un yazılarında şizofreni tanısını karşılayabilecek bazı vakalar tanımlanmıştır (21).

1800’lerde John Haslam ve George Man tarafından, düşünce bozukluğu, içe kapanma ile iç kökenli bir hastalık olarak tanımlanan hastalığın günümüzde şizofreni olduğu tahmin edilmektedir. 1856 yılında “Démence Precoce” terimini ilk kez Morel tarafından kullanılmıştır. Morel, yayınladığı kitabında 14 yaşındaki bir hastasındaki bilişsel yıkımı ayrıntıları ile anlatmıştır. Fransız psikiyatrist Dominique Esquirol ilk olarak “hallisünasyon” terimini kullanmış, Hecker tarafından 1871’de “hebefreni”, Kahlbaum tarafından 1874’te “katatoni” tanımlanmıştır (21).

Emil Kraepelin, 1899’da hastalığın başlangıç sonlanış ve sınırlarını çizen kapsamlı bir şizofreni tanımlaması yapan ilk ruh hekimidir. Kraepelin o güne kadar farklı adlarla isimlendirilen sanrılar, varsanılar, düşünce yapısında bozulma, negativizm, enkoherans, afektif küntlük, stereotipi ile giden erken yaşta başlangıç ve bilişsel duyuşsal alanlarda tam bir yıkımla sonlanış gibi iki esas ortak özelliğe sahip olan tabloyu “demans preacox” (erken bunama) olarak tanımlamış, psikiyatrik hastalıkları, yıkım gösterenler (dementia praecox) ve yıkım göstermeyenler (manik-depresif psikoz) şeklinde iki grupta toplamıştır. Kraepelin dementia praecox adını

verdiği tabloyu hebefenik tip, katotonik tip ve paranoid tip olmak üzere üç sınıfa ayırmış, kötü son göstermeyen bazı sanrılı vakaları ‘parafeni’; hiçbir zaman varsanı göstermeyen sistemli sanrılıların görüldüğü yıkımın görülmediği vakaları ‘paranoia’ olarak isimlendirmiştir (22)(23).

Eugene Bleuler 1911’de gidiş ve sonlanıştan çok belirti ve bulgular üzerinde yoğunlaşmış, çağrışımların bozulması olarak isimlendirdiği düşünce yapılanması ve belirtilmesindeki parçalanmayı asıl ve en temel belirti saymıştır. Söz konusu çağrışımlardaki yarılmayı vurgulamak için hastalığa ‘’zihnin yarılması’’ “şizofreni” ismini önermiş “dementia preacox” tanımlamasının, “şizofreni grubu hastalıklar” terimiyle değiştirilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Bleuler çağrışımların bozulmasının yanında ambivalansın, afekte küntleşmenin ve otizmin hastalığın asıl bulguları olduğunu söylemiş ve bu asıl belirtilere “birincil belirtiler” denmesi gerektiğini belirtmiş; sanrı, varsanı, katatoni ve motor bozuklukları ise “ikincil belirtiler” olarak tanımlamıştır (21).

1913’de Karl Jaspers hastanın davranışlarının kendi kültüründe de tamamen akıl dışı olarak nitelendirilmesi olarak açıkladığı şizofreni hastasının anlaşılmazlığının, şizofreninin ayırt edici özelliği olduğunu savunmuştur. Kurt Schneider, 1930’larda, düşünce çekilmesi, düşünce sokulması, düşünce yayınlanması, düşüncenin hareketin ve eylemin dışarıdan kontrol edilmesi gibi bizar sanrı ve kişinin kendisi hakkında konuşan ve davranışları ile ilgili yorum yapan sesler gibi varsanılıların üzerinde durmuş bunları birinci sıra belirtiler olarak tanımlayarak bunların şizofreni için patognomonik olduğunu söylemiştir (23). “Schneiderian belirtiler” kavramı, DSM-III’e kadar özellikle İngiltere ve Almanya’ da önemli izler bıraksa da daha sonraki araştırmalar bu belirtilerin şizofreniye özgü olmadığını ortaya koymuştur (23)(24).

1952’de Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından Adolph Meyer’in öncülüğünde yayımlanan DSM-I sınıflamasında; şizofreni, şizofrenik reaksiyonlar şeklinde tanımlanmıştır. DSM-II sınıflamasında “reaksiyon” terimi terk edilmiş, şizofrenik bozukluklar olarak tanımlamış ve bu tanımın içinde yer alan ‘latent şizofreni’ kavramı borderline durumları tanımlamak için önerilmiştir. DSM-III’de dahil etme ve dışlama ölçütleri ilk kez tanımlamış; şizofreni tanısı koyabilmek için

Schneiderien belirtilerinin olduğu bir akut dönemin bulunması, organik etkenlerin ve duygudurum bozukluklarının dışlanması, belirtilerin zeka geriliğinden dolayı olmaması hastalığın 45 yaşından sonra başlamaması ve altı aylık süre şartları getirilmiştir. DSM-III-R'de 45 yalından önce başlaması, ve zeka geriliğinden dolayı olmaması koşulu şizofreni tanı ölçütlerinden kaldırılmıştır. Şizofrenin DSM-IV'te şizofreni ve diğere psikotik bozukluklar başlığı altında toplanmış, 2013 yılında yayımlanan ve günümüzde halen kullanılan DSM-5'de 'Şizofreni Spektrumu ve Diğere Psikotik Bozukluklar' üst başlığı altında sınıflandırılmıştır (25).

1.1.2. Epidemiyoloji

Şizofreni hastalığının yaygınlığı (prevalans) toplumun özelliklerine göre değişen geniş bir aralıkta dağılmaktadır (26). Farklı ülkelerde yapılan çalışmaların sistematik derlemesinde nokta yaygınlık ortancası 4,6/1000 kişi, yaşam boyu yaygınlık ortancası ise 7/1000 olarak bildirilmiştir (27). Türkiye'de yapılan kesitsel epidemiyolojik araştırmada şizofreni yaygınlık ortalaması 8,9/1000 olarak saptanmıştır (28). Sinop iline bağılı bir alandan sağıık kayıtlarının incelenmesi ile yapılan çalışmada şizofreni yaygınlığı 3,6/1000 olarak bildirilmiştir (29). İzmir kent merkezinde yapılan çalışmada ise şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı 7,4/1000 olarak bildirilmiştir (30).

Şizofreni sıklığı (insidans) da yaygınlığı gibi toplumun özelliklerine göre değişen geniş bir aralıkta dağılmaktadır (26). Farklı ülkeleri içeren sistematik derlemede şizofreni yıllık sıklığı 15,2/100.000 olarak bildirilmiştir (31). Türkiye için direk bir veri bulunmamakla birlikte Batı Avrupa'da yaşayan Türk kökenli göçmenlerden elde edilen dolaylı verilerde şizofreni yıllık sıklığı 12,4-63,8/100.000 kişi arasında değişmektedir (32).

Araştırmalarda uzun yıllar cinsiyetler arasında hastalığın sıklığı ve yaygınlığı bakımından önemli fark görülmediğı düşünülürken, son yıllarda yapılan geniş gözden geçirmeler erkeklerde şizofreninin daha sık görüldüğünü göstermiştir (31). Son yıllardaki çalışmalar erkek/kadın oranının 1,4/1 olarak bildirmektedir (33)(34). Şizofreni için ortalama başlangıç yaşı 15-25 olmakla birlikte erkeklerde kadınlara göre hastalık genellikle daha erken yaşlarda başlamaktadır (35)(36). Erkeklerde başlama yaşı ortalama 19 iken kadınlarda 23 civarında olduğı kabul edilmektedir.

Kadınlarda görülme sıklığı menopoz öncesi döneme denk gelen 40-45 yaşlarında ikinci bir zirve yapmaktadır (37).

Şizofreninin ortaya çıkma yaşının bireyin üretken olduğu döneme ve eğitim sürecine özellikle de yükseköğretim yaşlarına denk gelmesi nedeniyle şizofreni hastalarında eğitim süresi genel topluma göre sıklıkla daha düşük, işsizlik, istihdam edilememe ve üretim sürecinin dışında kalma oldukça yüksektir (38)(39)(40). Eğitim düzeyi ve istihdama benzer olarak bekar ve boşanmış olma oranları şizofreni hastalarında daha yüksektir (39).

Sosyoekonomik düzey, doğum öncesi yetersiz bakım, enfeksiyonlar, doğum sonrası stresin fazla olması gibi faktörlerin şizofreni gelişimini etkilediği düşünülmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda yüksek olanlara kıyasla şizofreni hastalığının yaklaşık 5 kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (41).

Şizofreni için öne sürülen risk etmenleri; ailesel genetik yüklülük, otoimmünite, ileri baba yaşı, gebelikte annenin geçirdiği enfeksiyonlar, annenin maruz kaldığı yaşam olayları, doğum sırasındaki koşullar, bakım verenler ve bakım ortamına dair sorunlar, esrar ve metamfetamin kullanımı olarak sıralanabilir (23). Ailede şizofreni ve benzeri hastalık öyküsünün bulunması, düşük premorbid uyum, erken başlangıç yaşı, sinsi başlangıç, hastalık başlangıcında negatif belirtilerin baskınlığı, düşük zeka düzeyi, silik nörolojik bulguların varlığı ve esrar kullanım öyküsü ise şizofrenide kötü gidiş ile ilişkilendirilmektedir (42).

1.1.3. Şizofrenide Belirti Örüntüsü

Şizofreni duygu, düşünce, davranış, biliş gibi çeşitli alanlardaki belirtilerin bir araya gelmesi ile oluşan ciddi işlev kaybına yol açan bir sendromdur. Şizofrenide görülen hiçbir klinik bulgu şizofreni için patognomonik olmadığı gibi; şizofrenide görülen her belirti ve bulgu başka psikiyatrik veya nörolojik bozukluklarda da görülebilir. Şizofrenide görülen belirtiler; pozitif belirtiler, negatif belirtiler, dezorganizasyon (dağınıklık) belirtileri, bilişsel belirtiler, ve duygudurum belirtileri olarak sınıflandırılabilir.

1.1.3.1. Pozitif (Artı) Belirtiler

Şizofrenide en çok dikkat çeken belirti kümesi olan pozitif belirtiler kişinin kendi zihni ve dış dünyada olup bitenleri ayırabilme yetisinde bozulma ile ilgilidir. Pozitif semptomlar temelde sanrılar ve varsanılardır.

Sanrı; aksi yöndeki açık kanıtlara karşın değişmeyen dış gerçeklikle ilgili yanlış çıkarımlara dayanan kültürel ortak inanışla açıklanamayan düşüncelerdir. Sanrılar sadece ruhsal hastalıklarda değil genel toplumda da görülürler. Şizofrenideki sanrılarının farkı hastanın uğraşı düzeyinin yoğunluğunun, hastanın hayatında yol açtığı rahatsızlığın ve sayısının fazlalığıdır (43). Sanrılar kötülük görme, alınma, düşünce okunması, düşünce sokulması, etkilenme, büyüklük, edilgenlik gibi temaları içerebilir.

Varsanı, herhangi bir uyaran olmaksızın algılamanın olmasıdır. İşitme, görme, koku, tat ve dokunma duyularının varsanıları olabilir. İşitme varsanısı şizofrenide en sık görülen varsanı tipidir ve sıklıkla hastalarda sıkıntı, korku ya da öfke gibi duygulara neden olur. Görme varsanısı şizofrenide işitme varsanısından sonra ikinci sıklıkla görülen tiptir, görme varsanısının daha ciddi hastalığa işaret ettiği, negatif ve dezorganize belirtilerle birlikteliğinin daha sık olduğu düşünülmektedir. Koku ve tad varsanılarına çok daha ender rastlanır ve sıklıkla bir arada görülürler (23).

1.1.3.2. Negatif (Eksi) Belirtiler

Negatif belitiler normal işlevlerin azalması ya da kaybı olarak tanımlanabilir. İlk atak psikozda negatif belirti yaygınlığı %50-90 civarındadır ve şizofreni hastalarının %20-40'ında kalıcı negatif belirtilerin olduğu bildirilmiştir (44). Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (National Institute of Mental Health;NIMH) 2006 yılında negatif belirtilerin; duygulanımda düzleşmeyi (küntleşme) konuşmada azalmayı (aloji) içeren duygu dışavurumunda azalma ve avolusyon, asosyallik, anhedoniye içeren istencin azalması olmak üzere iki grupta kümelendiğini belirtmiştir (45).

Carpenter ve arkadaşları 1988'de negatif belirtilerin birincil-ikincil ve kalıcı-geçici olmasına göre sınıflandırılmasını önermiştir. Birincil negatif semptomlar şizofrenideki hastalığın temel özellikleri olarak değerlendirilirken, ikincil negatif

belirtiler; depresyon, anksiyete, psikomotor bozukluklar, nörobilişsel bozukluklar, antipsikotige bağlı ekstrapiramidal sendrom, pozitif belirtiler ve dezorganizasyon ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Birincil, süregelen ve remisyon dönemlerinde de saptanan negatif belirtilerin varlığı ile giden şizofreni eksiklik (defisit) sendromu olarak adlandırılmıştır (46).

1.1.3.3. Dezorganizasyon (Dağınıklık) Belirtileri

Şizofrenide en çok bildirilen belirtilerden olan dezorganizasyon belirtileri; yapısal düşünce bozukluğu, dezorganize davranış, uygunsuz duygulanım ve dikkat bozukluğu olarak sınıflandırılabilir.

Yapısal düşünce bozukluğu, sözel bilişsel bozukluğu ifade etmektedir ve konuşma sırasında fark edilir. Yapısal düşünce bozukluğu; düşünce sürecinde bozulma, çağrışımlarda gevşeme, raydan çıkma, teğetsel konuşma, yenisözcük türetme (neolojizm), sözcük ya da ses tekrarlama (ekolali), sözcük salatası (enkoherans), somut sembolik konuşma ya da hiç konuşmama (mutizm) şeklinde olabilir.

Dezorganize davranış, yapısal düşünce bozukluğunun davranışsal karşılığı olarak düşünülebilir. Başkasının hareketlerini tekrarlama (ekopraksi), törensel yineleyici hareketler (manyerizm) şeklinde olabileceği gibi çevreye tepkiselliğin azalması ile ortaya çıkan katotoni tablosu olarak da görülebilir. Katotoni tablosunda; hareket etmeye direnç gösterme, hareketsiz kalma, uzun süre tuhaf duruşlar alma, balmumu esnekliği, sürekli amaçsız motor etkinlik biçiminde davranış belirtileri görülebilir.

Şizofrenide hastanın düşünce içeriğiyle tamamen ilişkisiz bir duygusal yaşantısı olabileceği gibi hastanın karşılıklı bir konuşmayı sürdürmesini zorlaştıracak derecede dikkat bozukluğu var olabilir.(23)

1.1.3.4. Bilişsel Belirtiler

Şizofreninin çekirdek belirtileri arasında yer alan bilişsel işlev bozukluğu hastalığın her evresinde hatta henüz hastalık başlamadan önce de bulunmaktadır. Şizofrenide görülen bilişsel işlev bozuklukları, sosyal ve mesleki alanlarda toplum içinde bağımsız yaşama gibi işlevlerde belirleyici bir etmen olarak karşımıza

çıkılmaktadır. Bir dizi kesitsel çalışmada, şizofreni hastalarında saptanan sözel öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler gibi çeşitli bilişsel alanlardaki bozuklukların hastaların çalışma, günlük yaşam aktiviteleri, sosyal problem çözme yetileri gibi değişik işlevsellik ölçütlerinin belirleyicisi olarak saptanmıştır (8).

Şizofrenide bilişsel işlevlere yönelik yapılmış olan araştırmalar gözden geçirildiğinde dikkat, sözel bellek, çalışma belleği ve yürütücü işlevler başta olmak üzere hemen hemen tüm bilişsel alanların etkilenmiş olduğu görülmektedir (4)(5)(6)(7).

1.1.3.5. Duygudurum Belirtileri

Şizofrenide duygudurum belirtileri hatsalık gidişi sırasında sıklıkla görülmektedir. Şizofreni hatsalarının dörtte biri yaşamlarının herhangi bir döneminde depresyon tanı ölçütlerini karşılamaktadır (44). Depresyon şizofreni prodrom döneminde, ilk atak sırasında ve psikotik alevlenmelerin yatışmasının ardından daha sık görülmektedir.

1.1.4. Tanı

1.1.4.1. Şizofrenide DSM-5 Tanı Ölçütleri

A. Karakteristik belirtiler: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerin ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması

1. Sanrılar
2. Varsanılar
3. Dezorganize (dağınık-anlamsız) konuşma
4. Belirgin dezorganize ya da katatonik davranış
5. Negatif belirtiler: duygusal küntlük, düşünce içeriğinin yoksullaşması ya da istem yokluğu

Not: Sanrılar bizar ise ya da varsanılar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A tanı ölçütlerinden sadece bir belirtinin bulunması yeterlidir.

B-Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da daha fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır (başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa, kişilerarası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişilememiştir).

C-Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu altı aylık süre en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı ölçütünü karşılayan belirtileri kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel belirtilerin bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle (örneğin acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D-Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun Dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ya da psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü; ya (1) aktif evre belirtileriyle birlikte aynı zamanda majör depresif, manik ya da mikst ataklar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif evre belirtileri sırasında duygudurum atakları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E-Madde Kullanımının/Genel Tıbbi Durumun Dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F-Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla Olan İlişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa Şizofreni ek tanısı konabilir (45).

1.1.4.2. Şizofrenide ICD-11 Tanı Ölçütleri

Temel (Gerekli) Özellikler;

Aşağıdaki semptomlardan en az ikisi (kişinin kendi bildirimi ile veya klinisyen ve/veya diğer bilgi verenler tarafından gözlem aracılığıyla) çoğu zaman 1

ay veya daha uzun bir süre boyunca mevcut olmalıdır. Niteleyen semptomlardan en az biri aşağıdaki a) ile d) maddesinden olmalıdır:

- a) Kalıcı sanrılar (örneğin, büyüklük, alınma, kötülük görme sanrıları...)
- b) Kalıcı varsanılar (en yaygın olarak işitme varsanısı olmakla birlikte diğer duyuşsal alanlardaki varsanıların herhangi birinin varlığı)
- c) Dezorganize düşünme (biçimsel düşünce bozukluğu; örneğin çağrışımlarda teğetsellik, gevşek çağrışımlar, neolojizmler). Şiddetli olduğunda, kişinin konuşması anlaşılmaz olacak kadar tutarsız olabilir ("kelime salatası")
- d) Etki, edilgenlik veya kontrol deneyimleri (yani, kişinin duygularının, dürtülerinin, eylemlerinin veya düşüncelerinin kendisi tarafından üretilmediği, başkaları tarafından zihnine yerleştirildiği veya zihninden geri alındığı veya düşüncelerinin başkalarına yayınlandığı deneyimi)
- e) Duygulanımda küntleşme, aloji veya konuşma azlığı, isteksizlik, asosyallik ve anhedoni gibi negatif belirtiler
- f) Hedefe yönelik aktiviteyi engelleyecek derecede dezorganize davranış (örneğin, tuhaf veya amaçsız görünen davranışlar, davranışı organize etme yeteneğine müdahale eden öngörülemez veya uygunsuz duyuşsal tepkiler)
- g) Katatonik huzursuzluk veya ajitasyon, postür alma, bal mumu esnekliği, negativizm, mutizm veya stupor gibi psikomotor rahatsızlıklar.

Not: Şizofreni bağlamında tam katatoni sendromu mevcutsa, ‘Başka Bir Ruşsal Bozuklukla İlişkilili Katatoni’ tanısı da atanmalıdır.

Semptomlar başka bir tıbbi durumun (örneğin beyin tümörü) bir belirtisi değildir ve yoksunluk etkileri (örneğin alkolden) dahil olmak üzere bir madde veya ilacın (örneğin kortikosteroidler) merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerine bağılı değildir (46).

1.1.5. Etiyoloji

Çok etkenli heterojen bir sendrom olan şizofreninin etiyoijisi toplumsal sınıf, ırk, etnik köken, yaş, cinsiyet, medeni durum gibi demografik özellikleri; aile öyküsü, genetik, otoimmünite, baba yaşı, doğum mevsimi, kentsel çevre, hamilelik ortamı, doğum sırasındaki etkenler, erken çocukluk çağı olumsuz yaşam olayları gibi

yatkınlık oluşturan özellikleri; duygu dışavurumunun yol açtığı stres, madde kullanımı gibi hızlandırıcı özellikleri içeren geniş bir dağılıma sahiptir (47)(48)(49).

Etiyolojideki etkenlerin bir kısmı daha fetüs oluşmadan önce bir etkiye sahipken bir kısmı anne karnında fetüs oluşurken etkide bulunurlar (50). Bu etkenler fetütüsün oluşumundan önce başlayıp doğum ve sonrasında temel olarak sinir hücresinin oluşumunu, sinir hücresinin göçünü, sinaptik budanmayı ve miyelinizasyonu etkilemektedir (49)(50). Doğum sırasında ve doğumdan sonraki dönemde etkili olanların ise limbik sistem, prefrontal korteks sistemlerinin işleyişini etkileyerek dopaminerjik duyarlılaşma ortaya çıkardığı düşünülmektedir (51).

1.1.5.1. Genetik Etkenler

Şizofreni için etiyolojideki en önemli faktörlerden biri genetik yatkınlıktır. En çok risk artışı birinci derece akrabalarda psikozun bulunmasıyla genetik bağın olduğu herhangi bir akrabada psikoz bulunması da şizofreni riskini arttırmaktadır (52)(53)(54). Daha yüksek risk, daha çok genin paylaşılması ile ilişkilidir; üçüncü derece akrabalıkta %12,5 gen paylaşımı, %2 şizofreni geliştirme riski; ikinci derece akrabalıkta %25 gen paylaşımı, %6 şizofreni geliştirme riski; birinci derece akrabalıkta %50 gen paylaşımı, %9 şizofreni geliştirme riski; tek yumurta ikizlerinde ise genetik yapı neredeyse aynıdır ve %50 şizofreni geliştirme riski bulunmaktadır (48)(55)(56).

Bunun yanında birinci derece akrabalarda psikotik bozukluk dışında herhangi bir psikiyatrik rahatsızlık bulunması da şizofreni riskini 2- 3 kat arttırmaktadır (53). En önemli risk artışı ailede bipolar bozukluk varlığında ortaya çıkarken psikiyatrik hastalığı olan kişi sayısı arttıkça risk artmaktadır (54)(57).

Moleküler genetik araştırmaların ile 1q 21-22, 1q 42, 5q 21-23, 6p 22-24, 6q 21-25, 8p 21-22, 10p 11-15, 13q 32-34, 22q 11-12 bağlanma bölgelerinde şizofreni aday genlerinin bulunduğu dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir (58). Şu ana kadar şizofreni ile doğrudan bağlantısı olan bir gen tanımlanmamakla birlikte NRG1 (neuregulin 1), DTNBP1 (disbindin), DISC 1 (disrupted in schizophrenia 1), COMT (katekol-O-metil transferaz), alfa-7-nikotinik reseptör, DAOA (D-amino asid oksidaz aktivator), RGS4 (G-protein sinyal düzenleyici 4), FGFR2 (fibroblast büyüme faktör reseptörü 2), PRKCA (protein kinaz C alfa), G72 gibi özgül aday genler tanımlanmış,

şizofreninin çok sayıda yatkınlık genlerinin (poligenetik), epigenetik ve çevresel etkenlerle etkileşimine dayalı bir mekanizma sonucu ortaya çıktığı öne sürülmüştür (59).

1.1.5.2. Obstetrik Anomaliler ve İntrauterin Enfeksiyonlar

Anne karnındaki ortamın özellikleri temel olarak sinir hücresinin oluşumunu göçünü sinaptik budanmayı ve miyelinizasyonu etkileyerek şizofreni açısından risk oluşturabilmektedir. Annedeki beslenme yetersizliklerinin ve vitamin D, B6, folik asit başta olmak üzere vitamin eksikliklerinin beyin gelişimini etkileyebileceği ve şizofreniye yol açabileceği öne sürülmektedir (60)(61)(62). Anne karnında gelişim sorunları, doğum sırasında meydana gelen atoni, asfiksi gibi komplikasyonlar şizofreni riskini arttırmaktadır (63).

Son zamanlarda ilgi çeken epidemiyolojik bulgu, annenin gebelikte geçirdiği enfeksiyonların çocukta şizofreni riskini arttırmasıdır (64)(65)(66)(67). Öne çıkan enfeksiyonlar arasında influenza virüsü, sitomegalo virüs, herpes simplex 2 virüsü ve toxoplazma gondi vardır (68)(69)(70). Bu bulgular inflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtın sinir hücresinin gelişiminde bazı kritik aşamaları aksatarak şizofreni gelişiminde rol oynadığı görüşünü öne çıkarmıştır (66).

Gebelik sırasında annenin maruz kaldığı yaşam olayları ve stres ile çocukta şizofreni gelişmesi riskinin arttığına dair bildirimler vardır (71). Bunun yanında anne karnında maruz kalınan nikotinin ve yüksek alkolün de çocukta şizofreni riskini arttırdığı saptanmıştır (72)(73).

1.1.5.3. Nörokimyasal Etmenler

1.1.5.3.1. Dopamin

Monoamin nörotransmitter olan dopamin tirozinden tirozin hidroksilaz enzimi ve DOPA dekarboksilaz enzimi ile sentezlenir. Presinaptik veziküllerde depolanan dopamin sinaptik aralığa salındıktan sonra dopamin taşıyıcısı (DAT) ile presinaptik sinir terminaline geri alınır ve yeniden kullanılmak üzere depolanabilir. Nöron içinde monoamin oksidaz A veya B ile, nöron dışında katekol-o-metil-

transfraz ile yıkılır. Dopaminin nigrostriatal yolak, mezolimbik yolak, mezokortikal yolak ve tuberoinfundubular yolak olmak üzere temelde dört yolakta görev alır (74).

Dopaminerjik etkinliği arttıran kokain, amfetamin, levodopa, metilfenidat gibi maddelerin paranoid psikotik durumlara yol açması ve antipsikotiklerin dopaminin metabolizmasını arttırdığını gösteren çalışmalar şizofrenideki psikotik belirtilerin mezolimbik bölgede dopamin aşırı aktifleşmesinin sonucu olduğu hipotezini doğurmuştur (75).

Şizofrenide negatif belirtilerden prefrontal kortikal dopamin azalmasının, psikotik belirtilerden de mezolimbik dopamin artışının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Beyin görüntüleme çalışmalarında prefrontal dopamin aktivitesindeki azalma ile şizofrenideki negatif belirtiler arasındaki ilişki gösterilmiştir (75).

1.1.5.3.2. Serotonin

Merkezi Sinir Sistemi'nde (MSS) beyin sapı Rafe çekirdeğinde triptofan aminoasidinden triptofan hidroksilaz enzimi ile sentezlenen 5-hidroksitriptaminin (5-HT; Serotonin) 15'ten fazla reseptörü bulunmaktadır. Dorsal Rafe'den çıkan projeksiyonlar Korteks ve Striatuma, Median Rafe'den çıkan projeksiyonlar ise limbik bölgeye gider. Ventral Tegmental alan ve Substantia Nigra'daki 5-HT₂ reseptörlerince düzenlenen Rafe uyarımı dopamin nöronlarının aktivitesi ile inhibe olmaktadır. Öte yandan kortikal piramidal nöronlarda 5-HT_{2A} reseptörlerinin serotonin tarafından uyarılması striatumda aşağı akış yönündeki dopamin salınmasını bloke etmektedir. 5-HT_{1A} reseptörlerinin uyarılması ise beyin sapındaki glutamat salınımını azaltır, Striatumdaki dopamin nöronlarına inhibitör etkili olan GABA'nın salınmadığından striatumda dopamin aşağı akış yönünde salınması uyarılır (74).

5-HT_{2A} antagonist ve 5-HT_{1A} agonist özelliği olan antipsikotikler Striatumda dopamin salınmasını azaltarak ekstrapiramidal belirtileri azaltır. Aynı zamanda serotonerjik iletiminin azalmasının prefrontal dopamin miktarını arttırarak negatif belirtilere etkili olduğu düşünülmektedir (74).

Güçlü bir 5-HT_{2A} reseptör antagonisti olan klopapinin serotonin sistemi üzerine etkisi dopamin sistemi üzerine etkisinden daha ön plandadır (76). Klopapinin özellikle tedaviye dirençli şizofreni sağaltımında önemli yeri olması serotonerjik etkinliği bilinen Liserjik Asit Dietilamid (LSD)'nin halüsinojen etkilerinin olması

şizofrenideki serotoninin rolünü destekler niteliktedir. Serotoninin şizofreni ve tedavisindeki rolü dopamin sisteminin etkinliğini düzenlemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (23).

1.1.5.3.3. Glutamat

Esansiyel olmayan bir aminoasit olan glutamat (Glu) MSS'de uyarıcı rol oynayan, öğrenme ve bellek gibi bilişsel işlevler ile motor, somatosensoryal ve otonomik işlevlerin modülasyonu gibi birçok işlevi bulunan NMDA(N-metil-d-aspartat), AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit), kainat gibi iyonotropik reseptörler ve metabotropik reseptörler üzerinden etkisini gösteren bir nörotransmitterdir (74).

Genetik araştırmalarda şizofreni ile ilişkili olduğu bulunan NRG1, disbindin, DISC1 gibi genlerin glutamaterjik iletim ve NMDA reseptör işlevlerinde rol alması, postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarının hipokampus ve talamusunda NMDA reseptör alt ünitelerinde azalma olduğunun gösterilmesi, şizofreni hastalarında PET(Pozitron Emisyon Tomografisi)/ SPECT(Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi) kullanılarak yapılan çalışmalarda NMDA hipofonksiyonu olduğunun, NMDA antagonisti olan fensiklidin ve ketamin ile sağlıklı kişilerde şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel belirtilerine benzer belirtilerinin oluştuğunun, şizofreni hastalarında ise psikotik belirtilerin alevlendiğinin gözlenmesi şizofrenide glutamaterjik sistemin etkili olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır (77)(78)(79)(80).

1.1.5.3.4. Gaba Amino Butirik Asit (GABA)

Beyindeki ana inhibitör nörotransmitter olan GABA, glutamattan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) aracılığıyla sentezlenir (74).

Ölüm ardı çalışmalarda şizofreni hastalarında GAD67, reelin ve parvalbumin mRNA veya proteininde azalma olduğu gözlenmiş ve bu durumun GABA nöron işlev bozukluğu ve kortikal bağlantılardaki senkronizasyonun etkilenmesi ile şizofrenide bilişsel işlevlerde bozulmaya katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (81)(82).

1.1.5.3.5. Asetilkolin

Merkezi sinir sistemi ve otonom sinir sisteminde önemli işlevleri olan asetilkolin, kolin ve asetilKoA'dan kolin transferaz enzimi ile sentezlenmekte asetilkolinesteraz enzimi ile de yıkılmaktadır (74).

Şizofreni hastalarıyla yapılan ölüm ardı çalışmalarda dentat girus ve CA3 bölgesinde, singulat korteks ve frontal lob bölgelerinde alfa7 nikotinik asetilkolin reseptörü bağlanmasında azalma gösterilmiş ve şizofrenide görülen bilişsel işlev bozukluğunun nikotinerjik kolinerjik sistemle alfa7 nikotinik asetilkolin reseptörleriyle ilgili olabileceği öne sürülmüştür (83)(84).

1.1.5.3.6. Histamin

Histidin aminoasidinden dekarboksilaz enzimi ile elde edilen bir amin olan histamin; uyarılma, bilişsel işlev ve enerji dengesi kontrolü ile ilgilidir (74).

Histaminin şizofrenide rolü olabileceğine ilişkin kanıtlar yeterli olmamakla birlikte beyinde NMDA reseptör antagonistleri uygulanması sonrası histaminerjik nöronların hiperaktivitesi saptanmış ve hayvan modellerinde H3 reseptör antagonistlerinin antipsikotik benzeri etkileri olduğu bildirilmiştir (84).

1.1.5.4. Nöroanatomik ve Nörofonksiyonel Değişiklikler

Şizofreni hastalarında yapılan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) çalışmalarında hipokampus, amigdala ve üst temporal girus gibi temporal lob yapıları başta olmak üzere, prefrontal korteks, talamus, ön singulat girus ve korpus kallozum hacim azalması olduğu bildirilmiştir (85)(86)(87).

Şizofrenideki değinilen bir diğer değişiklik lateral ventrikül değişiklikleridir; çalışmalarda şizofrenide görülen bu ventriküler genişlemenin ilerleyici nitelikte olduğu bildirilmiştir (88)(89).

Şizofrenide kortikal alandaki bu değişikliklerin yanında çeşiti bölgeler arasında bağlantı yolları olan beyaz cevher değişiklikleri de gözlenmektedir (90). Sıklıkla frontal ve temporal beyaz cevherde fraksiyonel anizotropi (FA) değer eksiklikleri gözlenmektedir (91)(92). Ayrıca yapılan çalışmalarda; unsinat fasikül, korpus kallosum gibi bağlantı yollarındaki beyaz cevher FA azalması ile yürütücü işlev bozukluğu, negatif belirti yoğunluğu ve hastalığın şiddeti arasında ilişki kurulmuştur (86)(87)(93).

Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında; emosyon regülasyonunda bozulma olan şizofreni hastalarında emosyonların yeniden değerlendirme görevi sırasında prefrontal korteks, insula, orta temporal girus, kaudat çekirdek ve talamusta aktivite azalması olduğu bildirilmiştir (94). Başka bir çalışmada olumsuz emosyon kontrol görevi esnasında şizofreni hastalarında dorsolateral prefrontal korteks aktivitesinin azaldığı saptanmıştır (95).

1.1.5.5. Erken Çocukluk, Ergenlik Ve Erişkinlik Döneminde Etkili Olan Faktörler

Erken çocukluk döneminde bakım verenlerin kaybı, bakım verenden ayrı kalma gibi bakım verenlere ve bakım ortamına dair sorunlar şizofreni gelişmesi riskini arttırmaktadır (96)(97). Bakım verenden ne kadar erken dönemde ayrı kalınırsa risk o kadar artmaktadır (98). Okul çağındaki çocuk için maruz kalınan zorbalık dışlanma gibi okuldaki sosyal ortama dair sorunlar psikoz riskini arttırmaktadır (97)(99).

Ergenlik ve erken erişkinlik dönemlerinde madde kullanımı şizofreni riskini arttırmaktadır. Şizofreni ile en çok ilişkilendirilen maddeler; esrar, metamfetamin, uyarıcılar, LSD gibi halüsinojenlerdir (100)(101)(102). Bunun yanında, göçmen ve etnik azınlıkta olmanın, stres, travmatik yaşam olayları ve kentsel bölgede yaşamının şizofreni geliştirme riskini arttırdığı düşünülmektedir (102)(103)(104).

1.1.6. Tedavi

Tedavide odak nokta psikotik belirtilerin hızla ve hastanın yaşamını daha fazla etkilemeden giderilmesidir. Tedavideki ilkeler; iyi bir terapotik ittifak kurulması, tedavide işbirliğini azaltabilecek bilişsel bozukluk, dezorganizasyon ve yetersiz sosyal destek gibi öğelerin saptanarak müdahale edilmesi, hastanın tedaviye uyumunun ayrıntılı olarak değerlendirilerek mümkün oldukça tedavi planına hastanın da katılmasının sağlanması ve polifarmasiden kaçınılmasıdır (23).

Hastaneye yatışın gerekli olup olmadığı her görüşmede değerlendirilmeli; hastaneye yatırma kararında hastanın çevresine ve kendisine zarar vermesini önleme, yakın gözlem ve ilaç tedavisi gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. İlk psikotik atakta ayırıcı tanının yapılması çok önemlidir. Tekrarlayan ataklarda önceki

ataklarda uygulanan tedavilerin öyküsünün ayrıntılı alınması ve daha önce fayda gördüğü tedavi yöntemlerine göre tedavi planının oluşturulması gerekir (23). Tedavide kullanılan yöntemler; farmakolojik tedavi, elektrokonvulsif terapi (EKT) ve psikososyal tedavilerdir.

1.1.6.1. Farmakolojik Tedavi

Hastalarda en uygun antipsikotik ilacın en etkili ve yan etkilerin en az görülebileceği dozda verilmesi ana ilkedir. Hastalığın yinelenmesini önlemek için akut alevlenme sonrasında da ilacı sürdürmek gerekir. Çalışmalarda akut dönem sonrası ilacı sürdürmeyen hastalarda bir yıl içinde hastalığın depresme olasılığı %60- 75 olarak bildirilmiştir (105).

Tedavi uyumu olmayan hastalarda uzun etkili depo antipsikotikler tercih edilebilir; ancak depo formuna geçilmeden önce hastanın ilacı ağızdan bir süre kullanmasının ardından ilacın yan etkilerinden fazla etkilenmediğinden emin olunmalıdır (105).

Antipsikotik ilaçlarla sanrı ve varsanı gibi pozitif belirtiler büyük ölçüde kontrol altına alınabilirken negatif belirtiler sağaltıma daha dirençlidir. Antipsikotiklerin yanında sağaltımda antidepresanlar, anksiyolitikler, duygudurum düzenleyiciler ve antikolinergikler de sık kullanılan ajanlardır (23).

1.1.6.2. Elektro-Konvulsif Terapi (EKT)

Şizofreni tedavisinde EKT sık kullanılmamakla birlikte; hızlı düzelme amaçlandığında, özkıyım riski yüksek hastalarda, katotoni tablosunda ve ilaç tedavisine yanıt alınamadığında uygulanmaktadır (23).

1.1.6.3. Psikososyal Tedaviler

Şizofrenide farmakolojik tedavi temel olmakla birlikte farmakolojik tedavi ile tek başına istenilen etkiye ulaşılamaz. Yalnızca farmakolojik tedavi gören hastalarda bir yıl içerisinde hastalığın depresmesi ve hastaneye yatma oranı %40 iken ek olarak hasta ve ailesine yönelik destekleyici psikoterapi ve eğitim uygulandığında bu oran %20 ye düşmektedir (106). Şizofrenide başlıca psikososyal tedavi teknikleri; bilişsel davranışçı terapi, destekleyici terapi, sosyal beceri eğitimi ve aile psikoeğitimidir.

1.1.7. Şizofrenide Tedaviye Yanıt, Remisyon ve İyileşme

Şizofrenide tedaviye yanıt kavramı yıllar içinde değişkenlik göstermiş, günümüzde tedaviye yanıtın düzeyi pozitif ve negatif belirtilerin yanında genel iyilik hali, bilişsel işlevler, mesleki ve sosyal işlevsellik, intihar davranışı ve yaşam kalitesi ile çok boyutlu bir şekilde değerlendirilmektedir (107)(108). Bu çok boyutlu değerlendirme ile hastaların ancak %20-35’inde iyi yanıt gözlendiği, %40-55’inde tedaviye rağmen belirtilerin önemli ölçüde sürdüğü ve yaşam kalitesinin düşük olduğu, %10’unda ise tamamen ve kalıcı bir yetiyitimi olduğu bildirilmiştir (109)(110)(111).

2005 yılında Andreasen ve arkadaşları tarafından remisyon için şu ölçütler önerilmiştir; Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS), Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for The Assessment of Positive Sypmtoms; SAPS), Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (Scale for The Assessment of Negative Sypmtoms; SANS) ve Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeğine (Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS) göre hafif veya hafiften daha düşük şiddette puanlanması, bu klinik durumun en az altı aydır devam ediyor olması (112).

İyileşme ise remisyonla ek olarak en az 2 yıl süreyle mesleki işlevselliğin iyi olması, gözetim olmaksızın günlük yaşam etkinliklerini gerçekleştirebilme ve asgari düzeyde sosyal ilişkiler kurabilmeyi ve bu işlevsellik düzeyinin alevlenme olmadan devam edebilmesi olarak tanımlanmaktadır (113).

1.1.8. Tedaviye Dirençli Şizofreni

İlk defa Kane ve arkadaşları tarafından 1988 de tanımlanan tedaviye dirençli şizofreni tanımlandığı dönemde şu ölçütleri içermektedir (114);

1. **Süregelen pozitif psikotik belirtiler:** BPRS(1-7) 4 pozitif belirtiden en az 2’sinin $4 \leq$ puan olması
2. **$\geq$ Orta şiddette ve süregelen hastalık:** Toplam BPRS puanı ≥ 45 ve CGI (Klinik Genel izlem Ölçeği; Clinical Global Impression Scale) ≥ 4 ve son 5 yılda sosyal ve/ veya mesleki işlevsellikte iyilik dönemi olmaması

- 3. Tedaviye yanıtızsızlık :** Son 5 yılda en az 3 birinci kuşak nöroleptik (≥ 2 kimyasal sınıf), ≥ 1000 mg/gün klorpromazin eşdeğer dozunda 6 hafta denenmesi ve bu sürenin sonunda $\leq 20\%$ yanıt alınması

Şizofrenide tedaviye direnç kavramı yapılan çalışmaların sonuçlarının rehberliğinde ilk tanımlandığı zamandan bugüne değişim göstermiştir. Yapılan çalışmalarda yeterli doz ile yapılmış iki antipsikotik denemesine yanıt vermeyen hastaların ancak %7 sinin bir başka denemeye iyi yanıt verdiği gözlenmiş ve artık tedavi direnci ölçütü olarak iki antipsikotiğe yanıtızsızlık kabul görmüştür (115).

Antipsikotik etkinlik için yeterli süre ve ilaç dozu da değişmiş; 4-6 haftalık bir dönem ile D2 reseptörlerin %65-70 oranında bloke edilmesinin yeterli olduğu gösterilmiştir (115)(116)(117). 400 mg klorpromazin ile D2 reseptörlerin %80-90'ı bloke olmakta daha yüksek dozlarda ilaç kullanımında ise antipsikotik etkinlikte bir artış olmamaktadır (118)(119)(120). Bu nedenle antipsikotik etkinlik için önerilen antipsikotik dozu çoğu çalışmada günde 400-600 klorpromazin eşdeğer dozu olarak kabul görmektedir (121)(115)(117).

Tedaviye direnç kavramında ortak ölçütler belirlemek için Psikozda Tedavi Yanıtı ve Direnç (Treatment Response and Resistance in Psychosis; TRRIP) Çalışma Grubu 2017'de şizofrenideki klinik denemelerin ayrıntılı bir sistematik incelemesi sonucunda ortak fikir birliği ile şu ölçütleri sıralamışlardır (122);

1. Onaylanmış derecelendirme ölçekleri (Örn. PANSS, BPRS, veya semptomlar için SANS ve SAPS ve işlevsellik ölçüsü olarak SOFAS (<60 puan) ile ölçülen semptomlar en az orta şiddette olmalı ve en az 12 hafta sürmeli
2. Yeterli doz ve sürede en az iki antipsikotik ilaç denemesi ile semptomların %20'den fazla azalmaması
3. Tedavi yeterliliğinin olması için her biri için %80 D2 blokajı sağlayan en az 600 mg klorpromazin eşdeğeri terapötik bir ilaç dozunda en az 6 hafta ile en az iki antipsikotik denenmeli
4. Tedavi uyumunu değerlendirme için ise en az bir antipsikotik kan seviyesi bakılmalı veya en az iki kaynaktan (örneğin, hap sayıları, dağıtım tablosu

incelemeleri, hasta/bakıcı raporları) geçmiş tedavi yanıtı hakkında bilgi edinilerek tedavi uyumunun sağlandığına emin olunmalı

1.2. İnflamasyon

İnflamasyon; dokularda fiziksel, kimyasal veya patojenler tarafından meydana getirilen hasara karşı gelişen fizyolojik bir savunma mekanizmasıdır. İnflamasyon çeşitli karmaşık hücresel ilişkilerle dokuyu iyileştirip ya da yeniden şekillendirip organizmada homeostazisi yeniden sağlar (123).

Bu savunma sisteminin fizyolojik dengesinin bozulması ile bazı durumlarda oluşturduğu etki asıl hasarın odağını aşarak sistemik bir yayılım göstererek birçok hastalığın patofizyolojisinin temelini oluşturmaktadır. İnflamasyonun ana hücreleri polimorfonükle lökositler, sitoplazmasında birçok enzim içeren granülositlerden, monosit ve lenfositlerden meydana gelir. Bu ailenin en geniş grubu bazofil, eozinofil ve nötrofil içeren granülositlerdir. Monositler, makrofajların (alveolar makrofaj, histiosit, mikrogliya, kupffer hücreleri) dokuda bulunan prekürsörleridir. Lenfositler ise doğal bağışıklıkta görev alan doğal öldürücü (Natural Killer; NK) hücreleri ve edinilmiş bağışıklıkta görev alan T ve B hücreleri içerir (124).

Doğal immün yanıt bellek oluşturmaz, ana görevi özgül olmayan bir şekilde patojenleri yok etmek ve antijen spesifik T ve B lenfositleri stimüle ederek edinsel bağışıklık sistemini aktifleştirmektir. Edinsel bağışıklık ise spesifik patojenleri tanıır; aynı patojenle ikinci karşılaşmada bellek hücreler tarafından tanınma gerçekleşir ve hızlı güçlü bir immün yanıt gelişir. Th0 hücreleri spesifik sitokinlere cevap olarak Th1 veya Th2 hücrelerine dönüşerek inflamatuvar yanıtı başlatırlar (125).

Th1 hücreleri IFN-gama, IL-2 salgılayarak hücresel immün yanıtta görev alırken; Th2 hücreleri başlıca IL-4, IL-10 ve IL-13 salgılayarak humoral immün yanıtta görev alırlar (126). İntraselüler bakteri ve virüslere karşı bağışıklıkta ve otoimmun hastalıklarda (multipl skleroz ve romatoid artrit gibi) hücresel bağışıklık rol alırken, humoral bağışıklık ekstraselüler parazitler ve alerjik reaksiyonlarda görev almaktadır (127).

1.2.1. Sitokinler

Sitokinler; organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan, hücreler arasında mediatör olarak davranan, immün sistem dışındaki hücreler tarafından da üretilen, antikor olmayan proteinlerden oluşan bir gruptur. Sitokin ağı denilen birbiriyle ilişkili proteinler sistemi ile sinyal iletimi oldukça değişkendir ve hem koruyucu hem de hasar verici tepkilere neden olabilir. Bir sitokin, diğer sitokinlerin sentezini etkileyip bir kaskad başlatabileceği gibi diğer sitokinlerin üretimini bastırabilir. Sitokinler genellikle öncül proteinler olarak depolanamazlar; bağışıklık yanıtta ihtiyaç duyulduğunda üretilirler. Sitokinler hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtı dahil olan hücre türleri tarafından üretilirler. Doğal bağışıklık sisteminde başlıca rol oynayan sitokinler; TNF- α , IL-1, IL-10, IL-12, tip I interferonlar (IFN- α ve IFN- β), IFN- γ , ve kemokinlerken kazanılmış bağışıklık sistemde başlıca rol oynayan sitokinler; IL-2, IL-4, IL-5, TGF- β , IL-10 ve IFN- γ 'dır (124)(128).

Sitokinler inflamatuvar süreci başlatabildikleri gibi durdurabilirler; süreci aktive edenler pro-inflamatuvar, aksine baskılayanlar ise anti-inflamatuvar sitokinler olarak tanımlanırlar. Başlıca pro-inflamatuvar sitokinler IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α iken başlıca anti-inflamatuvar sitokinler IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β 'dır. Sitokinler hedef hücreler üzerindeki spesifik reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır ve sitokin salgılanan aynı hücrede etki oluşturuyorsa otokrin, yakındaki bir hücrede etkiliyse parakrin, dolaşım aracılığıyla uzak bir hücrede etki oluşturuyorsa endokrin olarak adlandırılırlar (129).

Sitokinler başlıca; monokinler, lenfokinler, interlökinler ve kemokinler olarak sınıflandırılabilir. Monokinler; tek çekirdekli fagositik hücreler tarafından üretilen, lenfokinler; aktive lenfositlerden özellikle Th hücreleri tarafından üretilen, interlökinler; lökositler arasında mediatör olarak hareket eden, kemokinler ise öncelikle lökosit göçünden sorumlu küçük sitokinlerdir (124)(128).

1.2.1.1. İnterlökinler

Lökositler arasında mediatör olarak hareket eden interlökinler, B ve T lenfositlerin spesifik olarak gelişme ve farklılaşmasını düzenler, lenfopoezde ve immün cevabın kontrolünde rol alırlar (128).

1.2.1.1.1. İnterlökin 2 (IL-2)

IL-2, 15400 molekül ağırlığında 133 aminoasitten meydana bir proteindir. IL-2 Tc (sitotoksik; CD4) hücreleri başta olmak üzere Th (T helper; CD8) hücleri, medüller tümositler ve büyük granüllü lenfositlerden salınabilirler.

T hücresinin IL-2'ye cevap vermesi için öncelikle bir antijen veya mitojenle uyarılması gereklidir. Uyarı olunca T hücresi G0 fazından G1 fazına girer, yüzeyinde IL-2 reseptörü oluşur ve IL-2 salgılamaya başlar. Meydana gelen IL-2 salgılandığı hücreyi uyararak hücrenin proliferasyonu sağlar. Salgılanan IL-2, T ve B hücrelerinin proliferasyonunu sağlar, lenfokin salınımını sitümüle eder, makrofajların öldürücü kapasitesini, NK hücrelerin aktivitesini, immunoglobulin yapımını, büyük granüler lenfositlerin aktivitesini artırır ve anjiogenezise neden olur. IL-2 daha yüksek konsantrasyonlarda B lenfositlerinin antikor yapımını ve proliferasyonunu sağlar (124)(128). IL-2 nin merkezi sinir sisteminde dopamin metabolizması da dahil olmak üzere bazı nörotransmitter sistemlerini modüle ettiği gösterilmiştir (130)(131).

1.2.1.1.2. İnterlökin 6 (IL-6)

26 kd ağırlığında 184 aminoasitten oluşan IL-6; başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelyal hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilmektedir. Bunun yanında yapılan çalışmalarda lenfosit, monosit, mesane ve akciğer hücreleri, kardiyak miksoma, myeloma ve hipernefroma gibi tümör hücrelerinde de IL-6 oluşturulabildiği gösterilmiştir (132)(133).

IL-6; B hücre stimulator faktör II (BCSF-II), interferon b2 (INF-b2), myeloma/plazmasitoma büyüme faktör, hibridoma büyüme faktör (HBF), hepatosit stimule edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktör (BHFF) ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktör olarak da bilinmektedir. B lenfositlerin antikor yapabilmesi için gerekli temel faktörlerden biri olan IL-6 mitojen ile uyarılmış lenfositlerin IgG, IgM, IgA yapan plazma hücrelerine dönüşümünü artırır, IL-2 reseptör ekspresyonunu artırarak timosit ve dalak T lenfositlerden sitotoksik T lenfosit oluşumunu sağlar, makrofajlarda C3b, Fc gamma reseptör belirginleşmesi ve fagositozu artırır (133)(134).

IL-6, IL-1B ve TNFa ile birlikte karaciğerden CRP, alfa 1 antitripsin, alfa2 makroglobülin gibi çeşitli maddelerin salınmasının yanında TGF-B ile birlikte ortamda varlığında naif T hücrelerinden Th17 hücresine dönüşümü gerçekleştirir.

IL-6'nın merkezi sinir sistemi mikroglialarından da salındığı gösterilmiş, bunun yanında popülasyon temelli longitüdüal bir çalışmada artmış kan IL-6 seviyeleri doz bağımlı olarak artmış psikotik deneyimle ilişkili bulmuştur (135).

1.2.1.1.3. İnterlökin 18 (IL-18)

İnterlökin-1 ailesinden pro-inflamatuar bir sitokin olan IL-18, başlangıçta Th1 hücrelerinden interferon üretimini indükleyen bir faktör olarak keşfedilmiş olmasına rağmen yapılan çalışmalarda farklılaşmamış T hücreler, NK hücreler ve mast hücrelerine etki ederek çeşitli sitokinlerin salınımında etkili olduğu gösterilmiştir (136).

IL-18'in pleotropik bir etkisi mevcuttur. IL-12 ile birlikteliğinde T hücrelerden IFN- γ , FASL, TNFA; IL-2 birlikteliğinde natural killer hücrelerden IL-4, IL-9, IL13, CD40L; IL-3 birlikteliğinde mast hücrelerinden IL-4 ve IL-13 üretimini indükler. Bu nedenle, IL-18 hem doğuştan gelen bağışıklığı hem de edinilmiş bağışıklığı uyarır. Yapılan çalışmalarda IL-18 reseptörünün (IL-18R) epitel hücreleri ve sinir hücreleri gibi immün olmayan hücreler tarafından da ifade edildiği ve hücre hayatta kalması ve farklılaşmasında rol oynadığı gösterilmiştir (136)(137).

IL-18 pro-inflamatuar aktivitenin yanında beyinde nöronal hücre ölümünün tanıtımında, optimal mikrogliya aktivasyonu için nörodejeneratif koşullarda disfonksiyonda ve hipokampal nöronlarda bazal sinaptik transmisyonun kolaylaştırılmasında da rol oynar. Ayrıca MSS'de nöroinflamasyon ve nörodejenerasyona neden olan sitotoksik ve inflamatuvar süreçleri düzenlediği gösterilmiştir (138). Yapılan son çalışmalar IL-18'in doğrudan nöronal hücreler üzerinde etkili olabileceğini ve spesifik genlerin ekspresyonunu düzenleyerek sinaptik plastisitede ve yetişkin nöroenezinin sürdürülmesinde rol oynayabileceğini önermiştir (139). IL-18 sinyallemesinin mitojenle aktive olan protein kinazların (MAPK) aktivasyonuna yol açtığı ve bunun NMDA reseptör fonksiyonunun ve dolayısıyla bellek oluşumunda önemli rol alan uzun vadeli potansiyasyonu (Long-Term Potentiation; LTP)'nun bozulmasına neden olabileceği bildirilmiştir (140).

1.2.1.2. Kemokinler

Kemokinler; enfeksiyon bölgelerine lökositleri yönlendiren ve hangi hücrenin epitelden geçip nereye gideceğini belirleyerek lenfosit trafiğinde rol oynayan; lökositler, endotelial hücreler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen kemotaktik ajanlardır. Heparin bağlayan proteinler olan kemokinler, inflamasyonda ve homeostazda lökositlere ve stem hücrelere kemotaksi yaptırır, lökosit migrasyonunu sağlar (141)(142).

MCP-1 (CCL2) ve Eotaxin-1 (CCL11)'in aralarında bulunduğu kemokinler, lökosit endotelial hücre ilişkilerinde, T ve B hücre matürasyonunda, T ve B hücre iletişimde ve primer immün cevabın oluşmasında etkin rol oynar. Ayrıca anjiyogenez ve lökosit degranülasyonu gibi süreçlerin de gerçekleşmesine yardımcı olurlar (143).

1.2.1.2.1. Eotaxin-1 (CCL11)

Eotaxin-1(CCL11), eozinofillerin enflamatuvar bölgelere seçici olarak katılmasında rol oynayan bir kemokindir. Eozinofillerin hücre yüzeyinde eksprese edilen CCR3 reseptörlerine bağlandıktan sonra bir dizi hücre içi sinyalleme kaskadını aktive ederek, enflamatuvar bölgelere eozinofil alımına yol açar. Eozinofillerin yanı sıra, kemokin reseptörü CCR3, bazofiller, mast hücreleri ve Th2 lenfositlerinde de eksprese edilir. Eotaxin-1 (CCL11), bağlanması ile Th2 lenfositlerde IL-4, IL-5, IL-13 üretimi gerçekleşir (144).

Eotaxin-1 (CCL11)'in epitel hücreleri, fibroblastlar, kondrositler ve dokuda yerleşik makrofajlar tarafından salınabileceği gibi santral sinir sisteminde koroid pleksus epitel hücreleri, perisitler, astrositlerden de salınabileceği gösterilmiştir (145). Bunun yanı sıra Eotaxin-1 (CCL11)'in kan beyin bariyerini geçebildiği de gösterilmiştir (146).

1.2.1.2.2. Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1/CCL2)

MCP-1 (CCL2), monosit göçü ve infiltrasyonunda rol oynayan güçlü bir proinflamatuvar kemokindir ve fizyolojik koşullar altında astrositler, mikrogliya ve nöronlar tarafından yaygın olarak ifade edilir (147)(148).

MCP-1 (CCL2), monositlerin ve makrofajların inflamasyon bölgelerine çekilmesi için güçlü bir aracı olarak kabul edilmesine ek olarak, inflamatuvar hücrelerin kan beyin bariyeri boyunca trans-endotelyal göçüne aracılık eder ve santral sinir sisteminde kemotaktik gradyanlar oluşturarak lokal inflamatuvar yanıtı modüle eder (149). MCP-1 (CCL2)'in nöral progenitör hücrelerin göçünü etkileyerek bir nöromodülatör görevi görebilmenin yanında nörodejenerasyonda doğrudan rol oynadığı düşünülmektedir (150)(151).

1.2.2. Şizofreni ve İnflamasyon

Şizofrenide etyolojide üzerinde durulan hipotezlerden biri de inflamatuvar sistem anormallikleri ve bu süreçlerde görev alan küçük sinyal molekülleri olan sitokin seviyelerindeki değişiklikleridir. Şizofreni hastalarında yapılan sayısız çalışma inflamatuvar sistem anormalliklerini göstermiştir. Yapılan meta-analizlerde IL-1RA, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL12, IL-13, IFN- γ , TNF-alfa başta olmak üzere çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin şizofreni hastalarında anlamlı olarak değiştiği gösterilmiştir (12)(13)(14).

Beyin omurilik sıvısında bulunan inflamatuvar faktörlerin düzeylerinin bir meta-analizi, şizofreni hastalarında beyin omurilik sıvısında pro-inflamatuvar faktörlerin düzeylerinin arttığını, anti-inflamatuvar faktörlerin düzeylerinin ise azaldığını bildirmiştir (152).

IL-18'in şizofreni etyolojisinde rol oynadığı düşünülen mikrogial aktivasyonu tetiklediğini bildirmiştir (153)(154)(155). IL-18 ve şizofreni ilişkisini araştıran çalışmaların sayısı sınırlı olmasına rağmen yapılan bir meta-analizde hem kronik şizofreni hastalarında hem de ilk epizod psikoz hastalarında IL-18'in yükseldiği ve bu yükselmenin kronik şizofreni hastalarında daha belirgin olduğu, ilk epizod psikoz hastalarında ise IL-18'de sınırdan bir artış olduğu vurgulanmıştır (156).

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum, plazma ve beyin omurilik sıvısında IL-2 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (13)(157)(158)(159)(160)(161). Buna karşılık IL-2 seviyesinin şizofreni hastalarında azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (162)(163).

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda Eotaksin- 1(CCL11)'in şizofreni hastalarında yükseldiği gösterilmiştir (114)(115)(116)(164) Yapılan bir çalışmada

Eotaksin-1 (CCL11)'in diğer dört inflamatuvar faktörle (sTNF R1, sTNF-R2, IL 10 ve IL-4) birleştirilmesinin, %70.0 duyarlılık ve %89.4 özgüllük ile şizofreni tanısını öngörmeyi sağladığı bildirilmiştir (15). Başka bir çalışmada ise Eotaksin-1 (CCL-11) 'in IL-1, IL-1RA, TNF- α , sTNF-R1, sTNFR2 ve MCP-1 (CCL-2) ile bir kombinasyonunun şizofreniyi öngörebileceği gösterilmiştir (165).

Artan Eotaksin-1 (CCL11) seviyeleri, telomer uzunluğu ve gri madde hacmi ile negatif bir korelasyon göstermektedir (166). Şizofreni hastalarında artan Eotaksin-1 (CCL11) düzeyleri, fizyolojik anormallikler, azalmış telomer uzunluğu, bilişsel bozulma ve ciddi tıbbi hastalıklara yatkınlığı içeren çok faktörlü bir model ile biyolojik hızlandırılmış yaşlanma süreci ile ilişkilendirilmiştir (117)(118).

Yakın zamanlı yapılan 16 çalışmanın derlemesinin sonucunda klinik psikoz riski taşıyan bireylerin, kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek IL-6 seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (167). Yapılan bir doğum kohortunda şizofreni hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek kan IL-6 seviyeleri olduğu ve daha yüksek kan IL-6 seviyelerinin daha küçük hipokampal hacimlerin öngörücüleri olduğu bildirilmiştir (168). Popülasyona dayalı, boylamsal bir çalışma, dokuz yaşında yüksek kan IL-6 düzeylerinin, on sekiz yaşında doza bağlı artan psikotik deneyimler ve psikotik bozukluk riski ile ilişkili olduğu bildirmiştir (135).

MCP-1(CCL2)'in, şizofreni etyolojisinde yeri olan mikrogliya aktivasyonunda da rol oynadığı bildirilmiştir (169). Ek olarak, hayvan çalışmalarında MCP-1 (CCL2)'nin substantia nigra dilimlerinde dopaminerjik nöronlara uygulanmasının hücre uyarılabilirliğini ve dopamin salınımını arttırdığı gösterilmiştir (170).

Birçok çalışmada şizofreni hastalarında serum MCP-1(CCL2) düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (12)(171)(172)(173)(174)(175). Birinci epizod psikozunda ve kronik şizofrenide MCP-1(CCL2) düzeylerinin arttığına ilişkin meta-analitik raporlar mevcuttur (176)(177). Buna karşın şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında MCP-1 (CCL2) düzeyi açısından anlamlı farklılık tespit edilmeyen çalışmalar da mevcuttur (178)(179). Yapılan bir diğer çalışmada ilk epizod şizofreni hastalarında plazmada MCP-1 (CCL2) düzeylerinin arttığı, ancak beyin omurilik sıvısında artış olmadığı gözlemlenmiştir (177).

1.2.2.1. Tedaviye Dirençli Şizofreni ve İnflamasyon

Tedaviye dirençli şizofreni ile inflamasyonun ilişkisini araştıran çalışmada subklinik inflamasyon, şizofrenide tedaviye direnç ile ilişkilendirilmiştir (180). Tedaviye dirençli hastalarının yapılan çalışmalarda IL-2, IL-6, Eotaksin-1(CCL11), MCP-1 (CCL2)'in serum seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (3)(15)(180)(165)(166)(183)(180)(184).

Yapılan bir çalışmada artmış IL-6 ve Dickkopf-1 ile ilişkili protein (DKK1) ile birleştirilen artan Eotaksin-1(CCL11) seviyelerinin antipsikotiklerle tedaviye yanıtızsızlık durumunu öngörebileceği bildirilmiştir (184).

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında IL-6 düzeylerinin tedaviye yanıt veren hastalardan daha yüksek olduğu ve subklinik inflamasyonun, tedaviye direnç ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (180). Benzer bir çalışmada daha yüksek IL-6 seviyelerinin kronik ve dirençli hastalarda tedavi direnci ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (183). Frydecka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek IL-6 seviyelerini kötüleşme ile kronik şizofreni seyri ve daha kötü bilişsel performans ile ilişkilendirmiştir (185). İlk epizod şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada ise daha yüksek IL-6 seviyeleri tedavi direnci ile ilişkilendirilmiştir (186).

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında MCP-1(CCL2)'in direnç için yordayıcı olabileceği önerilmiştir.(15)

Çalışmalarda IL-18'in kronik şizofreni hastalarında anlamlı olarak yükseldiği ve bilişsel bozukluklarla ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte tedaviye dirençli şizofreni hastalarında IL-18 şu anki literatür bilgimize göre henüz çalışılmamıştır (187)(188).

1.2.2.2. Şizofrenide İnflamatuvar Markerlar İle Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki

IL-18'in sıçan dentat girusunda hücresel bir öğrenme olan uzun vadeli potansiyasyonu (Long-Term Potentiation; LTP) azalttığı gösterilmiştir (140). İlk epizod henüz ilaç almamış şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda serum IL-18 artışı ile gecikmeli hatırlamada bozulma, dikkat ve dil alt skorlarında azalma arasında bir ilişki bildirilmiştir (189). Antipsikotik tedavi almamış ilk epizod psikoz

hastalarında yapılan bir diğer çalışmada plazma IL-18 ile İz sürme testi Bölüm A performansı arasında pozitif bir ilişki, sözel akıcılık performansı arasında negatif bir ilişki gözlemlenmiştir (190). Kronik şizofreni hastalarında yapılan çalışmada ise serum IL-18 artışı ile anlık ve gecikmeli bellek bozukluğu arasında ilişki bildirilmiştir (187)(188).

Hayvan çalışmalarında IL-2'nin hipokampal nöronlar üzerinde nörotrofik ve nöromodülatör etkilere sahip olduğu ve öğrenme, hafıza başta olmak üzere bilişsel işlevler üzerinde önemli etkileri olduğu bulunmuştur (130)(131). Şizofreni hastalarında IL-2 seviye yüksekliği ile bilişsel işlevler arasında negatif korelasyon olduğunu gösterilmiştir (181)(163).

Yapılan çalışmalarda yüksek kan IL-6 seviyeleri; sözel bellek, dikkat, çalışma belleği, yürütücü işlevler, kodlama, hatırlama gibi bilişsel işlevlerinde bozulma ile ilişkilendirilmiştir (185)(191)(192)(193)(194)(195)(196). Bunun yanında IL-6'nın şizofreni hastalarında daha yavaş psikomotor performansla ilişkili olduğu da bildirilmiştir (178). 151 şizofreni hastasından oluşan bir örnekleme, daha yüksek kan IL-6 seviyeleri, rakam sembol kodlama ve sözel öğrenme görevlerinde daha kötü performans ile ilişkilendirilmiştir (185). Ancak yapılan bir kohort çalışmasında bilişsel işlevler California sözel öğrenme testi (California Verbal Learning Test , CVLT) ile değerlendirilmiş ve IL-6 ile bilişsel bozulma arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (197).

Bilişsel işlevler ve Eotaxin-1 (CCL11) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda artan Eotaxin-1 (CCL11) düzeyinin bilişsel işlevlerde bozulmayla ilişkili olduğu bildirmiştir (176)(198). Şizofreni hastalarında artan Eotaxin-1 (CCL 11) seviyeleri ile dikkat, çalışma belleği, epizodik ve semantik bellek ve yürütücü işlevlerdeki bilişsel bozukluklar arasında oldukça anlamlı ilişkiler gözlemlenmiştir. (114)(118)(165)(166) Yapılan başka bir çalışmada Eotaxin-1 (CCL-11)'in daha yüksek serum seviyeleri semantik ve epizodik bellek puanlarında önemli ölçüde düşüşle ilişkili olduğu bildirilmiş ve aynı çalışmada Eotaxin-1 (CCL11)'in endojen biliş bozan kemokin olabileceği sonucuna varılmıştır (199). Bunların yanında artan Eotaxin-1 (CCL11)'in bilişsel esneklik göreviyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (114).

MCP-1 (CCL2) ve bilişsel bozulmayı inceleyen 233 çalışan yetiştikten oluşan bir İsveç örneğinde, daha yüksek kan MCP-1 (CCL2) seviyeleri epizodik hafızada daha fazla bozulma ile ilişkilendirilmiştir (200). Benzer şekilde bir kohortta MCP-1(CCL2)'in artan kan seviyeleri, hafızada bozulma ile ilişkilendirilmiştir (201). İlk epizod psikoza olan 28 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, yüksek kan MCP-1 (CCL2) düzeylerinin öğrenme, epizodik bellek ve çalışma belleği ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (179). MCP-1 (CCL2)'in daha kötü bilişsel esneklik ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (202).

Al-Hakeim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bilişsel bozulmanın daha ön planda olduğu şizofreni alt tipi tanımlamışlar ve major nörokognitif psikoz adını verdikleri bu alt tipte MCP-1 (CCL2)'in ve Eotaxin-1 (CCL11)'in arttığını bulmuşlardır (165). Ancak bunun aksine Asevedo ve arkadaşları şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında MCP-1 (CCL2) ile bilişsel işlevlerin herhangi bir ilişkisini bulamamıştır (203).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmada hasta grubu olarak, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Psikiyatri Kliniğine Ağustos 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında ayaktan başvuran en az bir klinisyen tarafından klinik görüşme ile değerlendirilerek DSM-5'e göre Şizofreni tanısı konulan araştırmayı yürüten klinisyen tarafından yapılan ikinci bir görüşme ile DSM-5'e göre Şizofreni tanısı doğrulan, dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir. Hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük incelenerek Psikozda Tedavi Yanıtı ve Direnç (Treatment Response and Resistance in Psychosis; TRRIP) Çalışma Grubu 2017'de şizofrenideki klinik denemelerin ayrıntılı bir sistematik incelemesi sonucunda yayınladıkları tedaviye direnç ölçütleri(122) ön planda tutularak sıralanan ölçütlere göre tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli olmak üzere ayrılmıştır. Saptanan 91 tedaviye dirençli şizofreni hastasının 27'si duygudurum bozukluğu, 3'ü obsessif kompulsif bozukluk, 11'i alkol madde bağımlılığı, 4'ü mental retardasyon, 2'si primer parkinsonizm eş tanısı varlığı 1'i geçirilmiş beyin kanaması, 1'i geçirilmiş menenjit öyküsü, 2'si romatoid artrit, 1'i ankilozan spondilit, 1'i kolon kanseri varlığı, 5'i bilişsel testleri çözmek için yeterli eğitim düzeyine sahip olmaması (okur yazar olmaması), 3'ü çalışmaya katılmayı kabul etmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakılmış olup toplamda 30 tedaviye dirençli şizofreni hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Tedaviye dirençli hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi olarak eşleştirilmiş en az bir klinisyen tarafından klinik görüşme ile değerlendirilerek DSM-5'e göre Şizofreni tanısı konulan araştırmayı yürüten klinisyen tarafından yapılan ikinci bir görüşme ile DSM-5'e göre Şizofreni tanısı doğrulan dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama kriterlerini içermeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden ve sıralanan ölçütlere göre tedaviye dirençli gruba girmeyen 30 hasta tedaviye yanıt veren şizofreni grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu olarak; hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından benzer özellikler gösteren, dahil etme kriterlerini karşılayan, dışlama

kriterlerini içermeyen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir.

2.1.1. Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. DSM-5'e göre Şizofreni tanısı almış olması
2. 18-65 yaş arasında olması
3. Son 6 ayda antipsikotik tedavi değişikliği yapılmamış olması
4. Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olması ve gönüllü onam formunu imzalaması
5. Uygulanan bilişsel testler ve ölçeklerde sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olması

2.1.2. Tedaviye Dirençli Şizofreni Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. DSM-5'e göre şizofreni tanısı almış olması ve tedaviye dirençli şizofreni kriterlerini karşılıyor olması

Tedaviye dirençli şizofreni kriterleri;

Psikozda Tedavi Yanıtı ve Direnç (Treatment Response and Resistance in Psychosis; TRRIP) Çalışma Grubu 2017'de şizofrenideki klinik denemelerin ayrıntılı bir sistematik incelemesi sonucunda ortak fikir birliği ile yayınladıkları ölçütler baz alınmış olup (122);

En az iki farklı antipsikotik tedavi ile

- yeterli süre(en az 6 hafta) ve
- yeterli dozda(≥ 600 mg klorporamzine eşdeğer doz) uygulanan tedavi almasına rağmen
- tedaviye yanıt alınamama (PANSS ile ölçülen semptomlarda % 20 ve altında semptom azalması) durumunun olması

- Tedavi uyumunu değerlendirme için en az iki kaynaktan (örneğin, hastane kayıtları, tıbbi muayene notları, hap sayıları, hasta/bakıcı raporları) geçmiş tedavi yanıtı hakkında bilgi edinilerek tedavi uyumunun sağlandığının doğrulanmış olması

2. 18-65 yaş arasında olması

3. Son 6 ayda antipsikotik tedavi değişikliği yapılmamış olması

4. Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olması ve gönüllü onam formunu imzalaması

5. Uygulanan bilişsel testler ve ölçeklerde sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olması

2.1.3. Hasta grubu için çalışma dışı tutulma kriterleri:

1. Ek psikiyatrik Eksen I tanısının varlığı

2. Madde kullanımı olması

3. Mental retardasyon, demans ve diğer organik mental bozukluğun olması

4. Ağır kafa travması öyküsü, bilinen nörolojik bozukluk varlığı

5. Bilinen kronik inflamatuvar hastalık, kanser, allerjik veya immünolojik bir hastalığın bulunması (ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus gibi)

6. Çalışmaya dahil edildiği sırada herhangi bir enfeksiyon tablosunun olması (Katılımcılardaki olası enfeksiyon tablosu klinik olarak örneğin; ateş, ishal, son 1 haftadır antibiyotik kullanımı vb. sorgulanacaktır.)

7. Aktif olarak antibiyotik, anti-inflamatuvar ve immün supresan grubu ilaç kullanımı (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi)

2.1.4. Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-65 yaş aralığında olmak

2. Katılımcının çalışmaya katılım konusunda gönüllü olması ve gönüllü onam formunu imzalaması

3. Uygulanan bilişsel testler ve ölçeklerde sözel iletişim kurabilme becerisine sahip olması

2.1.5. Kontrol grubu için çalışma dışı tutulma kriterleri:

1.DSM-5'e göre tanı konulan psikiyatrik hastalık varlığı

2.Madde kullanımı olması

3.Mental retardasyon, demans ve diğer organik mental bozukluğun olması

4.Ağır kafa travması öyküsü, bilinen nörolojik bozukluk varlığı

5.Bilinen kronik inflamatuvar hastalık, kanser, allerjik veya immünolojik bir hastalığın bulunması (ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus gibi)

6.Çalışmaya dahil edildiği sırada herhangi bir enfeksiyon tablosunun olması (Katılımcılardaki olası enfeksiyon tablosu klinik olarak örneğin; ateş, ishal, son 1 haftadır antibiyotik kullanımı vb. sorgulanacaktır.)

7.Aktif olarak antibiyotik, anti-inflamatuvar ve immün supresan grubu ilaç kullanımı (NSAİİ ve steroid kullanımı gibi)

2.2. Etik Kurul Onayı, İzinler ve Finansman

Araştırmanın etik izni, KTÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 2021/179 protokol numarası ile alınmıştır (**EK-1**).

Destek ve finansman KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP), tarafından sağlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme ölçütlerini karşılayan hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılara araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında sözel ve yazılı bilgi verildikten sonra sözel ve yazılı onamları alınmıştır (**EK-2**).

2.3. Klinik Değerlendirme ve Ölçek Uygulanması

2.3.1. Yarı Yapılandırılmış Veri Formu

Araştırmacılar tarafından, hastalar ve sağlıklı kontroller için hazırlanan, iki farklı veri formu ile sosyodemografik özellikler (örneğin yaş, cinsiyet,

eğitim durumu, medeni hal, meslek vb), boy, kilo, VKİ, alkol ve sigara kullanımı gibi klinik bilgiler ve hasta grubu için hastalıkla ilişkili bilgiler (ilk tanı yaşı, tedavi başlangıcına kadar geçen süre vb.) kaydedilmiştir.

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

Hastalara, hastalık derecelerini, klinik semptomların ve dirençli şizofreni kliniğinin tespiti için PANSS uygulanmıştır. Kay ve arkadaşları tarafından geliştirilen PANSS toplam 30 madde ve pozitif belirtiler ölçeği, negatif belirtiler ölçeği ve genel psikopatoloji ölçeği olmak üzere 3 alt ölçekten oluşur (204).

Her bir madde görüşmeci tarafından, belirti şiddetine göre, 1-7 arası puanla değerlendirilir. Ölçeğin Türkçe güvenirlik ve geçerlik çalışması Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (205).

2.3.3. Nöropsikolojik Testler

Tüm katılımcılara bilişsel forksiyonlarını değerlendirmek için nöropsikolojik testlerden Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST), İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test; AVLT), Stroop Testi ve İz Sürme Testi (Trail Making Test; TMT) uygulanmıştır.

2.3.3.1. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST)

Çeşitli çalışmalarda WCST'nin perseverasyon, kavramsal irdeleme, karmaşık dikkat, çalışma belleği, kavramsallaştırma, soyut düşünme, ve özellikle şizofreni hastalarında daha çok etkilendiği gösterilen zihinsel aktiviteyi başlatma, planlama, bilgi işleme hızı gibi frontal lob fonksiyonlarını ölçtüğü gösterilmiştir. (206)(207)(208)(209)(210)(211)(212). Yapılan beyin görüntüleme çalışmaları, WCST performansının orta ve inferior girusları içerecek şekilde sağ hemisfer dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) fonksiyonunu yansıttığını göstermiştir. (212)(213).

WCST testinin hangi frontal lob işlevlerini ölçtüğüne dair yapılan birçok çalışma farklı WCST puanlarını sınıflandırarak çeşitli frontal lob işlevleri ile ilişkilendirmiştir. Ancak çalışmalarda WCST'nin ölçtüğü frontal lob işlevleri açısından net bir fikir birliğine varılmamıştır. Yapılan çalışmalar WCST toplam

yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı ve perseveratif hata sayısının; yanlış olduğu yolunda verilen sözel geri bildirimle rağmen daha önceki davranışta ısrar etme durumunu yani perseverasyonu yansıttığını bildirmişlerdir (209)(214)(215).

WCST perseveratif olmayan hata sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi ile kurulumu sürdürmede başarısızlık puanlarının karmaşık uzam görevi puanlarıyla yani çalışma belleği ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (216)(217). Ancak WCST performansı ile çalışma belleğinin ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (218).

Çalışmamızda testin bilgisayar formu kullanılmış olup testte; ekranda bulunan dört adet anahtar kartın yanıt kartlarında bulunan anahtar kartlara benzeyen ama renk, geometrik form ve sayı olarak farklı olan kartlar ile eşleştirmesi istenir. Katılımcıya eşleştirmeyi neye göre yapacağı hakkında bilgilendirme verilmeyeceği, sadece “doğru” ya da “yanlış” geribildirimi verileceği söylenir. Kişiden önce renge göre eşleştirme yapması beklenir. Arka arkaya 10 doğru yanıt sonrasında uyarı olmadan istenen eşleştirme ilkesi renkten geometrik şekile daha sonra da sayıya değiştirilir. Ardından tekrar renk, geometrik şekil ve sayıya göre eşleme yapılması beklenir. Testte zaman sınırlaması yoktur. Heaton tarafından geliştirilen testin ülkemizdeki standardizasyon çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (219).

2.3.3.2. Stroop Testi

1935’de Stroop tarafından geliştirilen testin; bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme, otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi, karmaşık dikkat gibi süreçleri ölçtüğü ve test performansının özellikle sol frontal lob prefrontal bölgenin orbital kısmıyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (220)(221)(222).

Stroop testi; algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini, karmaşık dikkat olarak adlandırılan odaklanmış dikkat, seçici dikkat ve ketleyici dikkat üçlüsünü Stroop interferans süresi (stroop bozucu etkisi) ve bölüm 5 süresi ile ölçmekte bilgi işleme

hızını ise bölüm 1 ve bölüm 2 süresi ile ölçmektedir (221)(223)(224)(225). Stroop testi ile bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesinin ölçüldüğü düşünülmektedir (226).

Test; bir dizi şeklin renklerinin okunması, renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunması ve renklere ait sözcüklerin hangi renkle basıldıklarının okunması aşamalarını içerir. Karıştırıcı uyaranları ihmal edebilme yetisini (enterferans) değerlendirebilmek için sözcük okumaya karşı renk adlandırmayı kullanır. Test uygulanan kişiden görsel uyaranlardan sadece birini seçebilmesi ve diğerini engelleyebilmesi beklenir. Süre, hata ve hatayı spontan düzeltme puanları değerlendirilir. Stroop testinin türkçe standardizasyon, geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır (227).

2.3.3.3. İz Sürme testi (Trail Making Test; TMT)

Çalışma belleği, karmaşık dikkat, planlama ve set değiştirme gibi yürütücü işlevleri ölçen İz Sürme Testi (Trail Making Test; TMT); görsel mekânsal işleme ve motor yeteneği gerektiren bir testtir. Test A ve B bölümlerini içerir. A bölümünde katılımcıdan 1-25 arası numaralandırılmış daireleri sırası ile kalemi kaldırmadan birleştirmesi istenir. B bölümünde ise daireler içinde olan sayılar gibi ayrı daireler içinde harfler de yer almaktadır. Katılımcıdan B bölümünde sayılar ile harfleri sırası ile (1-A, 2-B gibi) birleştirmesi istenir. Süreler, süre farkı ve hata puanları değerlendirilmeye alınır. Türkiye’de yetişkin ve yaşlı örneklemeleri üzerine standardizasyon çalışmaları yapılmıştır (228).

TMT’nin A bölümü görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızını, B bölümü ise uyarıcı setleri arasında kurulumu değiştirebilme ve ardışıklığı takip edebilmeyi değerlendirmektedir (229)(230). B Bölümünü tamamlama süresi, A Bölümüne göre daha uzun olup karmaşık yapısı nedeniyle daha fazla görsel-mekânsal işleme gerektirir (231). Ayrıca B Bölümünün güçlük düzeyinin daha yüksek olması dolayısıyla A Bölümüne göre daha fazla motor hız, çeviklik ve dikkat gerektirmesi nedeniyle daha yüksektir (232).

TMT’nin iki bölümü tamamlama süresinin farkına dayalı bölüm B ve A süre farkı(B-A) farklı bilişsel bozukluklardan olumsuz yönde etkilenmektedir (233)(234). B-A puanı ile hız bileşeninin etkisi ortadan kaldırılmakta, böylelikle dikkat, esneklik ve set değiştirme ölçülebilmektedir (235).

Yapılan hata miktarı ile ilişkili çalışmalardan elde edilen bulgular tartışmalı olmakla birlikte görsel motor tarama, planlama, set değiştirme, karmaşık dikkat gibi yönetici işlevlerle ilişkili olarak ortaya çıkan bozuklukların değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağladığı düşünülmektedir (231)(236).

2.3.3.4. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test: AVLT)

Sözel malzemeye ilişkin bilgi işleme süreçlerini çok yönlü olarak ölçen bir test olan AVLT'nin AR-GE çalışmaları halen sürmektedir. Testin ölçtüğü süreçler arasında sözel öğrenme, serbest hatırlamaya dayanan kısa süreli ve uzun süreli bellek, daha önce öğrenilenlerin sonraki öğrenme sürecini olumsuz olarak etkilemesi (ileriye bozucu etki; proactive interference(PI)), sonraki öğrenmenin daha öncekileri olumsuz olarak etkilemesi (geriye bozucu etki; retroactive interference(RI)), tanıyarak hatırlama ve bu hatırlama türüne çeldiricilerin etkisi bulunmaktadır (231)(237). AVLT test performansındaki düşüklüğün sol hemisfer hasarını yansıttığı düşünülmektedir.(238)

2.4. Biyokimyasal Analizler

2.4.1. Kan Örneklerinin Elde Edilmesi

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden kan örnekleri bilişsel testlerin yapıldığı aynı gün içerisinde saat 08.00 ile 12.00 arasında eşleştirilen hastalar ile kontrol gruplarından eş zamanlı olarak onam formu eşliğinde seperatör jelli biyokimya tüpüne alınmıştır. Kan örnekleri oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlanmıştır. Süre sonunda tüpler 1800×g'de 10 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifüj sonrası serum örnekleri dikkatlice kapaklı mikro hacimli tüplere aktarılmış ve çalışılincaya kadar -80°C'de saklanmıştır. Çalışma günü -80°C'de muhafaza edilen serum örnekleri oda sıcaklığına getirilerek erimeleri sağlanmıştır. Çözülen örnekler vortekslenerek homojen hale getirilmiş ve biyokimyasal parametrelerin ölçümü başlatılmıştır.

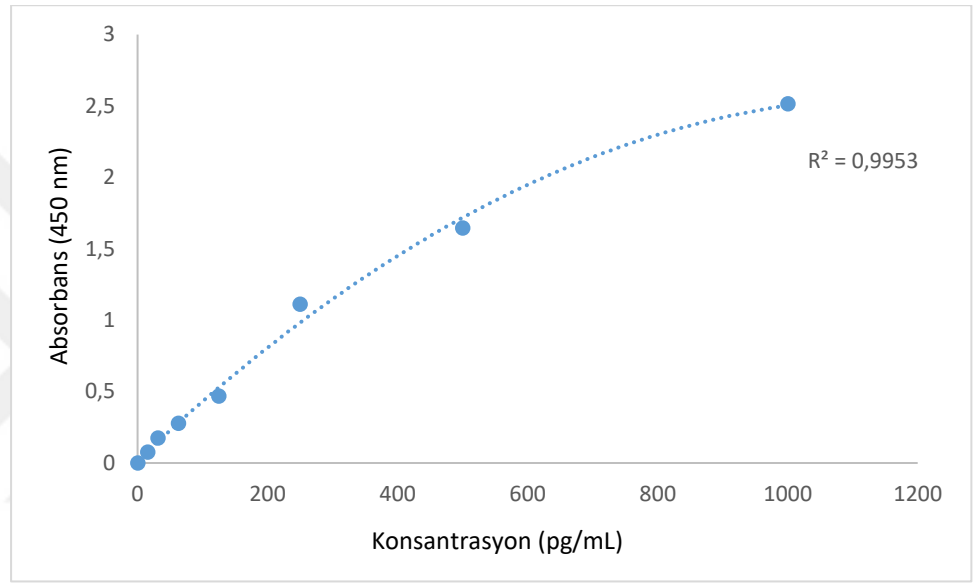
2.4.2. Serum İnterlökin-18 (IL-18) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki IL-18 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Fine Biotech,

Katalog No: EH0011, Wuhan, China) kullanılarak belirlenmiştir. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir:

- IL-18 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlanmıştır.
- Antikorla kaplı pleyt işlem yapılmadan önce yıkama çözeltisi ile pleyt yıkayıcısı (BioTek, Winooski, USA) kullanılarak 2 kez yıkanmıştır.
- Hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er μL olacak şekilde ilaveler yapılmıştır. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda (ShelLab/Sheldon S14-2, Cornelius, USA) 90 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 2 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa 100'er μL biotinle işaretli antikor çözeltisi eklenmiştir. Pleyt folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa 100'er μL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilmiştir. Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Inkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90'ar μL eklenmiş ve pleyt 37°C 'de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğunun 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklenmiş ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlenmiştir.

- Süre sonunda örnek ve standart absorbensları mikroplyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 450 nm dalga boyunda okunmuştur.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbens değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuştur (**Şekil 1**). Örneklerdeki IL-18 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar pg/mL birimi ile verilmiştir.



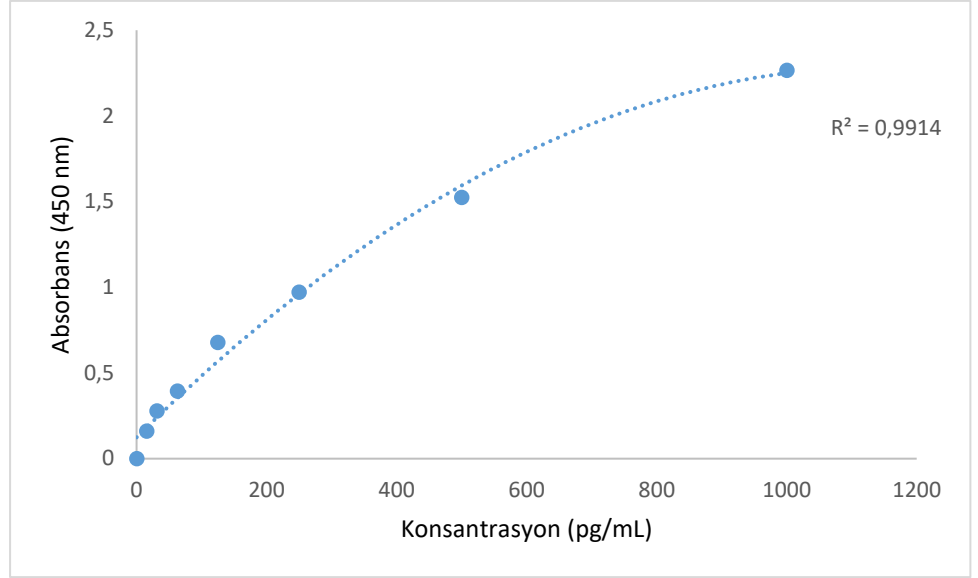
Şekil 1 IL-18 ölçümünde kullanılan standart grafiği

2.4.3. Serum İnterlökin-2 (IL-2) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki IL-2 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ELISA kit (Fine Biotech, Katalog No: EH0189, Wuhan, China) kullanılarak belirlenmiştir. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir:

- IL-2 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlanmıştır.
- Antikorla kaplı pleyt işlem yapılmadan önce yıkama çözeltisi ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 2 kez yıkanmıştır.

- Hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er μL olacak şekilde ilaveler yapılmıştır. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 2 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa 100'er μL biotinle işaretli antikor çözeltisi eklenmiştir. Pleyt folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa 100'er μL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilmiştir. Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C 'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Inkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90'ar μL eklenmiş ve pleyt 37°C 'de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğunun 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklenmiş ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlenmiştir.
- Süre sonunda örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okunmuştur.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuştur (**Şekil 2**). Örneklerdeki IL-2 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar pg/mL birimi ile verilmiştir.



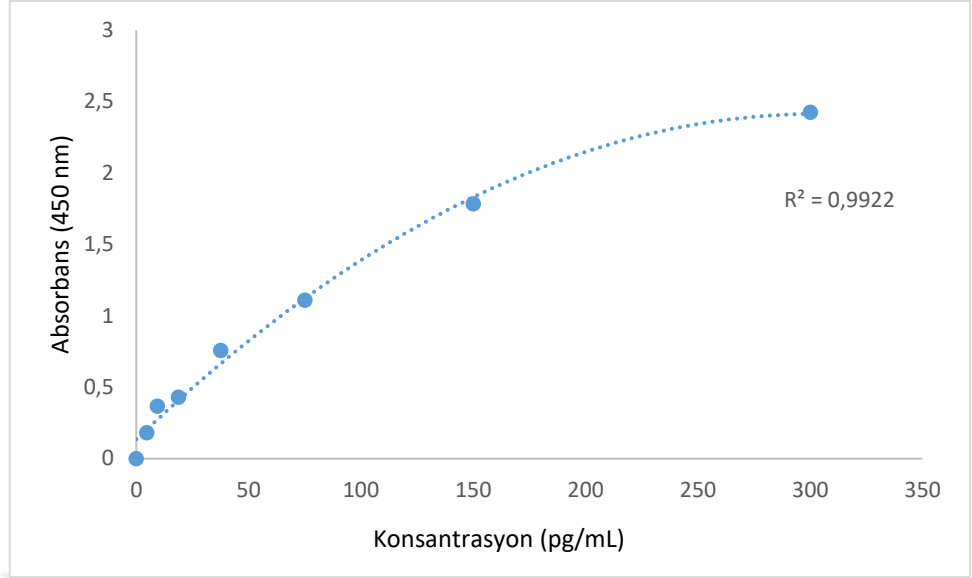
Şekil 2 IL-2 ölçümünde kullanılan standart grafiği

2.4.4. Serum İnterlökin-6 (IL-6) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki IL-6 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ELISA kit (Fine Biotech, Katalog No: EH0201, Wuhan, China) kullanılarak belirlenmiştir. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir:

- IL-6 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlanmıştır.
- Antikorla kaplı pleyt işlem yapılmadan önce yıkama çözeltisi ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 2 kez yıkanmıştır.
- Hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er µL olacak şekilde ilaveler yapılmıştır. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 2 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL biotinle işaretli antikor çözeltisi eklenmiştir. Pleyt folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa 100'er μL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilmiştir. Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90'ar μL eklenmiş ve pleyt 37°C'de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğunun 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklenmiş ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlenmiştir.
- Süre sonunda örnek ve standart absorbanları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okunmuştur.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorban değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuştur (**Şekil 3**). Örneklerdeki IL-6 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar pg/mL birimi ile verilmiştir.



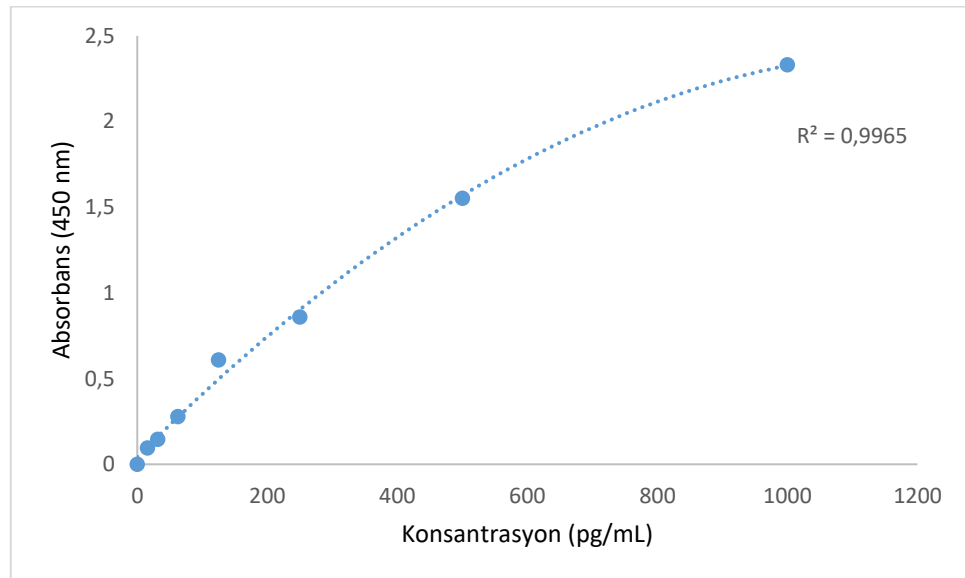
Şekil 3 IL-6 ölçümünde kullanılan standart grafiği

2.4.5. Serum Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki MCP-1 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ELISA kit (Fine Biotech, Katalog No: EH0222, Wuhan, China) kullanılarak belirlenmiştir. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir:

- MCP-1 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlanmıştır.
- Antikorla kaplı pleyt işlem yapılmadan önce yıkama çözeltisi ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 2 kez yıkanmıştır.
- Hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er µL olacak şekilde ilaveler yapılmıştır. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 2 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL biotinle işaretli antikor çözeltisi eklenmiştir. Pleyt folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilmiştir. Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90'ar µL eklenmiş ve pleyt 37°C'de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğunun 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50'şer µL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklenmiş ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlenmiştir.
- Süre sonunda örnek ve standart absorbansları mikrolept okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okunmuştur.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuştur (Şekil 4). Örneklerdeki MCP-1 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar pg/mL birimi ile verilmiştir.



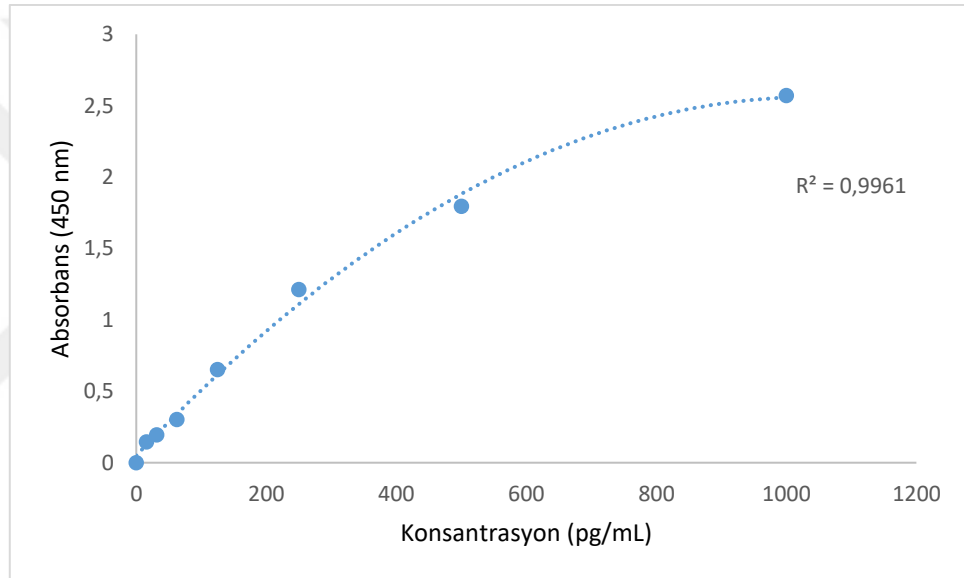
Şekil 4: MCP-1 ölçümünde kullanılan standart grafiği

2.4.6. Serum Eotaksin (CCL11) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum örneklerindeki CCL11 seviyeleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda ELISA kit (Fine Biotech, Katalog No: EH0121, Wuhan, China) kullanılarak belirlenmiştir. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirilmiştir:

- CCL11 standartları kit prosedürlerine uygun olarak hazırlanmıştır.
- Antikorla kaplı pleyt işlem yapılmadan önce yıkama çözeltisi ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 2 kez yıkanmıştır.
- Hem örneklerden hem de standartlardan her bir kuyucuğa 100'er µL olacak şekilde ilaveler yapılmıştır. Pleyt, folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 90 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 2 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL biotinle işaretli antikor çözeltisi eklenmiştir. Pleyt folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Süre sonunda pleyt yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 3 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa 100'er µL streptavidin-HRP çözeltisi ilave edilmiştir. Pleyt, tekrar folyo ile kapatılarak 37°C'de çalkalayıcıda 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır.
- Inkübasyon sonrasında pleyt, yıkama tamponu ile pleyt yıkayıcısı kullanılarak 5 kez yıkanmıştır. Kuyucuklarda kalan artık yıkama tamponu iyice uzaklaştırılmıştır.
- Her bir kuyucuğa renklendirme için TMB substrat çözeltisinden 90'ar µL eklenmiş ve pleyt 37°C'de çalkalayıcıda 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

- Referans dalga boyu olan 620 nm'deki ölçüm sonucunda, en yüksek standardın optik yoğunluğunun 0.9-0.95'e ulaşmasıyla birlikte her bir kuyucuğa 50'şer μL renklenmeyi durdurma çözeltisi eklenmiş ve numunelerin renginin sarıya döndüğü gözlemlenmiştir.
- Süre sonunda örnek ve standart absorbansları mikropleyt okuyucu spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okunmuştur.
- Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturulmuştur (**Şekil 5**). Örneklerdeki CCL11 seviyeleri bu standart eğri kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar pg/mL birimi ile verilmiştir



Şekil 5: CCL11 ölçümünde kullanılan standart grafiği

2.5. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde IBM SPSS for Windows 22.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%); ölçümsel veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle sunulmuştur. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılan göstermeyen ölçümsel verilerin analizinde Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin korelasyonu Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare veya Fisher

testi kullanılmıştır. Post Hoc analiz sonuçlarında Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Kan interleükin düzeyleri medyan değerleri üzerinden iki kategoriye ayrılarak (IL2 için kontrol grubu dışındaki katılımcıların değerleri ile medyan hesaplanmıştır) çok değişkenli analizler yapılmıştır. Yaş, cinsiyet, sigara, VKİ ve hastalık durumu modellere eklenerek kan interleükin düzeylerinin medyan değer üzerinde olma durumu tahmin edilmiştir. Çok değişkenli analizlerde Binary Logistic Regresyon testi kullanılmıştır. Model uyumu Hosmer-Lemeshow ve Omnibus testi ile değerlendirilmiştir. Açıklayıcılığı değerlendirmede Cox & Snell R² değeri kullanılmıştır. Sonuçlar OR ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



3. BULGULAR

Örneklem büyüklüğünün hesaplanması için ilgili parametrelerin ayrı ayrı çalışıldığı çalışmalar referans alınmıştır. Hasta grubunda -4.96 ortalama ve 12.85 standart sapma, kontrol grubunda 6.42 ortalama ve 21.88 standart sapma, %95 güven aralığı, %80 güç ile her bir gruptan en az 19 hasta alınması önerilmiştir.

Bu tez çalışmasına Ağustos 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne ayaktan başvuran DSM-5 tanı kriterlerine göre Şizofreni tanısı alan ek olarak belirlenen tedaviye direnç kriterlerini karşılayan 30 tedaviye dirençli şizofreni hastası, tedaviye dirençli şizofreni hasta grubuyla yaş cinsiyet ve eğitim düzeyi olarak eşleştirilmiş DSM-5 tanı kriterlerine göre Şizofreni tanısı alan tedaviye direnç kriterlerini karşılamayan 30 tedaviye yanıt veren şizofreni hastası ve hasta grubuyla yaş cinsiyet ve eğitim düzeyi olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

3.1. Sosyodemografik Veriler

Tedaviye dirençli şizofreni (TDŞ) hasta grubu, tedaviye yanıt veren şizofreni (TYVŞ) hasta grubu ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi olarak eşleştirilerek çalışmaya dahil edilmiş olup TDŞ hastalarının yaş ortalaması $41,53 \pm 9,55$ (min 22 - max 61), TYVŞ hastalarının yaş ortalaması $41,93 \pm 9,73$ (min 20 - max 57), sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması $41,5 \pm 9,24$ (min 21- max 59) olarak saptanmıştır. Eğitim durumuna bakıldığında TDŞ hastalarında ortalama $12,53 \pm 3,1$ yıl (min 8- max 16), TYVŞ hastalarında ortalama $12,53 \pm 3,1$ yıl (min 8 - max 16), sağlıklı kontrollerde ortalama $12,53 \pm 3,1$ yıldır (min 8 - max 16). Gruplar arasında olguların eğitim durumları ve yaşları bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. ($p > 0,05$). 3 gruba dahil edilen kadın ve erkek sayıları eşit olup her grubun %30'u kadın %70'i erkektir. Gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 1,00$).

Medeni durumları incelendiğinde TDŞ hastalarının %20'si (n:6) evli, %80'i (n:24) bekar; TYVŞ hastalarının %33,3'ü (n:10) evli, %66,7'si (n:20) bekar; kontrol grubunun ise %70i (n:21) evli, %30'u (n:7) bekar olup kontrol grubundaki evlilerin oranı TYVŞ ve TDŞ grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır ($p < 0,001$).

Medeni durum bakımından TYVŞ ve TDŞ grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,243$).

Olguların kiminle yaşadığına ilişkin dağılımlar incelendiğinde; TDŞ hastalarının %83,3'ünün ($n:25$), TYVŞ hastalarının %90'ının ($n:27$), kontrol grubunun ise %86.7'sinin ($n:26$) aileleri ile yaşadığı saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak fark saptanmamıştır ($p=0,749$).

TYVŞ hastalarının %40'ı ($n:12$), TDŞ hastalarının %30'u ($n:9$), kontrol grubunun %3,3'ü ($n:1$) kırsal alanda yaşamakta olup TDŞ hastalarının ve TYVŞ hastalarının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha sıklıkla kırsal alanda yaşamayı tercih ettikleri saptanmıştır ($p<0,001$). TDŞ grubu ile TYVŞ grubu arasında yaşadıkları yer bakımından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,417$).

Olguların çalışma durumu dağılımları incelendiğinde; TYVŞ grubundaki hastaların %40'ı ($n:12$), TDŞ grubundaki hastaların %33,3'ü ($n:10$), kontrol grubunun ise %90'ı ($n:27$) çalışmakta olup kontrol grubundaki çalışma oranının her iki şizofreni hasta grubundan da istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). TDŞ grubu ile TYVŞ grubu arasında çalışma durumu bakımından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=1,00$).

TDŞ hastalarının çocuk sayısı ortalama $0,5\pm1,04$ (min 0 - max 3), TYVŞ hastalarının çocuk sayısı ortalama $0,98\pm1,2$ (min 0 - max 4), kontrol grubunun çocuk sayısı ortalama $1,6\pm1,3$ (min 0 - max 4) olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,002$). Gruplar arasında inceleme yapıldığında kontrol grubunun çocuk sayısı istatistiksel anlamlı olarak TDŞ grubundan yüksek saptanmıştır. TYVŞ ve kontrol grubu, TYVŞ ile TDŞ grubu arasında çocuk sayısı bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Grupların sosyodemografik verilerine ilişkin değerlendirmeler Tablo 1'de; TDŞ ile kontrol, TYVŞ ile kontrol, TDŞ ile TYVŞ grubu arasında sosyodemografik verilere ilişkin değerlendirmeler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Grupların sosyodemografik verilerine ilişkin değerlendirmeler

	Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni	Tedaviye Direnci	Kontrol (N=30)	p
--	-----------------------------------	---------------------	----------------	---

		(N=30)	Şizofreni (N=30)		
YAŞ (YIL)	ORT±SS (min-max)	41,93±9,73 (20-57)	41,53±9,55 (22-61)	41,5±9,24(21-59)	0,93*
CİNSİYET (n (%))	erkek	21 (%70)	21(%70)	21(%70)	1,00*
	kadın	9 (%30)	9(%30)	9 (%30)	
EGİTİM DURUMU (YIL)	ORT±SS (min-max)	12,53 ± 3,1 (8-16)	12,53 ± 3,1 (8-16)	12,53 ± 3,1 (8-16)	1,00*
MEDENİ HAL (n (%))	evli	10(%33,3)	6(%20)	21(%70)	<0,001 **
	Evli olmayan	20(%66,7)	24(%80)	9 (%30)	
KİMİNLE YAŞIYOR	Aile İle	27(%90)	25(%83,3)	26(%86,7)	0,749 **
	Yalnız	3(%10)	5(16,7)	4(%13,3)	
YAŞADIĞI YER	Kırsal alan	12(%40)	9(%30)	1(%3,3)	0,003 **
	Kent	18(%60)	21(%70)	29(%96,7)	
ÇALIŞMA DURUMU	Çalışıyor	12(%40)	10(%33,3)	27(%90)	<0,001
	Çalışmıyor	18(%60)	20(%66,7)	3(%10)	
ÇOCUK SAYISI	ORT±SS (min-max)	0,98 ± 1.2 (0-4)	0,5 ± 1.04 (0-3)	1,6 ± 1.3 (0-4)	0,002 *

*Kruskal-Wallis Test ** Pearson ki-kare testi

Tablo 2: Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) İle Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) İle Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) İle Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında Sosyodemografik Verilere İlişkin Değerlendirmeler

	TYVŞ / Kontrol	TDŞ /Kontrol	TYVŞ/TDŞ
	p	p	p

Medeni Hal	0,013	<0,001**	0,729**
Yaşadığı Yer	0,002	0,017**	0,417**
Çalışma Durumu	<0,001	<0,001	1,00
Çocuk Sayısı	0,15	0,01	0,34

*Mann-Whitney U Test ** Pearson ki-kare testi

3.2. Klinik Veriler

Gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. 3 grup arasında vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,023$), gruplar arasında değerlendirme yapıldığında TDŞ hastalarının vücut kitle indekslerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,02$). TDŞ ile TYVŞ arasında ve TYVŞ ile kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,005$) Grupların klinik verilerine ilişkin değerlendirmeler Tablo 3’de; TDŞ ile kontrol, TYVŞ ile kontrol, TDŞ ile TYVŞ grubu arasında klinik verilere ilişkin değerlendirmeler Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Grupların Klinik Verilerine İlişkin Değerlendirmeler

		Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni (N=30)	Tedaviye Dirençli Şizofreni (N=30)	Kontrol (N=30)	p
VKİ (kg/m ²)	ORT±SS Min-max	31,04±7 (21,2-49,02)	31,96±6,69 (19,30-44,79)	27,98±4,96 (21,45-40,57)	0,023*
Sigara Kullanımı	Yok	14(%46,7)	15(%50)	18(%60)	0,56* *
	Var	16(%53,3)	15(%50)	12(%40)	

Sigara paket gün	ORT±SS Min- max	0,67±0,86 (0-3)	0,68±0,9 (0-3)	0,34±0,51 (0-2)	0,26*
------------------	-----------------------	--------------------	-------------------	--------------------	-------

*Kruskal-Wallis Test ** Pearson ki-kare testi

Tablo 4: Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) ile Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında Klinik Verilere İlişkin Değerlendirmeler

	TYVŞ / Kontrol P	TDŞ /Kontrol P	TYVŞ/TDŞ P
VKİ (kg/m ²)	0,173	0,02	1

*Mann-Whitney U Test

3.3. Hastalıkla İlişkili Veriler

Hastalıkla ilişki veriler incelendiğinde; olguların ilk tanı yaşlarının TYVŞ hasta grubunda ortalama 26,83±6,05 (min 16 - max 38), TDŞ hasta grubunda ortalama 21,83±5,98 (min 14 - max 39) olup TDŞ hasta grubunda hastalığın TYVŞ grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha erken yaşlarda başladığı saptanmıştır (p=0.001).

Ailede şizofreni ve benzeri hastalık (şizoafektif bozukluk, kısa psikotik bozukluk, şizofreniform bozukluk) öyküsü varlığına bakıldığında TYVŞ grubunda %23,3 (n:7); TDŞ grubunda %40(n:12) oranında olduğu saptanmış olup iki grup arasında aile öyküsü bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,165).

Hastalık başlangıcından itibaren antipsikotik tedavi başlangıcına kadar olan süre ilaçsız süre olarak kabul edilmiş olup TDŞ grubunda $28,6 \pm 45,64$ hafta (min 0 - max 156), TYVŞ grubunda ise $60,2 \pm 76,8$ hafta (min 0 - max 260) olduğu saptanmıştır.

Hastalık belirtilerinin artış gösterdiği atak dönemlerine bakıldığında TDŞ grubunda ortalama $7,57 \pm 4,81$ (min 2 - max 20), TYVŞ grubunda $4,87 \pm 3,97$ (min 1 - max 17) atak sayısı olduğu saptanmıştır.

Hastalık başlangıcından itibaren geçen süre TDŞ grubunda $19,77 \pm 8,17$ yıl (min 3 - max 35), TYVŞ grubunda $15,07 \pm 8,52$ yıl (min 2 - max 33) olduğu saptanmıştır. TDŞ grubu ile TYVŞ grubu arasında ilaçsız geçen süre, atak sayısı ve hastalık süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Hastaneye yatış sayısının TDŞ grubunda $3,4 \pm 3,09$ (min 0 - max 14) olup TYVŞ grubundan ($2,03 \pm 3,24$ (min 0 - max 15)) istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p = 0.02$).

Kullanılan ilaçlara bakıldığında TYVŞ hasta grubunun %10'unun ($n=3$) tipik antipsikotik ilaç kullandığı, %93,3'ünün ($n=28$) klozapin dışı atipik antipsikotik kullandığı, %16,7'sinin ($n=5$) antikolinerjik ajan(biperiden) kullandığı, % 36,7'sinde ($n=11$) ise selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRI) olmak üzere ek antidepresan ilaç kullandığı saptanmıştır. TYVŞ grubunda hiçbir olguda klozapin, duygudurum dengeleyici ajan, anksiyolitik etkili ilaç kullanımı ve SSRI dışı antidepresan ajan kullanımı saptanmamıştır.

TDŞ hasta grubunun %30'unun ($n=9$) tipik antipsikotik ilaç kullandığı, %50'sinin ($n=15$) klozapin dışı antipsikotik kullandığı, %90'ının ($n=27$) klozapin kullandığı, %16,7'sinin ($n=5$) antikolinerjik ajan(biperiden) kullandığı, %20'sinin ($n=6$) duygudurum düzenleyici ajan (Sodyum Valproat) kullandığı, %43,3'ünün ($n=13$) ise SSRI olmak üzere ek antidepresan ilaç kullandığı saptanmıştır. Tedaviye dirençli hasta grubunda klozapin kullanmayan 3 hastanın 1'i klozapin sonrası agranülositoz, 1'i klozapine bağlı nöroleptik malign sendrom, 1'i ise klozapine bağlı yoğun sedasyon ile ilacı tolere edememe nedeniyle daha önce başlanan klozapin tedavisinin kesildiği saptanmıştır.

TDŞ hasta grubunda tedaviye yanıt veren gruba kıyasla istatistiksel anlamlı olarak tedavilerinde daha sıklıkla klozapin olduğu ($p < 0,001$), TYVŞ hasta grubunda

TDŞ gruba kıyasla istatistiksel anlamlı olarak tedavilerinde daha sıklıkla klozapin dışı atipik antipsikotik olduğu saptanmış olup ($p<0,001$), tipik antipsikotik ilaç, antikolinerjik ilaç (biperiden), duygudurum dengeleyici ajan (sodyum valproat) ve antidepresan ilaç (SSRI) kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kullanılan tedaviler oral ve depo form açısından değerlendirildiğinde TYVŞ grubunda %6,7'sinde (n:2) oral tipik antipsikotik ilaç kullanımı, %3,3'ünde (n:1) depo tipik antipsikotik ilaç kullanımı, %86,7'sinde (n:26) klozapin dışı oral atipik antipsikotik ilaç kullanımı, %30'unda (n:9) depo atipik antipsikotik kullanımı saptanmıştır.

TDŞ grubunda %23,3'ünde (n:7) oral tipik antipsikotik ilaç kullanımı, %10'unda (n:3) depo tipik antipsikotik ilaç kullanımı, %36,7'sinde (n:11) klozapin dışı oral atipik antipsikotik ilaç kullanımı, % 23,3'ünde (n:7) depo atipik antipsikotik ilaç kullanımı saptanmıştır.

Klozapin dışı oral atipik antipsikotik kullanımı TYVŞ hasta grubunda TDŞ hasta grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup ($p<0,001$), iki grup arasında oral tipik antipsikotik, depo tipik ve depo atipik antipsikotik ilaç kullanımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0,05$) TDŞ grubu ile TYVŞ grubunda hastalığa ilişkin verilerin dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir. TDŞ ile TYVŞ grubunda tedavide kullanılan ilaçların dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5: Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubu İle Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda Hastalığa İlişkin Veriler

		Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni (N=30)	Tedaviye Dirençli Şizofreni (N=30)	p
Hastalık Başlangıç Yaşı	ORT±SS Min-max	26,83±6,05 (16-38)	21,83±5,98 (14-39)	0,001*
Aile Öyküsü Varlığı	Yok	23(%76,7)	18(%60)	0,165**
	Var	7(%23,3)	12(%40)	
	ORT±SS			

İlaçsız Süre (hafta)	Min-max	60,2±76,8 (0-260)	28,6±45,64 (0-156)	0,129*
Atak sayısı	ORT±SS Min-max	4,87±3,97 (1-17)	7,57±4,81 (2-20)	0,152*
Hastalık Süresi(yıl)	ORT±SS Min-max	15,07±8,52 (2-33)	19,77±8,17 (3-35)	0,44*
Hastaneye Yatış Sayısı	ORT±SS Min-max	2,03±3,24 (0-15)	3,4±3,09 (0-14)	0,02*
PANSS Pozitif	ORT±SS Min-max	9,43±2,47 (7-15)	10,53±3,3 (7-19)	0,67*
PANSS Negatif	ORT±SS Min-max	12,37±3,13 (7-19)	13,37±4,61 (7-25)	1,00*
PANSS Genel	ORT±SS Min-max	23,37±3,79 (17-30)	23,43±4,71 (16-37)	1,00*

*Mann-Whitney U Test

** Pearson ki-kare testi

Tablo 6: Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubu İle Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda Tedavide Kullanılan İlaçların Dağılımı

Kullanılan İlaç		Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni (N=30)	Tedaviye Dirençli Şizofreni (N=30)	P
Tipik Antipsikotik	Yok	27(%90)	21(%70)	0,53*
	Var	3(%10)	9(%30)	
Klozapin Dışı Atipik Antipsikotik	Yok	2(%6,7)	15(%50)	<0,001*
	Var	28(%93,3)	15(%50)	

Klozapin	Yok	30(%100)	3(%10)	<0,001*
	Var	0(%0)	27(%90)	
Antikolinerjik (Biperiden)	Yok	25(%83,3)	25(%83,3)	1,00*
	Var	5(%16,7)	5(%16,7)	
Duygudurum Dengeleyici (Sodyum Valproat)	Yok	30(%100)	24 (%80)	0,010*
	Var	0(%0)	6(%20)	
Antidepresan (SSRI)	Yok	19(%63,3)	17(%56,7)	0,598*
	Var	11(%36,7)	13(%43,3)	
Oral tipik antipsikotik	Yok	28(%93,3)	23(%76,7)	0,71*
	Var	2(%6,7)	7(%23,3)	
Depo tipik antipsikotik	Yok	29(%96,7)	27(%90)	0,301*
	Var	1(%3,3)	3(%10)	
Klozapin dışı oral atipik antipsikotik	Yok	4 (%13,3)	19(%63,3)	<0,001*
	Var	26(%86,7)	11(%36,7)	
Depo atipik antipsikotik	Yok	21(%70)	23(%76,7)	0,559*
	Var	9(%30)	7(%23,3)	

* Pearson ki-kare testi

3.4. Bilişsel Testlere İlişkin Veriler

3.4.1. Stroop Testi

3 grup arasında Stroop bölüm1, bölüm 3, bölüm 4, bölüm 5 toplam süre , stroop bölüm 5 hata sayısı, stroop bölüm 5 düzeltme sayısı ve Stroop İnterferans süresi bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$).

Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında TYVŞ grubunda stroop bölüm 1, bölüm 3, bölüm 4, bölüm 5 toplam süre ve stroop interferans süresinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu ($p < 0.05$), TDŞ grubunda stroop bölüm 1, bölüm 3, bölüm 4, bölüm 5 toplam süre, stroop 5 hata sayısı, stroop 5 düzeltme sayısı ve stroop interferans süresinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

TDŞ grubu ve TYVŞ grubu arasında karşılaştırılan stroop test parametreleri (stroop bölüm 1, bölüm2, bölüm 3, bölüm 4 bölüm 5 toplam süre, stroop 5 hata sayısı, stroop 5 düzeltme sayısı, stroop interferans süresi) bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

3 grup arasında Stroop Testi sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 7’de, TDŞ ile kontrol, TYVŞ ile kontrol, TDŞ ile TYVŞ grubu arasında stroop test sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 7: 3 Grup Arasında Stroop Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

STROOP TESTİ		Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni (N=30)	Tedaviye Dirençli Şizofreni (N=30)	Kontrol (N=30)	p
BÖLÜM 1 (Okuma)	Süre (sn)	11,27±3,5	10,17±2,49	8,9±2,09	0,008
	ORT±SS Min-max	(6-20)	(7-16)	(6-16)	
BÖLÜM 2 (Okuma)	Süre (sn)	10,47±3,19	11,27±4,92	9,4±1,99	0,323
	ORT±SS Min-max	(6-18)	(7-30)	(6-13)	
BÖLÜM 3 (Renk Söyleme)	Süre (sn)	15,93±4,92	15,2±4,44	11,97±3,1	<0,001
	ORT±SS Min-max	(9-34)	(9-29)	(8-22)	
BÖLÜM 4 (Renk Söyleme)	Süre (sn)	23,13±10,97	23,8±9,01	17,07±5,6	0,002
	ORT±SS Min-max	(12-70)	(12-49)	(10-33)	
BÖLÜM 5 (Renk Söyleme)	Süre (sn)	35,13±13,79	36,30±16,18	25,87±7,9	0,002
	ORT±SS Min-max	(14-82)	(16-99)	(14-49)	
	Hata Sayısı	0,53±0,82	1,33±2,29	1,33±2,29	0,017
	ORT±SS				

	Min-max	(0-3)	(0-11)	(0-11)	
	Sayısı ORT±SS Min-max	2±2 (0-8)	2±1.68 (0-6)	1±1.23 (0-5)	0,022
STROOP İNTERFERANS SÜRESİ (5-2)	ORT±SS Min-max	24,73±13,76 (7-72)	25,03±15,34 (8-91)	16,47±6,89 (7-39)	0,002

Tablo 8: Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) ile Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında Stroop Test Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

STROOP TESTİ		TYVŞ / Kontrol P	TDŞ /Kontrol P	TYVŞ/TDŞ P
BÖLÜM 1 (Okuma)		0,002	0,04	0,29
BÖLÜM 3 (Renk Söyleme)		<0,001	0,005	1
BÖLÜM 4 (Renk Söyleme)		0,014	0,003	1
BÖLÜM 5 (Renk	Süre (sn)	0,006	0,005	1

Söyleme)	Hata Sayısı	0,419	0,013	0,51
	Düzeltilme Sayısı	0,072	0,035	1
STROOP İNTERFERANS SÜRESİ (5-2)		0,009	0,005	1

3.4.2. İz Sürme Testi

3 grup arasında İz Sürme Testi (Trail Making Test;TMT) bölüm A süresi ve hata sayısı, bölüm B süresi ve hata sayısı ve bölüm B süresi eksi bölüm A süresi bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmış olup ($p < 0.05$), gruplar arasında değerlendirme yapıldığında TYVŞ grubunda bölüm B formu toplam sürenin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0.034$).

TDŞ grubunda bölüm A süresinin ve hata sayısının ,bölüm B süresinin ve hata sayısının ve bölüm B eksi bölüm A süresinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

TDŞ grubunda TMT bölüm B hata sayısının TYVŞ grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,017$).

3 grup arasında İz Sürme Testi (Trail Making Test;TMT) sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 9’da , TDŞ ile kontrol, TYVŞ ile kontrol, TDŞ ile TYVŞ grubu arasında İz Sürme testi sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 9: 3 Grup Arasında İz Sürme Testi(Trail Making Test;TMT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

	Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni (N=30)	Tedaviye Dirençli Şizofreni (N=30)	Kontrol (N=30)	P
İZ SÜRME TESTİ				

A FORMU	Süre (sn) ORT±SS Min-max	56,73±24,95 (26-139)	71,43±38,25 (25-174)	44,63±15,65 (20-98)	0,003
	Hata Sayısı ORT±SS Min-max	0,2±0,48 (0-2)	0,43±0,97 (0-4)	0 ± 0 (0-0)	0,023
B FORMU	Süre (sn) ORT±SS Min-max	124,93±60,57 (64-309)	161,37±108,22 (54-511)	90,13±35,74 (45-163)	0,001
	Hata Sayısı ORT±SS Min-max	0,7±1,09 (0-4)	2,7±2,03 (0-7)	0,13 ± 0,43 (0-2)	<0,001
B-A FORMU (Süre)	ORT±SS Min-max	68,2±42,61 (20-201)	89,93±81,1 (11-341)	45,5 ± 25,46 (16-102)	0,012

Tablo 10: Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) ile Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında İz Sürme testi sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler

İZ SÜRME TESTİ		TYVŞ / Kontrol p	TDŞ /Kontrol p	TYVŞ/TDŞ p
A FORMU	Süre(sn)	0,15	0,002	0,42
	Hata Sayısı	0,196	0,022	1
B FORMU	Süre(sn)	0,034	0,001	0,7
	Hata Sayısı			

		0,106	<0,001	0,017
B-A FORMU (Süre)		0,051	0,018	1

3.4.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST)

3 grup arasında WCST toplam doğru sayısı, toplam hata sayısı, tamamlanmış kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$).

Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında TYVŞ grubunda toplam doğru sayısının, tamamlanmış kategori sayısının, kavramsal düzey tepki yüzdesinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenirken, toplam hata sayısının, perseveratif tepki sayısının, perseveratif hata sayısının, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısının ise kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$).

TDŞ grubunda toplam doğru sayısının, tamamlanmış kategori sayısının, kavramsal düzey tepki yüzdesinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenirken, toplam hata sayısının, perseveratif tepki sayısının, perseveratif hata sayısının, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısının ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$).

TDŞ grubu ile TYVŞ grubu arasında karşılaştırılan WCST parametreleri (toplam doğru sayısı, toplam hata sayısı, tamamlanmış kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı, perseveratif olmayan hasta sayısı, ilk kategoriye tamamlamada kullanılan deneme sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi) bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

3 grup arasında WCST sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo11’de , TDŞ ile kontrol, TYVŞ ile kontrol, TDŞ ile TYVŞ grubu arasında WCST sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo12’de sunulmuştur.

Tablo 11: 3 Grup Arasında Wisconsin Kart Eşleme Testi(WCST) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

WISCONSİN KART EŞLEME TESTİ		Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni (N=30)	Tedaviye Dirençli Şizofreni (N=30)	Kontrol (N=30)	p
Toplam Doğru	Süre (sn)	38,63±10,34	34,23±8,72	47,07±7,32	<0,001
	ORT±SS Min-max	(13-55)	(20-51)	(34-58)	
Toplam Hata	Süre (sn)	25,37±10,34	29,77±8,72	16,93±7,32	<0,001
	ORT±SS Min-max	(9-51)	(13-44)	(6-30)	
Tamamlanmış Kategori Sayısı	Süre (sn)	2,07±1,31	1,5±1,07	3,27±1,28	<0,001
	ORT±SS Min-max	(0-5)	(0-4)	(1-5)	
Perseveratif Tepki Sayısı	Süre (sn)	16,9±9,3	21,03±13,1	9,47±4,67	<0,001
	ORT±SS Min-max	(4-45)	(6-54)	(4-21)	
Perseveratif Hata Sayısı	ORT±SS Min-max	14,6±7,28	17,53±9,45	8,7±3,78	<0,001
		(4-35)	(5-40)	(4-18)	
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	ORT±SS Min-max	10,77±7,5	12,23±8,61	8,23±4,99	0,128
		(3-38)	(0-29)	(2-19)	
İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı	ORT±SS Min-max	21,77±16,39	23,3±16,74	13,73±5,58	0,05
		(10-65)	(10-65)	(10-34)	
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	ORT±SS Min-max	31,7±13,51	25,6±11,91	42,7±10,65	<0,001
		(0-52)	(10-51)	(23-58)	

Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı	ORT±SS Min-max	0,7±0,92 (0-3)	0,6±0,97 (0-4)	0,47±0,68 (0-2)	0,65
---	-------------------	-------------------	-------------------	--------------------	------

Tablo 12: Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) ile Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında Wisconsin Kart Eşleme Testi Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

WISCONSİN KART EŞLEME TESTİ	TYVŞ / Kontrol p	TDŞ /Kontrol p	TYVŞ/TDŞ p
Toplam Doğru	0,004	<0,001	0,18
Toplam Hata	0,004	<0,001	0,18
Tamamlanmış Kategori Sayısı	0,004	<0,001	0,29
Perseveratif Tepki Sayısı	0,001	<0,001	0,92
Perseveratif Hata Sayısı	0,001	<0,001	0,92
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	0,007	<0,001	0,25

3.4.4. İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT)

3 grup arasında İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test; AVLT) anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, sözel öğrenme eğrisi,

gecikmeli bellek ve gecikmeli tanıma (tanıma listesi A+B, tanıma listesi A, tanıma listesi B) puanları bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). 3 grup arasında çeldiricilere tepki toplam hata, ileriye bozucu etki, geriye bozucu etki puanları bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında TYVŞ grubunda anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, sözel öğrenme eğrisi, gecikmeli bellek ve gecikmeli tanıma (tanıma listesi A+B, tanıma listesi A, tanıma listesi B) puanlarının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

TDŞ grubunda anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, sözel öğrenme eğrisi, gecikmeli bellek ve gecikmeli tanıma (tanıma listesi A+B, tanıma listesi A, tanıma listesi B) puanlarının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

TDŞ grubu ile TYVŞ grubu karşılaştırıldığında anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, sözel öğrenme eğrisi, gecikmeli bellek ve gecikmeli tanıma (tanıma listesi A+B, tanıma listesi A, tanıma listesi B) puanlarının daha düşük olduğu gözlenmiş ancak karşılaştırılan değerler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

3 grup arasında AVLT sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 13’de, TDŞ ile kontrol, TYVŞ ile kontrol, TDŞ ile TYVŞ grubu arasında AVLT sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 14’de sunulmuştur.

Tablo 13: 3 Grup Arasında İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ (AVLT)		Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni (N=30)	Tedaviye Dirençli Şizofreni (N=30)	Kontrol (N=30)	p
AVLT A1 Doğru Toplamı (Anlık Bellek)	Süre (sn) ORT±SS Min-max	4,03±1,65 (0-8)	3,73±1,93 (1-10)	5,47±1,41 (3-9)	<0,001

AVLT A1-5 Doğru Cevap Toplamı (Öğrenme)	Süre (sn) ORT±SS Min-max	35,93±10,51 (14-64)	30,7±9,96 (11-54)	49,67±8,24 (27-65)	<0,001
AVLT A6 Doğru Cevap Toplamı (Şaşırtma Sonrası Hatırlama)	Süre (sn) ORT±SS Min-max	6,6±2,87 (0-11)	6,03±2,87 (0-12)	10,67±2,7 (5-15)	<0,001
AVLT A7 Doğru Cevap Toplamı (Gecikmeli Bellek)	Süre (sn) ORT±SS Min-max	6,40±2,57 (1-11)	5,67±3,06 (0-12)	10,8±2,82 (5-15)	<0,001
AVLT B1 Doğru cevap toplamı	Süre (sn) ORT±SS Min-max	3,93±1,68 (0-7)	2,93±1,68 (0-7)	5,7±1,93 (2-10)	<0,001
AVLT Sözel Öğrenme Eğrisi ((A5) –(A1))	Süre (sn) ORT±SS Min-max	4,93±2,42 (0-10)	3,93±2,3 (0-9)	7,23±1,87 (2-11)	<0,001
AVLT İleriye Bozucu Etki (PI) ((A1) –(B))	Süre (sn) ORT±SS Min-max	0,10 ± 1,65 ((-3) – (3))	0,73 ± 2,10 ((-3)- (5))	(-0,23) ±1,89 ((-4)-(3))	0,199
AVLT Geriye Bozucu Etki (RI) ((A5) –(A6))	Süre (sn) ORT±SS Min-max	2,5 ±2,42 ((-5)- (8))	1,67±2,29 ((-5)-(6))	2,07 ± 1,55 (0-5)	0,431
AVLT Tanıma Listesi Toplam (A+B)	ORT±SS Min-max	18,10±5,83 (4-29)	17,13±6,27 (2-30)	22,77±3,9 (13-30)	<0,001
AVLT Tanıma Listesi (A)	ORT±SS Min-max	8,9±3,93 (0-14)	7,93±5,09 (0-15)	13,07±1,72 (9-16)	<0,001

AVLT Tanıma Listesi (B)	ORT±SS Min-max	3,93 ±3,42 (0-12)	2,43±3,21 (0-13)	7,8±3,69 (0-14)	<0,001
Çeldiricilere Tepki Toplam Hata	ORT±SS Min-max	2,67 ±3,13 (0-11)	3±3,72 (0-16)	3,33±4,01 (0-16)	0,874

Tablo 14: Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) ile Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İŞİTSEL SÖZEL ÖĞRENME TESTİ	TYVŞ / Kontrol p	TDŞ /Kontrol p	TYVŞ/TDŞ p
AVLT A1 Doğru Toplamı (Anlık Bellek)	0,003	<0,001	1
AVLT A1-5 Doğru Cevap Toplamı (Öğrenme)	<0,001	<0,001	0,43
AVLT A6 Doğru Cevap Toplamı (İleriye Doğru Bozucu Etki)	<0,001	<0,001	1
AVLT A7 Doğru Cevap Toplamı (Gecikmeli Bellek)	<0,001	<0,001	1
AVLT B1 Doğru cevap toplamı	0,006	<0,001	0,143

AVLT Sözel Öğrenme Eğrisi ((A5) –(A1))	0,001	<0,001	0,475
AVLT Tanıma Listesi Toplam (A+B)	0,004	<0,001	1
AVLT Tanıma Listesi (A)	<0,001	<0,001	1
AVLT Tanıma Listesi (B)	0,001	<0,001	0,274

3.5. İnflamasyon Parametrelerine İlişkin Veriler

3 grup arasında karşılaştırılan tüm inflamatuvar faktör düzeyleri (IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL)) bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.001$).

Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında TYVŞ grubunda kontrol grubuna kıyasla serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), CLL11 (Eotaksin 1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). TYVŞ ile kontrol grubu arasında serum MCP-1 (CCL2) (pg/mL) düzeyi bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0,13$).

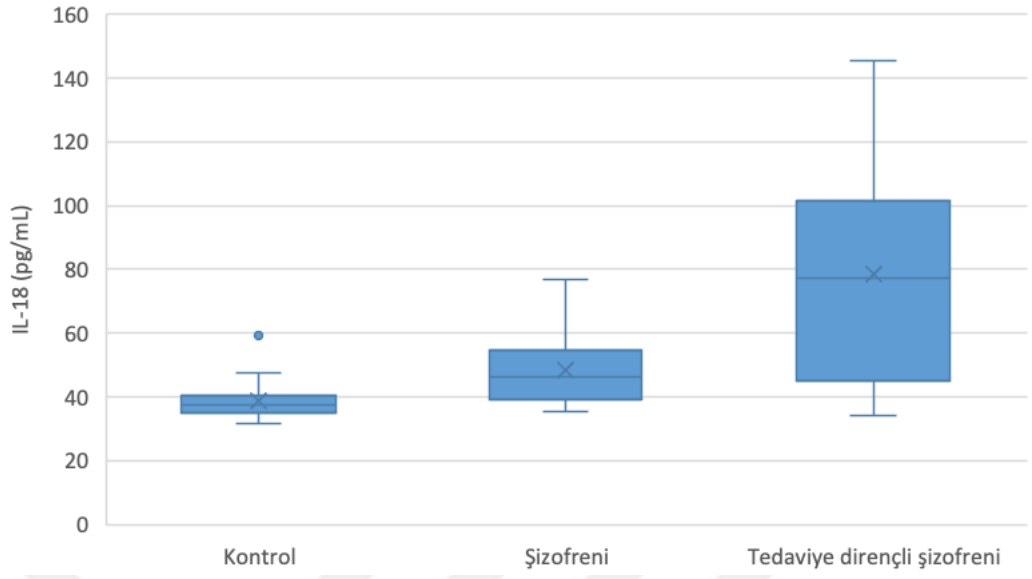
TDŞ grubunda kontrol grubuna kıyasla karşılaştırılan tüm serum inflamatuvar faktör düzeylerinin (IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin 1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL)) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$).

TDŞ grubu ile TYVŞ grubu arasında yapılan değerlendirmede; TDŞ grubunda TYVŞ grubuna kıyasla karşılaştırılan tüm serum inflamatuvar faktör düzeylerinin (IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin 1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL)) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$).

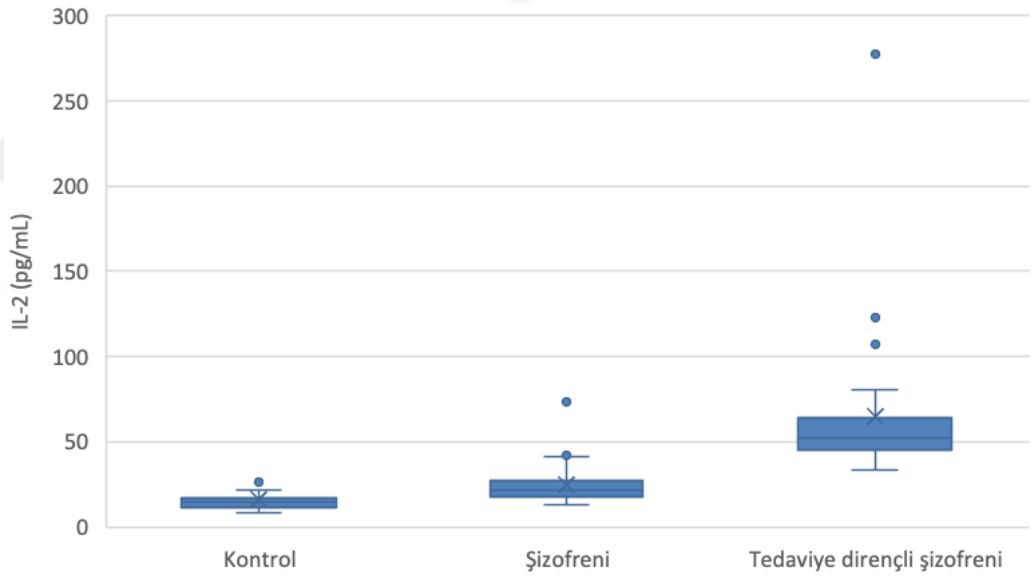
3 grup arasında inflammatuar faktör düzeyleri sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 15’de ve ve Şekil 6 ile Şekil 10 arasında, TDŞ ile kontrol, TYVŞ ile kontrol, TDŞ ile TYVŞ grubu arasında İnflammatuar faktör düzeyleri sonuçlarına ilişkin değerlendirmeler Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 15: 3 Grup Arasında İnflammatuar Faktör Düzeyleri Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

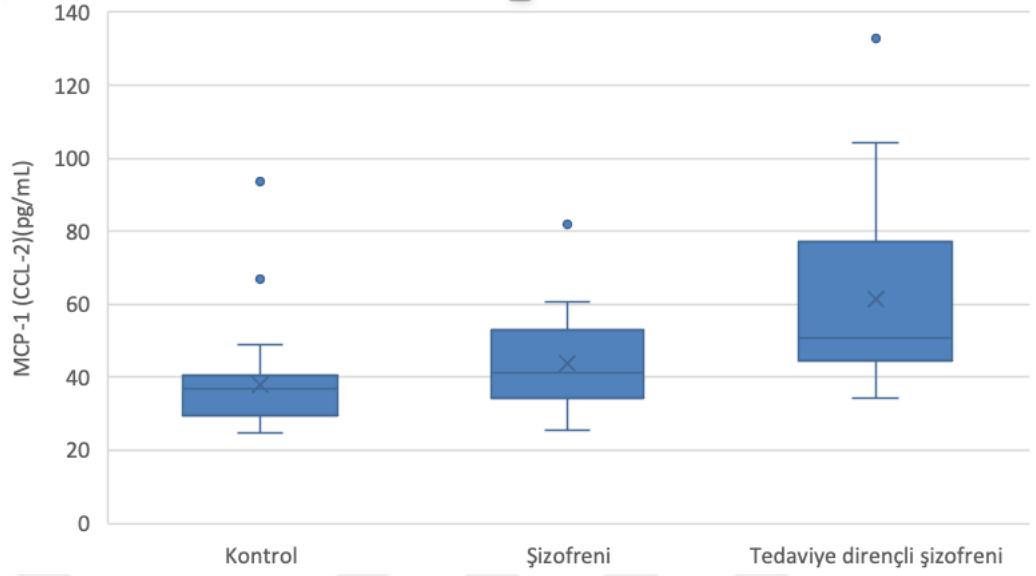
İNFLAMMATUAR FAKTÖR DÜZEYLERİ		Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni (N=30)	Tedaviye Dirençli Şizofreni (N=30)	Kontrol (N=30)	p
IL-18 (pg/mL)	Süre (sn)	48,53±10,88	78,45±31,51	38,54±5,17	<0,001
	ORT±SS Min-max	(35,3-76,8)	(34,1-145,4)	(31,7-59,4)	
IL-2 (pg/mL)	Süre (sn)	25,04±11,88	64,75±44,8	15,87±5,58	<0,001
	ORT±SS Min-max	(13,1-73,6)	(33,3-277,5)	(8,4-30,8)	
MCP-1(CCL2) (pg/mL)	Süre (sn)	43,83±12,92	61,54±24,48	38,11±13,77	<0,001
	ORT±SS Min-max	(25,6-82)	(34,2-132,7)	(24,9-93,5)	
CLL11(Eotaksin 1) (pg/mL)	Süre (sn)	60,18±47,42	100,26±79,06	34,39±7,73	<0,001
	ORT±SS Min-max	(24,4-276,7)	(30-342)	(23,4-53)	
IL-6 (pg/mL)	Süre (sn)	9±3,56	13,48±5,75	6,66±1,63	<0,001
	ORT±SS Min-max	(5,1-17,1)	(6,8-31,9)	(5,1-13,3)	



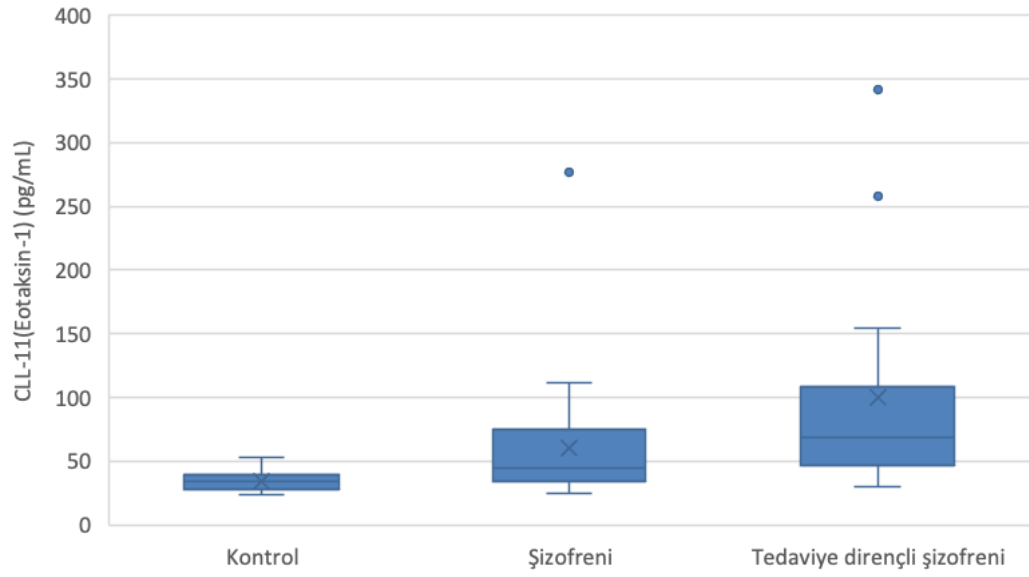
Şekil 6: 3 Grup Arasında IL-18 (pg/ml) Düzey Sonuçları



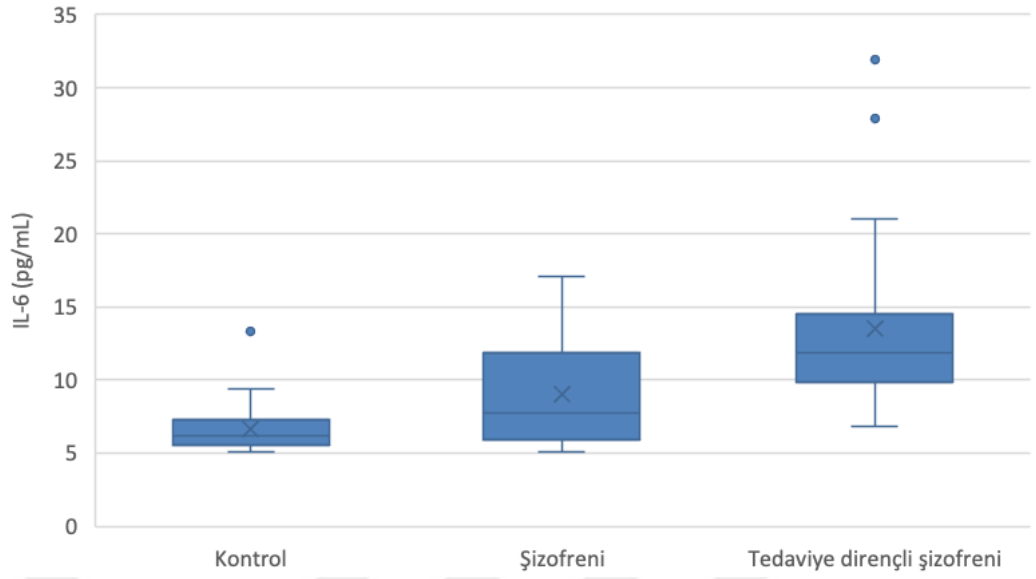
Şekil 7: 3 Grup Arasında IL-2 (pg/ml) Düzey Sonuçları



Şekil 8: 3 Grup Arasında MCP-1(CCL2) (pg/mL) Düzey Sonuçları



Şekil 9: 3 Grup Arasında CLL11(Eotaksin 1) (pg/mL) Düzey Sonuçları



Şekil 10: 3 Grup Arasında IL-6 (pg/mL) Düzey Sonuçları

Tablo 16 Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Kontrol, Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) ile Kontrol, Tedaviye Dirençli Şizofreni(TDŞ) ile Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni(TYVŞ) Grubu Arasında İnflamatuvar Faktör Düzeyleri Sonuçlarına İlişkin Değerlendirmeler

İNFLAMATUAR FAKTÖR DÜZEYLERİ	TYVŞ / Kontrol p	TDŞ /Kontrol p	TYVŞ/TDŞ p
IL-18 (pg/mL)	0,002	<0,001	0,009
IL-2 (pg/mL)	0,006	<0,001	<0,001
MCP-1 (CCL2) (pg/mL)	0,13	<0,001	0,01
CLL11 (Eotaksin 1) (pg/mL)	0,004	<0,001	0,02
IL-6 (pg/mL)	0,037	<0,001	0,001

3.5.1. İnflamatuar Faktörlerin Regresyon Analizi

Serum inflammatuar faktör düzeyine etki eden faktörler olan yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi etkisinden izole TDŞ ve TYVŞ hastalığının etkisini tespit etmek için yapılan lojistik regresyon modelinde yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve beden kitle indeksi, TDŞ, TYVŞ hastalık varlığı yer almıştır.

IL-18 için yapılan regresyon modeline göre; IL-18'i yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi etkisinden izole olarak TYVŞ hastalık varlığının 20,796 kat, TDŞ hastalık varlığının ise 59,586 kat arttırdığı görülmüştür ($p<0,001$). IL-18 için yapılan regresyon modeli Tablo 17'de sunulmuştur.

Tablo 17: IL-18 için Yapılan Regresyon Modeli

	B	Wald	p	OR	%95 GA	
Tedaviye yanıt veren şizofreni	3,035	16,288	<0,001	20,796	4,763	90,793
Tedaviye dirençli Şizofreni	4,087	23,243	<0,001	59,586	11,310	313,918
Erkek cinsiyet	1,006	1,956	0,162	2,735	0,668	11,203
Sigara Kullanımının olmaması	-0,098	0,023	0,881	0,906	0,252	3,265
VKİ (>30)	-0,367	0,349	0,555	0,693	0,205	2,340
Yaş (>42)	-0,226	0,143	0,705	0,797	0,247	2,574

Modele dahil edilen değişkenler: Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi(VKİ), tedaviye dirençli şizofreni hastalığı, tedaviye yanıt veren şizofreni hastalığı, serum IL-18 düzeyi

Hosmer – Lemeshow Değeri: 0,870

Nagelkerke R2: 0,508 ve Cox – Snell R2: 0,379

Omnibus Testi: <0,001

MCP-1 (CCL2) için yapılan regresyon modeline göre; serum MCP-1 (CCL2) düzeyini VKİ'nin yüksek olmasının arttırdığı tespit edilmiştir. MCP-1 (CCL2)'i yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi etkisinden izole olarak tedaviye dirençli şizofreni hastalık varlığının 14,473 kat arttırdığı görülmüştür ($p<0,001$). MCP-1 (CCL2) için yapılan regresyon modeli Tablo 18'de sunulmuştur.

Tablo 18: MCP-1 (CCL2) için Yapılan Regresyon Modeli

	B	Wald	p	OR	%95 GA	
Tedaviye yanıt veren şizofreni	0,396	0,367	0,545	1,486	0,412	5,355
Tedaviye dirençli Şizofreni	2,672	14,195	<0,001	14,473	3,604	58,117
Erkek cinsiyet	0,012	<0,001	0,985	1,012	0,292	3,506
Sigara Kullanımının olmaması	0,368	0,389	0,533	1,445	0,454	4,597
VKİ(>30)	1,447	6,646	0,010	4,249	1,415	12,765
Yaş (>42)	1,185	4,504	0,034	3,269	1,095	9,762

Modele dahil edilen değişkenler: Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ), tedaviye dirençli şizofreni hastalığı, tedaviye yanıt veren şizofreni hastalığı, serum MCP-1 (CCL2) düzeyi

Hosmer – Lemeshow Değeri: 0,970

Nagelkerke R2: 0,467 ve Cox – Snell R2: 0,350

Omnibus Testi: <0,001

Eotaksin-1(CCL11) için yapılan regresyon modeline göre; Eotaksin 1 (CCL11)'i yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, VKİ etkisinden izole olarak tedaviye yanıt veren şizofreni hastalık varlığının 7,244 kat, tedaviye dirençli hastalık varlığının ise 39,646 kat arttırdığı görülmüştür (p sırasıyla; p=0,005, p<0,001). Eotaksin-1 (CCL11) için yapılan regresyon modeli Tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 19: Eotaksin-1 (CCL11) için Yapılan Regresyon Modeli

	B	Wald	p	OR	%95 GA	
Tedaviye yanıt veren şizofreni	1,980	7,928	0,005	7,244	1,825	28,748
Tedaviye dirençli Şizofreni	3,680	20,713	<0,001	39,646	8,127	193,403
Erkek cinsiyet	0,870	1,767	0,184	2,387	0,662	8,609
Sigara Kullanımının olmaması	0,746	1,436	0,231	2,109	0,622	7,146
VKİ (>30)	-0,031	0,003	0,957	0,969	0,313	3,006
Yaş (>42)	0,975	2,860	0,091	2,652	0,856	8,211

Modele dahil edilen değişkenler: Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi(VKİ), tedaviye dirençli şizofreni hastalığı, tedaviye yanıt veren şizofreni hastalığı, serum Eotaksin-1 (CCL11) düzeyi

Hosmer – Lemeshow Değeri: 0,574

Nagelkerke R2: 0,474 ve Cox – Snell R2: 0,356

Omnibus Testi: <0,001

IL-6 için yapılan regresyon modeline göre; sigara kullanımının olmasının serum IL-6 düzeyini arttırdığı görülmüştür. IL-6 yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, beden kitle indeksi etkisinden izole olarak tedaviye yanıt veren şizofreni hastalık varlığının 10,653 kat, tedaviye dirençli hastalık varlığının ise 157,181 kat arttırdığı görülmüştür (p sırasıyla; p=0,004, p<0,001) IL6 için yapılan regresyon modeli Tablo 20’de sunulmuştur.

Tablo 20: IL-6 için Yapılan Regresyon Modeli

	B	Wald	p	OR	%95 GA	
Tedaviye yanıt veren şizofreni	2,366	8,084	0,004	10,653	2,085	54,421
Tedaviye dirençli Şizofreni	5,057	22,973	<0,001	157,181	19,872	1243,252
Erkek cinsiyet	-0,883	1,306	0,253	0,413	0,091	1,881
Sigara Kullanımının olmaması	-1,857	5,476	0,019	0,156	0,033	0,740
VKİ (>30)	0,321	0,263	0,608	1,379	0,404	4,708
Yaş (>42)	0,496	0,604	0,437	1,642	0,470	5,737

Modele dahil edilen değişkenler: Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ), tedaviye dirençli şizofreni hastalığı, tedaviye yanıt veren şizofreni hastalığı

Hosmer – Lemeshow Değeri: 0,885

Nagelkerke R2: 0,577 ve Cox – Snell R2: 0,433

Omnibus Testi: <0,001

IL-2 için yapılan regresyon modeline göre; IL-2'yi cinsiyet ve şizofreni hastalık tipinin etkilediği görülmüştür. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi etkisinden izole olarak tedaviye yanıt veren şizofreni hastalık varlığına göre tedaviye dirençli hastalık varlığının IL-2'yi 196,743 kat arttırdığı görülmüştür ($p<0,001$). IL-2 için yapılan regresyon modeli Tablo 21'de sunulmuştur.

Tablo 21: IL-2 için Yapılan Regresyon Modeli

	B	Wald	p	OR	%95 GA	
Tedaviye dirençli Şizofreni	5,282	18,955	<0,001	196,743	18,249	2121,116
Erkek cinsiyet	-3,020	4,377	0,036	0,049	0,003	0,826
Sigara Kullanımının olmaması	-1,554	1,758	0,185	0,211	0,021	2,103
BMI(>30)	0,348	0,137	0,711	1,416	0,224	8,938
Yaş (>42)	0,240	0,056	0,812	1,271	0,176	9,170

Modele dahil edilen değişkenler: Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ), tedaviye dirençli şizofreni hastalığı, tedaviye yanıt veren şizofreni hastalığı , serum IL-2 düzeyi

Hosmer – Lemeshow Değeri: 0,636

Nagelkerke R²: 0,753 ve Cox – Snell R²: 0,565

Omnibus Testi: <0,001

3.6. İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Hastalık Verileri Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

3.6.1. Tedaviye Yanıt Veren Şizofrenide İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Hastalık Verileri Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

TYVŞ hasta grubunda serum IL-18 (pg/mL) düzeyi ile ilaçsız geçen süre arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=-0,422$ $p=0,020$). Serum IL-2 (pg/mL) düzeyi ile PANSS pozitif arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0,391$ $p=0,032$).

Serum MCP-1 (CCL2) (pg/mL) düzeyi ile hastalık süresi, atak sayısı, PANSS pozitif, PANSS negatif ve PANSS genel alt ölçek arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır.

Serum CCL11 (Eotaksin-1) (pg/mL) düzeyi ile hastalık başlama yaşı arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0,422$ $p=0,020$).

TYVŞ inflamatuvar faktör düzeyleri ile hastalık verileri arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22: Tedaviye Yanıt Veren Şizofrenide İnflamatuvar Faktör Düzeyleri İle Hastalık Verileri Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

İnflamatuvar Faktör Düzeyleri	İlaçsız süre		Hastalık Başlama yaşı		Hastalık Süresi		Atak Sayısı		Hastaneye yatış sayısı		PANSS pozitif		PANSS negatif		PANSS genel	
	r	P	r	P	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
IL-18 (pg/mL)	-0,422	0,020	-0,240	0,201	0,272	0,144	0,035	0,851	-0,113	0,552	-0,036	0,847	0,170	0,367	0,099	0,599
IL-2 (pg/mL)	-0,123	0,513	-0,354	0,054	0,133	0,482	0,314	0,090	-0,085	0,652	0,391	0,032	0,254	0,175	0,356	0,053
MCP-1 (CCL2) (pg/mL)	0,146	0,440	-0,190	0,314	0,410	0,024	0,498	0,005	0,190	0,312	0,409	0,024	0,501	0,004	0,363	0,04
CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL)	0,017	0,925	0,422	0,020	0,032	0,866	-0,075	0,689	-0,096	0,612	0,127	0,501	-0,054	0,776	0,100	0,597
IL-6 (pg/mL)	-0,115	0,542	-0,080	0,671	0,092	0,625	0,162	0,389	0,009	0,960	0,030	0,873	0,117	0,536	0,002	0,991

3.6.2. Tedaviye Dirençli Şizofrenide İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Hastalık Verileri Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

TDŞ hasta grubunda serum IL-2 (pg/mL) düzeyi ile hastalık süresi arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=-0,432$ $p=0,017$)

Serum MCP-1 (CCL2) (pg/mL) düzeyi ile hastalık süresi arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0,467$ $p=0,009$). TDŞ interlökin düzeyleri ile hastalık verileri arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23: Tedaviye Dirençli Şizofrenide İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Hastalık Verileri Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

İnflamatuvar Faktör Düzeyleri	İlaçsız süre		Hastalık Başlama yaşı		Hastalık Süresi		Atak Sayısı		Hastaneye yatış sayısı		PANSS pozitif		PANSS negatif		PANSS genel	
	r	P	r	P	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
IL-18 (pg/mL)	0,168	0,373	-0,272	0,144	-0,131	0,488	-0,253	0,177	-0,162	0,390	-0,072	0,703	-0,130	0,491	-0,059	0,756
IL-2 (pg/mL)	-0,181	0,337	0,121	0,521	-0,432	0,017	-0,127	0,500	-0,088	0,640	0,049	0,796	0,128	0,497	0,090	0,632
MCP-1 (CCL2) (pg/mL)	-0,022	0,906	0,150	0,425	0,467	0,009	0,308	0,097	0,304	0,101	-0,050	0,789	0,151	0,423	0,132	0,483
CLL11(Eotaksin1) (pg/mL)	-0,150	0,426	0,202	0,282	0,211	0,261	0,290	0,119	0,007	0,969	0,002	0,988	0,091	0,629	0,205	0,276
IL-6 (pg/mL)	-0,159	0,400	0,130	0,491	-0,076	0,688	-0,108	0,567	-0,258	0,167	0,057	0,764	0,220	0,241	0,060	0,752

3.7. İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Bilişsel Testler Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

3.7.1. Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Bilişsel Testler Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

TYVŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyi ile karşılaştırılan stroop test parametreleri (Stroop bölüm 1, bölüm 2, bölüm 3, bölüm 4, bölüm 5 toplam süre bölüm 5 hata sayısı ve bölüm 5 düzeltme sayısı) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). TYVŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin 1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyleri ile stroop testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 24’de gösterilmiştir.

Tablo 24: Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1(CCL2) (pg/mL), CLL11(Eotaksin 1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle Stroop Testi Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

Stroop Testi		IL-18 (pg/mL)		IL-2 (pg/mL)		MCP-1(CCL2) (pg/mL)		CLL11(Eotaksin 1) (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)	
		r	P	r	P	r	p	r	p	r	p
Bölüm 1		0,200	0,289	0,174	0,356	0,345	0,061	0,160	0,395	0,072	0,704
Bölüm 2		0,064	0,735	0,071	0,705	0,211	0,262	-0,006	0,971	-0,110	0,559
Bölüm 3		0,176	0,351	-0,017	0,927	0,059	0,755	-0,249	0,184	0,170	0,366
Bölüm 4		0,233	0,214	0,037	0,844	0,079	0,674	-0,053	0,777	-0,097	0,608
Bölüm 5	Süre	0,051	0,786	0,059	0,753	0,213	0,257	-0,090	0,635	-0,008	0,963
	Hata Sayısı	0,274	0,142	-0,100	0,598	-0,046	0,807	-0,058	0,758	-0,215	0,252
	Düzeltilme Sayısı	-0,037	0,846	-0,010	0,954	-0,029	0,875	-0,196	0,297	-0,289	0,120
Stroop İnterferans Süresi(5-2)		0,053	0,779	0,004	0,980	0,090	0,633	-0,050	0,790	0,001	0,992

TYVŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyi ile karşılaştırılan iz sürme testi parametreleri (Bölüm A süre, hata sayısı, Bölüm B süre, hata sayısı, Bölüm B-A süre) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). TYVŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyleri ile İz Sürme Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 25’de gösterilmiştir.

Tablo 25 Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle İz Sürme Testi Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

İz Sürme Testi		IL-18 (pg/mL)		IL-2 (pg/mL)		MCP-1(CCL2) (pg/mL)		CLL11(Eotaksin-1) (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)	
		r	P	r	P	r	p	r	p	r	p
A Formu	Süre	0,125	0,507	-0,102	0,589	-0,223	0,235	-0,296	0,112	-0,018	0,922
	Hata Sayısı	-0,018	0,927	0,207	0,273	0,2	0,289	0,028	0,884	-0,126	0,508
B Formu	Süre	-0,070	0,712	-0,106	0,574	-0,199	0,291	-0,358	0,051	-0,191	0,311
	Hata Sayısı	-0,11	0,956	0,157	0,407	-0,026	0,89	0,001	0,997	-0,123	0,519
B-A FORMU (Süre)		-0,201	0,287	-0,189	0,318	-0,219	0,244	-0,321	0,083	-0,329	0,076

TYVŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL) düzeyi ile WCST kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. ($r=0,448$ $p=0,013$) TYVŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyleri ile WCST sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 26’da gösterilmiştir.

Tablo 26 Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL)

**Düzeyleri İle Wisconsin Kart Eşleme Testi Sonuçları Arasındaki İlişkinin
(Korelasyonun) Değerlendirilmesi**

Wisconsin Kart Eşleme Testi	IL-18 (pg/mL)		IL-2 (pg/mL)		MCP-1(CCL2) (pg/mL)		CLL11(Eotaksin1) (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)	
	r	P	r	P	r	p	r	p	r	p
Toplam Doğru	0,007	0,968	0,083	0,660	0,027	0,885	-0,091	0,630	0,059	0,755
Toplam Yanlış	-0,007	0,968	-0,083	0,660	-0,027	0,885	0,091	0,630	-0,059	0,755
Tamamlanmış Kategori Sayısı	-0,199	0,289	-0,052	0,783	0,057	0,763	-0,222	0,238	-0,105	0,580
Perseveratif Tepki Sayısı	0,127	0,502	0,039	0,837	-0,184	0,329	-0,288	0,121	-0,052	0,781
Perseveratif Hata Sayısı	0,169	0,369	-0,055	0,772	-0,223	0,235	-0,313	0,091	-0,042	0,823
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	-0,078	0,680	-0,032	0,866	0,194	0,301	0,225	0,230	-0,023	0,903
İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı	-0,223	0,234	-0,134	0,479	0,016	0,928	0,164	0,385	-0,337	0,068
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	-0,038	0,839	0,059	0,753	0,059	0,754	-0,100	0,595	0,045	0,810
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı	0,448	0,013	0,108	0,569	0,023	0,903	0,008	0,968	-0,059	0,758

TYVŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyi ile karşılaştırılan AVLT parametreleri (AVLT A1 doğru toplamı (anlık bellek), AVLT A1-5 doğru cevap toplamı (öğrenme), AVLT B1 doğru cevap toplamı, AVLT A6 doğru cevap toplamı, AVLT A7 doğru cevap toplamı (gecikmeli bellek), AVLT Sözel Öğrenme Eğrisi ((A5) –(A1)), AVLT İleriye Bozucu Etki (PI) ((A1) –(B)), AVLT Geriye Bozucu Etki (RI) ((A5) –(A6)), AVLT tanıma listesi toplam (A+B), AVLT Tanıma listesi (A), AVLT Tanıma listesi (B) çeldiricilere tepki toplam hata) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

TYVŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyleri ile AVLT sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27: Tedaviye Yanıt Veren Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle İşitsel Sözel Öğrenme Testi(AVLT) Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

İşitsel Sözel Öğrenme Testi	IL-18 (pg/mL)		IL-2 (pg/mL)		MCP-1(CCL2) (pg/mL)		CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)	
	r	P	r	P	r	p	r	p	r	p
AVLT A1 Doğru toplamı (anlık bellek)	-0,154	0,413	0,104	0,582	0,122	0,519	-0,032	0,865	0,011	0,950
AVLT A1-5 Doğru cevap toplamı (öğrenme)	-0,182	0,336	-0,35	0,058	-0,326	0,079	-0,236	0,209	-0,176	0,353
AVLT B1 Doğru cevap toplamı	-0,143	0,452	-0,02	0,916	0,09	0,635	0,114	0,547	0,145	0,445
AVLT A6 Doğru cevap toplamı	-0,106	0,576	-0,168	0,373	-0,073	0,700	-0,076	0,687	-0,181	0,336
AVLT A7 Doğru cevap toplamı (gecikmeli bellek)	-0,044	0,815	-0,120	0,524	-0,106	0,575	-0,046	0,807	-0,090	0,632
AVLT Sözel Öğrenme Eğrisi ((A5) –(A1))	-0,192	0,317	-0,319	0,091	-0,208	0,278	-0,258	0,176	-0,003	0,989
AVLT İleriye Bozucu Etki (PI) ((A1) –(B))	-0,063	0,742	0,093	0,623	-0,012	0,948	-0,15	0,429	-0,216	0,252
AVLT Geriye Bozucu Etki (RI) ((A5) –(A6))	-0,144	0,448	-0,076	0,69	-0,156	0,411	-0,116	0,54	0,154	0,416
AVLT Tanıma listesi toplam (A+B)	-0,175	0,353	-0,262	0,161	-0,191	0,309	-0,103	0,586	0,146	0,438

AVLT Tanıma listesi (A)	-0,203	0,281	-0,156	0,409	-0,013	0,943	0,080	0,671	-0,020	0,913
AVLT Tanıma listesi (B)	0,051	0,788	-0,109	0,567	-0,069	0,718	-0,135	0,477	0,178	0,345
Çeldiricilere tepki toplam hata	-0,158	0,405	0,088	0,642	0,092	0,627	-0,021	0,913	-0,02	0,914

3.7.2. Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda İnflamatuvar Faktör Düzeyleri ile Bilişsel Testler Arasındaki İlişkiye Ait Veriler

TDŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyi ile karşılaştırılan stroop test parametreleri (Stroop bölüm 1, bölüm 2, bölüm 3, bölüm 4, bölüm 5 toplam süre bölüm 5 hata sayısı ve bölüm 5 düzeltme sayısı) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tedaviye dirençli şizofreni grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyleri ile stroop testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28: Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle Stroop Testi Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

Stroop Testi		IL-18 (pg/mL)		IL-2 (pg/mL)		MCP-1(CCL2) (pg/mL)		CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)	
		r	P	r	P	r	p	r	p	r	p
Bölüm 1		-0,027	0,884	-0,029	0,876	-0,054	0,774	0,064	0,735	-0,004	0,981
Bölüm 2		-0,184	0,328	0,145	0,441	-0,120	0,526	0,051	0,788	0,065	0,732
Bölüm 3		-0,203	0,279	0,030	0,874	0,165	0,382	0,114	0,548	0,182	0,334
Bölüm 4		-0,137	0,470	0,100	0,589	0,189	0,317	0,287	0,122	0,067	0,723
	Süre	-0,226	0,229	0,303	0,102	0,124	0,512	0,173	0,359	0,015	0,933

Bölüm5	Hata Sayısı	0,057	0,762	0,015	0,934	-0,170	0,368	-0,104	0,582	-0,265	0,155
	Düzeltilme Sayısı	0,205	0,275	-0,031	0,867	-0,032	0,863	0,051	0,785	-0,280	0,132
Stroop İnterferans Süresi(5-2)		-0,181	0,336	0,262	0,161	0,205	0,274	0,193	0,305	0,032	0,863

TDŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyi ile karşılaştırılan iz sürme testi parametreleri (A formu süre, hata sayısı, B formu süre, hata sayısı, Bölüm B-A formu süre) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). TDŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyleri ile İz Sürme Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 29’da gösterilmiştir.

Tablo 29: Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle İz Sürme Testi Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

İz Sürme Testi		IL-18 (pg/mL)		IL-2 (pg/mL)		MCP-1(CCL2) (pg/mL)		CLL11(Eotaksin 1) (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)	
		r	P	r	P	r	p	r	p	r	p
A Formu	Süre	-0,314	0,090	0,203	0,279	0,282	0,129	0,313	0,091	0,006	0,974
	Hata Sayısı	-0,475	0,008	0,153	0,419	-0,15	0,428	0,073	0,7	-0,095	0,619
B Formu	Süre	-0,200	0,288	0,125	0,509	0,275	0,139	0,281	0,132	-0,224	0,233
	Hata Sayısı	-0,182	0,335	0,201	0,288	-0,048	0,802	0,155	0,412	-0,264	0,158
B-A FORMU (Süre)		-0,157	0,407	-0,014	0,943	0,173	0,361	0,234	0,213	-0,268	0,152

TDŞ grubunda serum MCP-1 (CCL2)(pg/mL) düzeyi ile WCST tamamlanmış kategori sayısı arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=0,401$ $p=0,027$). TDŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyleri ile WCST sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 30’da gösterilmiştir.

Tablo 30: Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2)(pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle Wisconsin Kart Eşleme Testi Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

Wisconsin Kart Eşleme Testi	IL-18 (pg/mL)		IL-2 (pg/mL)		MCP-1(CCL2) (pg/mL)		CLL11 (Eotaksin 1) (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)	
	R	P	r	P	r	p	r	p	r	p
Toplam Doğru	0,012	0,948	-0,081	0,670	-0,234	0,212	-0,245	0,191	-0,020	0,912
Toplam Yanlış	-0,012	0,948	0,081	0,670	0,234	0,212	0,245	0,191	0,020	0,912
Tamamlanmış Kategori Sayısı	0,020	0,914	-0,219	0,244	-0,401	0,027	-0,134	0,477	-0,091	0,628
Perseveratif Tepki Sayısı	-0,175	0,353	-0,023	0,900	0,005	0,977	-0,071	0,706	-0,157	0,407
Perseveratif Hata Sayısı	-0,141	0,455	-0,016	0,931	0,066	0,726	-0,008	0,964	-0,125	0,507
Perseveratif Olmayan Hata Sayısı	0,291	0,117	0,161	0,393	0,139	0,463	0,162	0,391	0,102	0,590
İlk Kategoriyi Tamamlamada Kullanılan Deneme Sayısı	-0,032	0,866	0,286	0,124	0,019	0,918	0,035	0,851	0,310	0,095
Kavramsal Düzey Tepki Yüzdesi	0,072	0,705	-0,140	0,460	-0,277	0,137	-0,155	0,411	-0,084	0,656
Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı	-0,017	0,931	0,173	0,362	0,228	0,225	-0,189	0,318	0,163	0,388

TDŞ grubunda serum IL-2 (pg/mL) düzeyi ile İşitsel Sözel Öğrenme testi geriye doğru bozucu etki arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=-0,546$ $p=0,002$).

Serum CLL11(Eotaksin-1)(pg/mL) düzeyi ile İşitsel sözel Öğrenme testi tanıma listesi toplam hatırlanan kelime ve tanıma listesi Bölüm B toplam hatırlanan kelime arasında negatif yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=-0,444$ $p=0,013$, $r=-0,392$ $p=0,032$). TDŞ grubunda serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1)(pg/mL), IL-6 (pg/mL) düzeyleri ile İşitsel Sözel Öğrenme Testi sonuçları arasındaki ilişkinin (korelasyonun) değerlendirilmesi Tablo 31’de gösterilmiştir.

Tablo 31: Tedaviye Dirençli Şizofreni Grubunda Serum IL-18 (pg/mL), IL-2 (pg/mL), MCP-1 (CCL2) (pg/mL), CLL11 (Eotaksin-1) (pg/mL), IL-6 (pg/mL) Düzeyleri İle İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) Sonuçları Arasındaki İlişkinin (Korelasyonun) Değerlendirilmesi

İşitsel Sözel Öğrenme Testi(AVLT)	IL-18 (pg/mL)		IL-2 (pg/mL)		MCP-1(CCL2) (pg/mL)		CLL11 (Eotaksin 1) (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)	
	R	P	r	P	r	p	r	p	r	p
AVLT A1 Doğru toplamı (anlık bellek)	0,368	0,05	-0,268	0,152	0,028	0,879	-0,190	0,312	-0,253	0,176
AVLT A1-5 Doğru cevap toplamı (öğrenme)	0,175	0,355	-0,104	0,583	-0,055	0,774	-0,081	0,669	-0,192	0,31
AVLT B1 Doğru cevap toplamı	-0,021	0,913	-0,045	0,814	-0,252	0,179	-0,345	0,062	-0,192	0,308
AVLT A6 Doğru cevap toplamı (ileriye doğru bozucu etki)	0,106	0,573	0,329	0,074	-0,008	0,966	-0,064	0,735	0,121	0,521
AVLT A7 Doğru cevap toplamı (gecikmeli bellek)	0,109	0,563	0,211	0,262	-0,149	0,430	-0,022	0,908	0,139	0,461
AVLT Sözel Öğrenme Eğrisi ((A5) –(A1))	-0,193	0,308	0,206	0,275	0,016	0,931	0,15	0,429	0,19	0,316
AVLT İleriye Bozucu Etki (PI) ((A1) –(B))	0,277	0,138	-0,167	0,378	0,227	0,227	0,076	0,69	0,051	0,789

AVLT Geriye Bozucu Etki (RI) ((A5) –(A6))	-0,098	0,606	-0,546	0,002	-0,029	0,88	0,029	0,877	-0,185	0,328
AVLT Tanıma listesi toplam (A+B)	0,036	0,846	-0,086	0,651	-0,112	0,555	-0,444	0,013	-0,067	0,724
AVLT Tanıma listesi (A)	0,171	0,363	-0,056	0,767	0,085	0,652	-0,250	0,182	-0,131	0,487
AVLT Tanıma listesi (B)	0,123	0,519	0,106	0,579	-0,317	0,087	-0,392	0,032	0,039	0,839
Çeldiricilere tepki toplam hata	0,165	0,383	-0,282	0,131	0,092	0,629	-0,254	0,175	-0,119	0,531

4. TARTIŞMA

Şizofreni, pozitif ve negatif semptomların yanında bilişsel işlev bozukluklarının da eşlik ettiği etyolojisi hala netleşmemiş heterojen bir hastalıktır. Günümüz tedavi yöntemleri ile halen hastaların %30'u birinci sıra antipsikotik tedaviye yeterli yanıt vermemekte ve tedaviye dirençli şizofreni olarak isimlendirilmektedir (1).

Günümüzde şizofrenide tedaviye yanıtın düzeyi, yalnızca pozitif ve negatif belirtiler açısından değil, aynı zamanda genel iyilik hali, bilişsel işlevler, mesleki ve sosyal işlevsellik yaşam kalitesi kavramları ile birlikte çok boyutlu bir biçimde değerlendirilmektedir (2)(3).

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarının bir kısmı tedavinin başından itibaren dirençliyen bir kısmı tedavi süreci içerisinde dirençli hale gelmektedir. Tedaviye cevaptaki bu heterojenlik şizofreninin farklı bilisel eksikliklerin ve farklı interlökinlerin eşlik ettiği nörobiyolojik alt tiplerinin olduğu hipotezini doğurmuştur. (16)(17)(18).

Tedaviye dirençli şizofreni ve tedaviye yanıt veren şizofreninin farklı nörobiyolojik süreçlerle birbirinin devamı niteliğinde olmaktan ziyade birbirinden farklı hastalık olabileceği görüşü göz önüne alındığında tedaviye dirençli şizofreni hastaları ile yapılacak etyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Bu çalışmada; tedaviye yanıt veren şizofreni hastaları, tedaviye dirençli şizofreni hastaları ve kontroller arasında serum IL-18, IL-6, IL-2, Eotaxin-1 (CCL11), CCL2 (MCP-1) seviyeleri arasında fark olup olmadığını, bu protein düzeylerinin şizofrenide tedaviye yanıtı ve tedaviye direnç gelişimini öngörebilecek öneminin olup olmadığını ve serum IL-18, IL-6, IL-2, Eotaxin-1 (CCL11), CCL2 (MCP-1) seviyeleri ile şizofreni hastalarındaki hastalık psikopatolojisi ve bilişsel semptomlar arasında ilişki bulunup bulunmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmamızda tedaviye dirençli şizofreni, tedaviye yanıt veren şizofreni ve sağlıklı kontrol olarak belirlenen üç grup birbirleriyle yaş cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Tedaviye dirençli ve tedaviye

yanıt veren şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla evli olma oranları istatistiksel anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Bu bulgu literatürdeki şizofreni hastalarındaki evlilik oranının normal popülasyona göre düşük olduğu bulgusu ile uyumludur (239).

Gruplar arasındaki çalışma durumu karşılaştırıldığında hem tedaviye yanıt veren hem de dirençli şizofreni hasta gruplarında çalışma oranı sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Her iki şizofreni grubunun da kontrol grubuna kıyasla daha sıklıkla kırsal alanda yaşamayı tercih ettikleri saptanmıştır. Çalışma durumu, medeni durum ve yaşadığı yer bakımından tedaviye dirençli grup ile tedaviye yanıt veren grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bir dizi kesitsel çalışmada; şizofreni hastalarında saptanan sözel öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler gibi çeşitli bilişsel alanlardaki bozulma, hastaların çalışma, günlük yaşam aktiviteleri, problem çözme yetileri gibi değişik işlevsellik ölçütlerinin belirleyicisi olarak saptanmıştır (240)(241). Sosyal ve mesleki alanlardaki işlevsellik ve toplum içinde bağımsız yaşama gibi işlevlerde belirleyici bir etken olarak karşımıza çıkan bilişsel işlevlerin şizofrenide bozulmuş olması çalışmamızda saptanan şizofreni hastalarındaki evlenme ve çalışma oranlarının kontrol grubuna kıyasla düşük olmasına ve şizofreni hastalarının daha sıklıkla kırsal kesimlerde yaşamayı tercih etmelerine neden olabilir

Sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Beden kitle indeksi açısından tedaviye yanıt veren şizofreni ile kontrol grubu arasında ve tedaviye yanıt veren şizofreni ile tedaviye dirençli şizofreni grubu arasında anlamlı fark saptanmazken tedaviye dirençli şizofreni grubunun beden kitle indeksi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda tedaviye dirençli şizofreni hastalarda beden kitle indeksinin kontrole kıyasla yüksek saptamamızın olası bir nedeni; çalışmamızda tedaviye dirençli şizofreni grubunda metabolik sendromla ilişkilendirilen antipsikotik klozapin kullanımının daha sık olması olabilir (242).

4.2. Klinik Veriler

Ailede şizofreni ve benzeri hastalık öyküsünün bulunması, düşük premorbid uyum, erken başlangıç yaşı, sinsi başlangıç, hastalık başlangıcında negatif belirtilerin baskınlığı, düşük zeka düzeyi, silik nörolojik bulguların varlığı ve esrar kullanım öyküsü şizofrenide kötü gidiş ile ilişkilendirilmektedir (42). Bununla uyumlu olarak çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı tedaviye dirençli şizofreni grubunda tedaviye yanıt veren gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanırken hastaneye yatış sayısı tedaviye dirençli grupta daha yüksek saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda tedaviye dirençli şizofreni tanısı alan hastaların akrabalarında tedaviye yanıt veren şizofreni hasta yakınlarına kıyasla daha yüksek şizofreni riski olduğu bildirilmesine rağmen çalışmamızda aile öyküsü açısından tedaviye dirençli ve yanıt veren grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (243)(244).

Çalışmamızda; hastalık başlangıcından antipsikotik tedavi başlanana kadar geçen süre, psikotik atak sayısı, hastalık süresi, PANSS pozitif, PANSS negatif ve PANSS genel alt ölçek puanları açısından tedaviye dirençli ve tedaviye yanıt veren grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. İki grup arasında psikotik atak sayısı ve hastalık süresi bakımından fark saptanmazken tedaviye dirençli şizofreni grubunda hastaneye yatış sayısının fazla olması; tedaviye dirençli şizofreni grubunda görülen psikotik alevlenme dönemlerinin tedaviye yanıt veren gruptakilere kıyasla hastaneye yatış gerektirecek düzeyde daha ciddi seyirli ve dolayısıyla daha çok işlevsellik kaybı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde diğer antipsikotiklere üstünlüğü çoklu metaanalizlerle gösterilen klozapin artık altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir (245)(246)(247). Çalışmamızda tedaviye dirençli şizofreni ve tedaviye yanıt veren şizofreni gruplarında ilaç kullanımları incelendiğinde; tedaviye yanıt veren grupta klozapin kullanımı yokken tedaviye dirençli grupta 3 hasta haricinde tüm grupta klozapin kullanıldığı gözlenmiştir.

Geriye dönük incelenen hastane kayıtlarından klozapin kullanmayan 3 hastanın 1'inde klozapin sonrası agranülositoz, 1'inde klozapine bağlı nöroleptik malign sendrom, 1'inde ise klozapine bağlı yoğun sedasyon nedeniyle ilacı tolere edememe nedeniyle klozapin tedavisinin kesildiği saptanmıştır. Tedaviye yanıt veren şizofreni hastalarında klozapin dışı atipik antipsikotik kullanımının istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Depo antipsikotik kullanımı antidepresan kullanımı, duygudurum dengeleyici ajan (sodyum valproat) kullanımı ve antikolinergik ajan (biperiden) kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İki grupta da anksiyolitik etkili ajan kullanımı saptanmamıştır.

4.3. Bilişsel İşlevler

Şizofrenide bilişsel işlevlere yönelik yapılmış olan araştırmalar gözden geçirildiğinde hemen hemen tüm bilişsel alanların etkilenmiş olduğu görülmektedir (4)(5)(6)(7). Bir dizi kesitsel çalışmada, şizofreni hastalarında saptanan sözel öğrenme ve bellek, yürütücü işlevler gibi çeşitli bilişsel alanlardaki bozukluklar hastaların çalışma, günlük yaşam aktiviteleri, sosyal problem çözme yetileri gibi değişik işlevsellik ölçütlerinin belirleyicisi olarak saptanmıştır.(8)

Çalışmamızda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST), İşitsel Sözel Öğrenme Testi (Auditory Verbal Learning Test: AVL), Stroop Testi ve İz Sürme Testi (Trail Making Test, TMT) kullanılmıştır. Uygulanan Wisconsin kart eşleme testinde hem tedaviye dirençli şizofreni hem de tedaviye yanıt veren şizofreni grubu kontrole kıyasla daha kötü performans göstermiştir. Her iki grupta da kontrol grubuna kıyasla toplam doğru sayısı, tamamlanmış kategori sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanırken toplam hata sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Tedaviye dirençli şizofreni grubu ile tedaviye yanıt veren şizofreni grubu arasında karşılaştırılan WCST kategorileri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çeşitli çalışmalarda WCST'nin perseverasyon, kavramsal irdeleme, karmaşık dikkat, çalışma belleği, kavramsallaştırma, soyut düşünme, ve özellikle şizofreni hastalarında daha çok etkilenendiği gösterilen zihinsel aktiviteyi başlatma, planlama, bilgi işleme hızı gibi frontal lob fonksiyonlarını ölçtüğü gösterilmiştir (206)(207)(208)(209)(210)(211)(212). Yapılan beyin görüntüleme çalışmaları WCST performansının orta ve inferior girusları içerecek şekilde sağ hemisfer dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFC) lokalize edildiğini göstermiştir (212)(213).

WCST testinin hangi frontal lob işlevlerini ölçtüğüne dair yapılan birçok çalışma farklı WCST puanlarını sınıflandırarak çeşitli frontal lob işlevleri ile ilişkilendirmiştir. Ancak çalışmalarda WCST'nin ölçtüğü frontal lob işlevleri açısından net fikir birliğine varılmamıştır. Yapılan çalışmalarda WCST toplam yanlış sayısı, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı, perseveratif tepki sayısı ve perseveratif hata sayısının; yanlış olduğu yolunda verilen sözel geri bildirime rağmen daha önceki davranışta ısrar etme durumunu yani perseverasyonu yansıttığını bildirmişlerdir (209)(214)(215).

WCST perseveratif olamayan hata sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı, kavramsal düzey tepki yüzdesi ile kurulumu sürdürmede başarısızlık puanlarının karmaşık uzam görevi puanlarıyla yani çalışma belleği ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (216)(217). Ancak WCST performansı ile çalışma belleğinin ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (218).

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda WCST'nin perseverasyonla ilişkilendirilen puanları sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur (248)(209). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak WCST'nin perseverasyonla ilişkilendirilen puanları olan toplam hata sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı her iki şizofreni grubunda da kontrole kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda WCST kavramsal düzey tepki yüzdesi tedaviye dirençli ve tedaviye yanıt veren şizofreni grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak daha düşük saptanmış olup her iki şizofreni grubunda çalışma bellek hasarını ve kavramsal irdeleme bozukluğunu yani yönetici işlev bozukluğunu yansıttığı söylenebilir.

Çeşitli çalışmalarda Stroop testinin bilgi işleme hızı, değişen talepler doğrultusunda algı hedefini değiştirebilme, otomatik süreçlerin bozucu etkisine karşı koyabilme, dikkat edilen uyarıcılarla edilmeyenlerin paralel işlenmesi, karmaşık dikkat gibi süreçleri ölçtüğü ve test performansının özellikle sol frontal lob prefrontal bölgenin orbital kısmıyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (220)(221)(222).

Stroop testi algısal kurulumu değişen talepler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini; alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini, karmaşık dikkat olarak

adlandırılan odaklanmış dikkat seçici dikkat ve ketleyici dikkat üçlüsünü Stroop interferans süresi (stroop bozucu etkisi) ve bölüm 5 süresi ile bilgi işleme hızını bölüm 1 ve bölüm 2 süresi ile ölçmektedir (221)(223)(224)(225). Stroop testi ile bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesinin ölçüldüğü düşünülmektedir (226).

Şizofrenide zihinsel faaliyeti seçme ve uygun olmayana bastırma ile ilgili yönetici işlevlerde bozulmalar olduğu bilinmektedir (249). Bu bozulma sonucunda dikkatin ilişkili uyarıcılara toplanamadığı, yeni bilginin öğrenilmesinde ve zihinsel faaliyet seçilmesinde ketlenmeler olduğu dolayısıyla stroop test performansının etkilendiği gösterilmiştir. Şizofreni hastalarının yanında tanı almamış yakınlarında da dikkatte bozulmanın olduğu buna ek olarak remisyonadaki şizofreni hastalarında dikkatteki bozulmanın varlığını sürdürdüğü ve stroop test performanslarının bozulduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (250).

Çalışmamızda uygulanan Stroop testinde literatürle uyumlu olarak hem tedaviye yanıt veren hem de tedaviye dirençli şizofreni grubunda kontrole kıyasla daha kötü performans gözlenmiştir. Stroop bölüm 1, bölüm 3, bölüm 4, bölüm 5 süresi ve Stroop İnterferans süresi tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli şizofreni grubunda kontrole kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Yalnızca tedaviye dirençli şizofreni grubunda stroop 5 hata sayısı ve düzeltme sayısı kontrole kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Tedaviye dirençli şizofreni ile tedaviye yanıt veren şizofreni grubu arasında karşılaştırılan Stroop test parametreleride tedaviye dirençli şizofreni grubu daha kötü performans sergilemesine rağmen bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşacak düzeyde değildir.

Çalışmamızda her iki şizofreni grubunda stroop interferans süresi ve bölüm 5 süresinin kontrole kıyasla daha yüksek saptanması nedeniyle şizofreni hastalarında algısal kurulumun bozulduğu; şizofreni hastalarının alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırmakta zorluk yaşadıkları sonucu çıkarılabilir. Stroop bölüm 5 hata ve düzeltme sayısının yalnızca tedaviye dirençli grupta kontrole kıyasla daha yüksek olması bu bozulmanın tedaviye dirençli grupta daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda her iki şizofreni grubunda bölüm 2 hariç tüm stroop test bölümlerinde kontrole kıyasla daha kötü performans görülmesi şizofreni hastalarında

bilgi işleme hızında ve karmaşık dikkat sürecinde bozulmalar olduğunu göstermektedir.

İşitsel sözel öğrenme testi (Auditory Verbal Learning Test; AVLT) sözel malzemeye ilişkin bilgi işleme süreçlerini çok yönlü olarak ölçen bir testir. Bu süreçler arasında sözel öğrenme, serbest hatırlamaya dayanan kısa süreli ve uzun süreli bellek, daha önce öğrenilenlerin sonraki öğrenme sürecini olumsuz olarak etkilemesi (ileriye bozucu etki; proactive interference (PI)), sonraki öğrenmenin daha öncekileri olumsuz olarak etkilemesi (geriye bozucu etki; retroactive interference (RI)), tanıyarak hatırlama ve bu hatırlama türüne çeldiricilerin etkisi bulunmaktadır (231)(237).

AVLT test performansındaki düşüklüğün sol hemisfer hasarını yansıttığı düşünülmektedir (238). Yapılan çalışmalar şizofrenide işlem hızı, sözel öğrenme, görsel uzaysal öğrenme, çalışma belleği, hatırlama, uzun süreli bellek, dikkat/uyanıklık, muhakeme ve problem çözme ve sosyal bilişin bozulduğunu bildirmiştir (251)(252) (253)(254).

204 çalışmanın sonucunu içeren bir derlemede ise şizofreni hastalarında sözel ve sözel olmayan bellek, dil, motor becerileri dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulmalar olduğu bildirilmiştir (255).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak her iki şizofreni grubu da kontrole kıyasla anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, uzun süreli bellek, sözel öğrenme eğrisi, tanıyarak hatırlama (tanıma listesi A ve B) test bölümlerinde daha kötü performans sergilemiştir. Tedaviye dirençli şizofreni hasta grubu ile tedaviye yanıt veren şizofreni hasta grubu arasında karşılaştırılan AVLT test parametreleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışma belleği, karmaşık dikkat, planlama ve set değiştirme gibi yönetici işlevleri ölçen İz Sürme testi (Trail Making Test; TMT) görsel mekânsal işleme ve motor yetenekleri gerektiren bir testtir. Bir yönetici işlev testi olan TMT'nin A bölümü görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızını, B bölümü ise uyarıcı setleri arasında kurulumu değiştirebilme ve ardışıklığı takip edebilmeyi değerlendirmektedir (229)(230). B Bölümünü tamamlama süresi, A Bölümüne göre daha uzun olup karmaşık yapısı nedeniyle daha fazla görsel-mekansal işleme

gerektirir (231). Ayrıca B Bölümünün güçlük düzeyi A Bölümüne göre daha fazla motor hız, çeviklik ve dikkat gerektirmesi nedeniyle daha yüksektir (232).

TMT'nin iki bölümü tamamlama süresinin farkına dayalı bölüm B ve A süre farkı (B-A) farklı bilişsel bozukluklardan olumsuz yönde etkilenmektedir (233)(234). B-A puanı ile hız bileşeninin etkisi ortadan kaldırılmakta, böylelikle dikkat, esneklik ve set değiştirme ölçülebilmektedir (235).

Yapılan hata miktarı ile ilişkili çalışmalardan elde edilen bulgular tartışmalı olmakla birlikte görsel motor tarama, planlama, set değiştirme, karmaşık dikkat gibi yönetici işlevlerle ilişkili olarak ortaya çıkan bozuklukların değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağladığı düşünülmektedir (231)(236).

Şizofreni hastalarında psikomotor işlem hızının ve bilişsel esnekliğinin sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde bozulduğu meta analiz çalışmalarınca gösterilmiştir (256)(257)(258). Ayrıca yapılan bir metaanaliz hiç ilaç kullanmamış ilk atak psikoz hastalarının TMT A ve B performanslarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha kötü olduğunu ortaya koymuştur (259).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tedaviye dirençli şizofreni hastaları kontrole kıyasla İz sürme testinin her iki bölümünde de daha kötü performans göstermiştir. Tedaviye dirençli şizofrenilerde TMT bölüm A toplam süre ve hata sayısı, bölüm B toplam süre ve hata sayısı bölüm B-A süresi kontrole kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. Tedaviye yanıt veren şizofreni grubunda sadece bölüm B süresi kontrole kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Tedaviye dirençli şizofreni grubunda yanıt veren şizofreni grubuna kıyasla bölüm B hata sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında tedaviye dirençli şizofreni grubunda çalışma belleği, karmaşık dikkat, planlama ve set değiştirme gibi yönetici işlevleri ve görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızının bozulduğu tedaviye yanıt veren grupta ise kontrole kıyasla anlamlı farklılık olmadığı söylenebilir. Çalışmamızda her iki şizofreni grubunda da TMT bölüm B sürelerinin kontrole kıyasla yüksek olması B Bölümünün A Bölümüne göre karmaşık yapısı nedeniyle daha fazla görsel mekânsal işleme, daha fazla motor hız, çeviklik ve dikkat gerektirmesi nedeniyle bu gibi durumlarda tedaviye yanıt veren şizofreninin de

dirençli şizofreni gibi kontrolden daha kötü bilişsel performans gösterdiği ancak bölüm A gibi daha basit görsel tarama yeteneğine dayalı işleme hızı gerektiğinde tedaviye yanıt veren şizofrenin, kontrole yakın performans sergilediği söylenebilir. B-A süresi yalnızca tedaviye dirençli hasta grubunda kontrole kıyasla daha yüksek olup hız bileşeninin etkisi ortadan kaldırıldığında dikkat, bilişsel esneklik, bozucu etkiye karşı koyabilme yeteneği açısından tedaviye yanıt veren grup kontrole yakın performans sergilemiştir.

Tedaviye dirençli şizofreni hasta grubu tedaviye yanıt verene kıyasla sadece TMT bölüm B hata sayısında istatistiksel anlamlı olarak daha kötü performans sergilemiş olup daha fazla görsel mekânsal işleme, motor hız, çeviklik ve dikkat gereken durumlar dışında TMT’de tedaviye dirençli şizofreni grubunun tedaviye yanıt veren şizofreni grubuna yakın bilişsel performans sergilediği söylenebilir.

Saykin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hiç antipsikotik tedavi almamış şizofreni hastaları ile daha önce tedavi almış ama halen tedavisiz olan şizofreni hastaları ve sağlıklı gönüllüleri bilişsel işlevler yönünden karşılaştırmıştır. Her iki şizofreni hasta grubunda da yaygın bir bilişsel bozulma görülürken sözel öğrenme ve bellek alanlarındaki bozulmanın öne çıktığı ve iki hasta grubu arasında bilişsel bozulmanın benzer olduğu bildirilmiştir (6). Benzer bir çalışmada ilk atak şizofreni hastaları ile kronik şizofreni hastalarının bilişsel test puanlarının benzer olduğunu bildirmiştir (260). İlk atak şizofreni hastalarında yapılan bir metaanaliz bilişsel bozulmanın hastalığın erken dönemlerinde başladığını göstermiştir (261).

Çok az sayıda çalışma tedaviye dirençli şizofreni hasta grubunda bilişsel bozulmayı araştırmıştır. Sonuçların heterojenliğine rağmen, yapılan az sayıda çalışma tedaviye dirençli şizofreni hastalarının tedaviye yanıt veren hastalara kıyasla özellikle sözel zeka, sözel bellek, sözel akıcılık, işlem hızı, görsel uzaysal işlev alanlarında daha fazla bilişsel bozulma sergilediğini bildirmiştir (9)(10)(11). Ancak bu çalışmalar incelendiğinde psikopatoloji ölçeği PANSS puanları, hastalık süresi, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi etmenler bakımından homojen bir örneklem seçilmediği görülmektedir.

De Bartolomeis ve arkadaşları tedaviye dirençli şizofreni ve şizoafektif hastaların sözel bellek testlerinde tedaviye dirençli olmayan hastalardan önemli

ölçüde daha kötü performans gösterdiğini bulmuştur ancak çalışmaya dahil ettikleri tedaviye dirençli hasta grubunda yanıt veren gruba kıyasla önemli ölçüde daha yüksek PANSS puanlarının mevcut olduğu dikkat çekmektedir (10).

Çalışmamıza benzer şekilde daha homojen örneklemin dahil edildiği Anderson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 16 tedaviye yanıt veren şizofreni 20 tedaviye dirençli klorzapin tedavisine yanıt veren şizofreni, 15 klorzapin tedavisine dirençli şizofreni (ultra dirençli şizofreni) olmak üzere toplam 51 hasta, 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiş, nörolojik ve psikiyatrik ek tanılar travmatik beyin hasarı, aktif madde kullanımı dışlanmış. Seçilen hasta grupları yaş cinsiyet açısından eşleştirilmiş hastalık süresi, PANSS skoru (total, genel, negatif, pozitif alt ölçek) açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptamazken yalnızca eğitim yılının kontrol grubunda tedaviye dirençli şizofreni grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Tüm gruplara sözel öğrenme, sözel hafıza, çalışma belleği, görsel öğrenme ve görsel hafıza, işlem hızı, sensörimotor fonksiyon ve yürütücü işlevleri ölçmek için MATRICS nörokognitif test bataryasını uygulamışlar. Tüm şizofreni grupları kontrole kıyasla yaygın bir bilişsel bozulma gösterirken ölçtükleri bilişsel alanların hiçbirinde tedaviye dirençli şizofreni, tedaviye yanıt veren şizofreni ve ultra dirençli şizofreni grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptamamışlardır (262).

Benzer şekilde yakın dönemde yayınlanan retrospektif izlem çalışmasında BACS nörokognitif test bataryasıyla izlenen sosyodemografik olarak anlamlı farklılığı olmayan 32 tedaviye yanıt veren, 61 tedaviye dirençli (42 klorzapine yanıt veren, 19 klorzapine dirençli; ultra dirençli) şizofreni hastası dahil edilmiş klorzapine yanıt veren tedaviye dirençli şizofreni hasta grubu ile tedaviye yanıt veren şizofreni hasta grubunda izlemde bilişsel işlevler açısından herhangi bir fark saptamamışlardır. Aynı çalışmada yalnızca klorzapine dirençli (ultra dirençli) şizofreni hasta grubu psikomotor hız, koordinasyon, yürütücü işlevler, sözel hafıza alanlarında klorzapine yanıt veren tedaviye dirençli hasta grubu ve tedaviye yanıt veren hasta grubundan daha kötü performans göstermiştir (263).

Hastalık süresinin bilişsel performans üzerinde kötüleştirici etkisi olduğunu gösteren çalışmaların yanında (264) bilişsel bozulmanın hastalık başlangıcında başladığını ve hastalık seyri boyunca sabit kaldığını gösteren çalışmalar da vardır

(265). Schaefer ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta analiz çalışmasında bilişsel bozukluklarla diğer şizofreni belirtileri ve hastalık süresi arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (7). Bilişsel işlevlerdeki bozulma ile hastalığın diğer belirtileri arasındaki ilişki genel olarak zayıf ya da daha çok negatif belirtilerle ilişkili kabul edilmektedir (266).

Çalışmamızda hastalık süresi, ilaçsız geçen süre ve PANSS pozitif negatif ve genel alt ölçek puanları arasında tedaviye yanıt veren şizofreni ile tedaviye dirençli şizofreni grubu arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır. Ayrıca çalışmamızdaki tedaviye dirençli şizofreni hastaları tedaviye yanıt veren şizofreni hastalarıyla bilişsel performansı etkilediği bilinen yaş eğitim düzeyi ve cinsiyete göre eşleştirilmiştir (267). PANSS ölçek puanları, hastalık süresi yaş cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmayan hasta grubunun dahil edildiği Anderson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer olarak çalışmamızda TMT bölüm B hata sayısı hariç uygulanan hiçbir bilişsel testte tedaviye dirençli şizofreni grubu ile tedaviye yanıt veren şizofreni grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (262). Çalışmamızda daha önceki çalışmaların bazılarında farklı olarak tedaviye yanıt veren ve tedaviye dirençli şizofreni grubu arasında yapılan bilişsel testlerde istatistiksel anlamlı fark saptanmamasının bir nedeni önceki çalışmalarda bilişsel testleri etkileyebilecek PANSS puanları, hastalık süresi, yaş, eğitim düzeyi, cinsiyet gibi faktörlerin kontrol edilmemiş olması olabilir.

Şizofrenideki bilişsel performanslar, prefrontal korteks ve hipokampustaki nöronal aktivitenin senkronizasyonu ile ilişkilendirilmiştir (268). Serotonerjik sistemin diğer nörotransmitter sistemlerle etkileşimi, bilişsel performanslar üzerinde modülatör etkilere aracılık ettiği düşünülmektedir (269). Güçlü bir 5-HT_{2A} reseptör antagonisti olan klozapinin serotonin sistemi üzerine etkisi dopamin sistemi üzerine etkisinden daha ön plandadır (76). Serotonin sistemi üzerine etkili klozapinin dikkati ve sözel akıcılığı geliştirdiğine dair güçlü kanıtlar ve bazı yürütme işlevlerini geliştirdiğine dair orta düzeyde kanıtlar vardır (270)(271).

Bilder ve arkadaşları yaptıkları çalışmada klozapinin, dikkat, tepki hızı, sözel akıcılık, gecikmiş sözel bellek ve genel motor işlev gibi bazı bilişsel işlevler üzerinde yararlı etkisi olduğu göstermiştir (272). Yapılan bir diğer çalışmada tedaviye dirençli

şizofrenide klozapinin sosyal bilişin tüm alanlarında önemli bir geliştirici etkisi olduğunu gözlenmiştir (273). Şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanısı alan 48 hastaya klozapin başlanarak 12 aylık izleminin yapıldığı bir çalışmada bilişsel işlevlerin 12 aylık klozapin tedavisinden sonra önemli ölçüde iyileştiği bildirilmiştir (274). Ancak dahil edilen tedaviye dirençli şizofreni hasta grubunun klozapin kullandığı başka bir çalışmada dirençli hasta grubunun bilişsel test performansının yanıt veren gruba kıyasla daha kötü olduğu bildirilmiştir (275). Yapılan bir metaanalizde şizofrenide klozapin kullanımının sözel akıcılığı risperidon kullanımına kıyasla iyileştirdiği belirtilmesine rağmen yapılan diğer çalışmalarda klozapinin bilişsel işlevler üzerindeki iyileştirici etkisinin olanzapin risperidon veya ziprasidonla farklı olmadığı bildirilmiştir (271)(272)(276).

Tüm bunlar klozapinin biliş üzerinde iyileştirici etkisinin olduğunu düşündürmekle birlikte diğer antipsikotiklere kıyasla üstünlüğü için daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda tedaviye yanıt veren şizofreni ile tedaviye dirençli şizofreni gruplarının bilişsel performansları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamasının olası bir diğer nedeni klozapin kullanımının tedaviye dirençli şizofreni grubunda fazla olması ve dirençli grubun bilişsel performansı üzerinde olumlu etki sağlamış olması olabilir.

4.4. İnflamatuvar Faktörler

Şizofrenide etyolojide üzerinde durulan hipotezlerden biri inflamatuvar sistem anormallikleri ve bu süreçlerde görev alan küçük sinyal molekülleri olan sitokin seviyelerindeki değişiklikleridir. Şizofreni hastalarında yapılan sayısız çalışma inflamatuvar sistem anormalliklerini göstermiştir; yapılan meta-analizlerde IL-1RA, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ , TNF- α başta olmak üzere çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin şizofreni hastalarında anlamlı olarak değiştiği gösterilmiştir (12)(13)(14).

Beyin omurilik sıvısında bulunan inflamatuvar faktörlerin düzeylerinin bir meta-analizi, şizofreni hastalarında beyin omurilik sıvısında pro-inflamatuvar faktörlerin düzeylerinin arttığını, antiinflamatuvar faktörlerin düzeylerinin ise azaldığını bildirmiştir (152). Ayrıca subklinik inflamasyon, şizofrenide tedaviye direnç ile ilişkilendirilmiştir (180).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak her iki şizofreni grubunda da IL-18 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Çalışmalarda IL-18'in kronik şizofreni hastalarında anlamlı olarak yükseldiği ve bilişsel bozukluklarla ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte şu anki bilgimize göre tedaviye dirençli şizofreni hastalarında henüz çalışılmamıştır (187)(188). Çalışmamızda tedaviye dirençli şizofreni hastalarında tedaviye yanıt verene kıyasla IL-18'in istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Serum interleükin düzeyine etki edebilecek yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve beden kitle indeksi etkisinden izole tedaviye dirençli ve yanıt veren şizofreni hastalığının etkisini tespit etmek için yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde sonuçlarımız sabit kalmış; kontrolle kıyaslandığında yaklaşık olarak IL-18'i tedaviye yanıt veren şizofreni hastalığı varlığının 20 kat, tedaviye dirençli şizofreninin 59 kat arttırdığı saptanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda şizofrenide yükseldiği gösterilen IL-18 öncelikle makrofaj benzeri hücreler tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir (277)(278). Beyin dokusunda ise IL-18 yapısal olarak astrositler, mikroglia, nöronlar ve ependimal hücreler tarafından üretilmektedir (279)(280). IL-18 reseptörleri nöronlarda yaygın olarak ifade edilirler, beyin fonksiyonunda görev almanın yanı sıra beyin gelişimini de etkileyebilir (281)(282). IL-18'in, santral sinir sisteminde nöroinflamasyon ve nörodejenerasyona neden olan sitotoksik ve inflamatuvar süreçleri düzenlediği gösterilmiştir (98). Yapılan son çalışmalar IL-18'in doğrudan nöronal hücreler üzerinde etkili olabileceğini ve spesifik genlerin ekspresyonunu düzenleyerek sinaptik plastisitede ve yetişkin nöroenezinin sürdürülmesinde rol oynayabileceği önerilmiştir (99). Ayrıca son çalışmalar IL-18'in şizofreni etyolojisinde rol oynadığı düşünülen mikroglial aktivasyonu tetiklediğini bildirmiştir (153)(154)(155).

IL-18 ve şizofreni ilişkisini araştıran çalışmaların sayısı sınırlı olmasına rağmen yapılan bir meta-analizde hem kronik şizofreni hastalarında hem de ilk epizod psikoz hastalarında IL-18'in yükseldiği bu yükselmenin kronik şizofreni hastalarında daha belirgin olduğu ilk epizod psikoz hastalarında ise sınırdan bir artış olduğu vurgulanmıştır (156).

Çalışmamızda her iki şizofreni hasta grubunda da IL-2 seviyeleri kontrole kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Tedaviye dirençli şizofreni hastalarının serum IL-2 düzeylerinin tedaviye yanıt veren şizofreni hastalarına kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve beden kitle indeksi etkisi dahil edilerek kurulan çoklu lojistik regresyon analizinde sonuçlarımız sabit kalmış; serum IL-2 düzeyini tedaviye dirençli şizofreni hastalık varlığının tedaviye yanıt veren şizofreniye kıyasla yaklaşık olarak 196 kat arttırdığı tespit edilmiştir.

Aktive yardımcı T hücreleri tarafından üretilen IL-2 merkezi sinir sisteminde dopamin metabolizması da dahil olmak üzere bazı nörotransmitter sistemlerini modüle etmektedir (130)(131).

Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla serum, plazma ve beyin omurilik sıvısında IL-2 seviyeleri yüksek bulunmuştur (13)(157)(158)(159)(160)(161). Buna karşılık IL-2 seviyesinin şizofreni hastalarında azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (162)(163). Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında yapılan çalışmalar tedaviye dirençli hastalarının serum IL-2 düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir. (3)(181)(182)(183)

Hem kronik hem de ilk atak şizofreni hastalarında kan seviyesinin yükseldiği tekrarlayan çalışmalarda gösterilen diğer bir sitokin olan IL-6; M1 makrofajlardan salınan ve başlıca proinflamatuvar etkileri olan merkezi sinir sistemi mikroglialarından salınabilen ve şizofrenide beyin omurilik sıvısında seviyeleri arttığı gösterilmiş bir sitokindir. (13)(152)(152) (157)(158)(176)(283)

Çalışmamızda literatüre benzer olarak hem tedaviye yanıt veren hem de tedaviye dirençli şizofreni hasta gruplarında kontrole kıyaslandığında serum IL-6 düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Buna ek olarak tedaviye dirençli grupta serum IL-6 düzeyi tedaviye yanıt verene kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve beden kitle indeksi etkisi dahil edilerek kurulan çoklu lojistik regresyon analizinde sonuçlarımız sabit kalmış; serum IL-6 düzeyini tedaviye yanıt veren şizofreni hastalık varlığının 10, tedaviye dirençli şizofreninin 157 kat arttırdığı tespit edilmiştir.

Yakın zamanlı yapılan 16 çalışmanın derlemesinin sonucunda klinik psikoz riski taşıyan bireylerin, kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek serum IL-6 seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (167). Yapılan bir doğum kohortunda şizofreni hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek kan IL-6 seviyeleri olduğu ve daha yüksek kan IL-6 seviyelerinin daha küçük hipokampal hacimlerin öngörücüsü olduğu bildirilmiştir (168). Popülasyona dayalı, boylamsal bir çalışma, dokuz yaşında yüksek kan IL-6 düzeylerinin, on sekiz yaşında doza bağlı olarak artan psikotik deneyimler ve psikotik bozukluk riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (135).

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında IL-6 düzeylerinin tedaviye yanıt veren hastalardan daha yüksek olduğu ve subklinik inflamasyonun, tedaviye direnç ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (180). Benzer bir çalışmada daha yüksek IL-6 seviyelerinin kronik ve dirençli hastalarda tedavi direnci ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (183). Frydecka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek serum IL-6 seviyelerini kötüleşme, kronik şizofreni seyri ve daha kötü bilişsel performans ile ilişkilendirmiştir (185). İlk epizod şizofreni hastalarında yapılan bir çalışmada ise daha yüksek IL-6 seviyeleri tedavi direnci ile ilişkilendirilmiştir (186).

Eozinofillerin enflamatuvar bölgelere göçünde rol oynayan bir kemokin olan Eotaksin-1 (CCL11); fibroblastlar, kondrositler ve dokuda yerleşik makrofajların yanında santral sinir sisteminde koroid pleksus epitel hücreleri, perisitler, astrositlerden de salınabilmekte, kan-beyin bariyerini geçebilmekte ve şizofreni hastalarında kan beyin bariyerinde bozulmaya neden olabilmektedir (145)(146)(284).

Çalışmamızda literatüre benzer olarak hem tedaviye yanıt veren hem de tedaviye dirençli şizofreni hasta gruplarında kontrolle kıyaslandığında serum Eotaksin-1 (CCL11) düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Buna ek olarak tedaviye dirençli grupta serum Eotaksin-1 (CCL11) düzeyi tedaviye yanıt verene kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve beden kitle indeksi etkisi dahil edilerek kurulan çoklu lojistik regresyon analizinde sonuçlarımız sabit kalmış; serum Eotaksin-1 (CCL11) düzeyini tedaviye yanıt veren şizofreninin 7, tedaviye dirençli şizofreninin ise 39 kat arttırdığı tespit edilmiştir.

Hipokampal hücreler üzerinde yapılan invitro bir çalışmada Eotaksin-1 (CCL11)'in geri dönüşümsel olarak nöral progenitör hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (285). Fareler üzerinde yapılmış başka bir çalışma Eotaksin-1 (CCL11)'in hipokampal formasyonun yaşa bağlı olarak işlev azalmasında etkin rol oynadığı, nörojenezi azalttığı, hafıza ve öğrenmeyi bozduğu gösterilmiştir (286). Aynı zamanda Eotaksin-1 (CCL11)'in nöronlar üzerinde doğrudan bir etkisi olmasa da, mikroglia göçünü ve aktivasyonu tetikleyerek reaktif oksijen türlerinin üretimi ile glutamata bağlı nöronal ölümü güçlendirdiği gösterilmiştir (287).

Şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda Eotaksin-1 (CCL11)'in şizofreni hastalarında yükseldiği gösterilmiştir. (114)(115)(116)(164) Yapılan bir çalışmada Eotaksin-1 (CCL11)'in diğer dört inflamatuvar markerla (sTNF R1, sTNF-R2, IL-10 ve IL-4) birleştirilmesinin, %70.0 duyarlılık ve %89.4 özgüllük ile şizofreni tanısını öngörmeyi sağladığı bildirilmiştir (15). Başka bir çalışmada ise Eotaksin-1 (CCL11)'in IL-1, IL-1RA, TNF- α , sTNF-R1, sTNFR2 ve MCP-1 (CCL-2) ile bir kombinasyonunun şizofreniyi öngörebileceği bildirilmiştir (165).

Artan Eotaksin-1 (CCL11) seviyeleri, telomer uzunluğu ve gri madde hacmi ile negatif bir korelasyon göstermektedir(166). Şizofreni hastalarında artan Eotaksin-1 (CCL11) düzeyleri, fizyolojik anormallikler, azalmış telomer uzunluğu, bilişsel bozulma ve ciddi tıbbi hastalıklara yatkınlığını içeren çok faktörlü bir model ile biyolojik hızlandırılmış yaşlanma süreci ile ilişkilendirilmiştir (117)(118).

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarını içeren gruplarda yapılan çalışmalarda Eotaksin-1 (CCL11)'in anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. (15)(184) Yapılan başka bir çalışmada artmış IL-6 ve Dickkopf-1 ile ilişkili protein (DKK1) ile artmış serum Eotaksin-1 (CCL-11) seviyelerinin antipsikotiklerle tedaviye yanıtızsızlık durumunu öngörebileceği bildirilmiştir (184).

Monositlerin inflamatuvar odaklara toplanmasında anahtar rol oynayan önemli bir proinflamatuvar kemokin olan monosit kemoatraktan protein (MCP-1 (CCL2)) beyinde astrositler, mikroglia ve nöronlar tarafından eksprese edilir. (147)(148) (288)(289)(290) MCP-1(CCL2), monositlerin ve makrofajların inflamasyon bölgelerine çekilmesi için güçlü bir aracı olarak kabul edilmesine ek olarak, inflamatuvar hücrelerin kan beyin bariyeri boyunca transendotelial göçüne aracılık

eder ve santral sinir sisteminde kemotaktik gradyanlar oluşturarak lokal inflamatuvar yanıtı modüle eder (149). MCP-1 (CCL2) nöral progenitör hücrelerin göçünü etkileyerek bir nöromodülatör görevi görebilmenin yanında MCP-1 (CCL2)'nin nörodejenerasyonda doğrudan rol oynadığı düşünülmektedir (150)(151).

Çalışmamızda serum MCP-1 (CCL2) seviyesi yalnızca tedaviye dirençli grupta kontrole kıyasla istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır, tedaviye yanıt veren grup ile kontrol arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve beden kitle indeksi etkisi dahil edilerek kurulan çoklu lojistik regresyon analizinde sonuçlarımız sabit kalmış; serum MCP-1 (CCL2)'i tedaviye dirençli şizofrenin 14 kat arttırdığı gözlenmiştir.

MCP-1 (CCL2)'in, şizofreni etyolojisinde yeri olan mikrogliya aktivasyonunda da rol oynadığı bildirilmiştir (169). Ek olarak, hayvan çalışmalarında MCP-1 (CCL2)'nin substantia nigra dilimlerinde dopaminerjik nöronlara uygulanmasının hücre uyarılabilirliğini ve dopamin salınımını arttırdığı gösterilmiştir (170).

Birçok çalışmada şizofreni hastalarında serum MCP-1 (CCL2) düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (12)(171)(172)(173)(174)(175). Birinci epizod psikozunda ve kronik şizofrenide MCP-1 (CCL2) düzeylerinin arttığına ilişkin meta-analitik raporlar mevcuttur (176)(177). Buna karşın şizofreni hastaları ile sağlıklı kontroller arasında MCP-1 (CCL2) düzeyi açısından anlamlı farklılık tespit edilmeyen çalışmalar da mevcuttur (178)(179). Yapılan bir diğer çalışmada ilk epizod şizofreni hastalarında plazmada MCP-1 (CCL2) düzeylerinin arttığı, ancak beyin omurilik sıvısında artış olmadığı gözlemlenmiştir (177).

Tedaviye dirençli şizofreni hastalarında MCP-1(CCL2)'in yükseldiği gösterilmiş MCP-1(CCL2)'in direnç için yordayıcı olabileceği önerilmiştir (15).

Sonuçlarımız birlikte değerlendirildiğinde; IL-18, IL-2, IL-6, Eotaksin-1 (CCL11), MCP-1 (CCL2) tedaviye dirençli şizofreni hastalarında tedaviye yanıt verene kıyasla daha yüksek saptanmış olup bu inflamatuvar faktörlerin hastanın antipsikotik tedaviye yanıtında rol oynayabileceği ve şizofrenide tedavi yanıtının potansiyel bir belirteci olarak kabul edilebileceği ileri sürülebilir. MCP-1 (CCL2)'in sadece tedaviye dirençli şizofreni grubunda kontrole kıyasla yükselmesi, tedaviye yanıt veren grup ile kontrol arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmaması

MCP-1 (CCL2)'nin tedaviye dirençli şizofreni ayırımında daha ön planda olabileceğini düşündürmektedir.

4.5. İnflamatuvar Faktörler İle Klinik Belirtiler Arasındaki İlişki

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tedaviye yanıt veren grupta serum MCP-1 (CCL2) düzeyi arttıkça PANSS pozitif negatif ve genel alt ölçek puanının arttığı, tedaviye yanıt veren grupta IL-2 ile PANSS pozitif düzeyinin arttığı saptanmıştır. Serum IL-18, IL-6 ve Eotaksin-1 (CCL11) ile PANSS alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tedaviye dirençli grupta ise bakılan inflamatuvar markerların hiçbiri ile PANSS alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Kronik şizofreni hastalarında yapılan iki çalışmada IL-18 ile PANSS genel alt ölçeği puanı arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirmiştir (291)(292). Ancak Syed ve arkadaşları meta-analizlerine dahil ettikleri 7 çalışmadan 5'inde IL-18 seviyeleri ile PANNS skoru arasında anlamlı bir ilişki bildirilmediğini vurgulamıştır (156).

Çalışmalarda şizofrenide, artan Eotaksin1 (CCL11) seviyeleri ile negatif semptomlar, pozitif semptomlar, düşmanlık, uyarılma ve psikomotor retardasyon arasında pozitif korelasyonlar kurulmuştur (15) (165)(171)(184)(293).

Primer negatif belirtilerin ön planda olduğu defisit şizofreni alt tipinde IL-6 serum seviyeleri yükselmektedir (294). Şizofreni hastalarında atak döneminde IL-6'nın PANSS negatif puanıyla pozitif bir korelasyon gösterdiği remisyon dönemlerinde ise PANSS pozitif, negatif ve genel alt ölçek puanıyla pozitif korelasyon gösterdiği bildirmiştir (295). Ayrıca çalışmalarda IL-6 konsantrasyonlarındaki azalmanın PANSS pozitif, negatif ve toplam puanlardaki azalma ile pozitif korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır (295)(296)(297).

Yapılan çalışmalar IL-2'nin pozitif alt ölçekle, negatif belirtilerle ve kötü işlevsellikle ilişkili olduğunu göstermiştir (157)(298).

Şizofreni hastalarında serum MCP-1 (CCL2) düzeyi ile PANSS pozitif ve genel alt ölçek arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (299).

Çalışmamız kesitsel nitelikte olması nedeniyle hastaların PANSS skor değişimleri ile inflamatuvar marker değişimleri arasındaki ilişki uzunlamasına

izlenememiştir. Çalışmamızda örneklem boyutunun küçük olması ve kesitsel yapısı PANSS skorları ile inflamatuvar markerlar arasındaki ilişkiyi net tespit edememize neden olmuş olabilir.

4.6. İnflamatuvar Faktörler İle Bilişsel İşlevler Arasındaki İlişki

Çalışmamızda tedaviye yanıt veren grupta serum IL-18 düzeyi arttıkça WCST kurulumu sürdürmedeki başarısızlık puanının arttığı, tedaviye dirençli grupta serum IL-18 düzeyi arttıkça TMT Bölüm A hata sayısının azaldığı saptanmıştır. Sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak tedaviye yanıt veren şizofreni grubunda serum IL-18 düzeyindeki artışın yürütücü işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunu yansıtmaktadır.

IL-18'in sıçan dentat girusunda hücrel bir öğrenme olan uzun vadeli potansiyasyonu (LTP) azalttığı gösterilmiştir (140). İlk epizod henüz ilaç almamış şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda serum IL-18 artışı ile gecikmeli hatırlamada bozulma dikkat ve dil alt skorlarında azalma arasında bir ilişki bildirilmiştir (189). Antipsikotik tedavi almamış ilk epizod psikoz hastalarında yapılan bir diğer çalışmada plazma IL-18 ile TMT Bölüm A performansı arasında pozitif bir ilişki, sözel akıcılık performansı arasında negatif bir ilişki gözlemlenmiştir (190). Kronik şizofreni hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise serum IL-18 artışı ile anlık ve gecikmeli bellek bozukluğu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (187)(188).

TMT yapılan hata miktarı ile ilişkili çalışmalardan elde edilen bulgular tartışmalı olmakla birlikte görsel motor tarama, planlama, set değiştirme, karmaşık dikkat gibi yönetici işlevlerle ilişkili olarak ortaya çıkan bozuklukların değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağladığı düşünülmektedir (231)(236).

Hayvan çalışmalarında IL-2'nin hipokampal nöronlar üzerinde nörotrofik ve nöromodülatör etkilere sahip olduğu ve öğrenme, hafıza başta olmak üzere bilişsel işlevler üzerinde önemli etkileri olduğu bulunmuştur. (130)(131) Yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarında serum IL-2 seviye yüksekliği ile bilişsel işlevler arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (163)(181).

Yapılan çalışmalarda yüksek kan IL-6 seviyeleri ile sözel bellek, dikkat, çalışma belleği, yürütücü işlevler, kodlama, hatırlama gibi bilişsel işlevlerinde

bozulma ile ilişkilendirilmiştir. (185)(191)(192)(193)(194)(195)(196) Bunun yanında IL-6'nın şizofreni hastalarında daha yavaş psikomotor performansla ilişkili olduğu da bildirilmiştir (178). 151 şizofreni hastasından oluşan bir örnekleme, daha yüksek kan IL-6 seviyeleri, rakam sembol kodlama ve sözel öğrenme görevlerinde daha kötü performans ile ilişkilendirilmiştir (185). Ancak yapılan bir kohort çalışmasında bilişsel işlevler California sözel öğrenme testi (California Verbal Learning Test; CVLT) ile değerlendirilmiş ve IL-6 ile CVLT ile değerlendirilen bilişsel bozukluk arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (197).

Çalışmamızda IL-2 ve IL-6 ile bilişsel bozukluk arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Örneklem boyutunun küçük olmasının yanında serum inflamatuvar faktör seviyeleri ve bilişsel performansı etkileyebilecek çoklu ilaç kullanımı gibi karıştırıcı faktörlerin varlığı bu ilişkiyi net gözlemlememizi engellemiş olabilir. Bu etkinin daha iyi gözlenebilmesi için geniş örnekleme henüz antipsikotik tedavi almayan hastalar üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bilişsel işlevler ve Eotaxin-1 (CCL11) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda artan Eotaxin-1 (CCL11) düzeyinin bilişsel işlevlerde bozulmayla ilişkili olduğu bildirmiştir (176)(198). Şizofreni hastalarında artan Eotaxin-1 (CCL11) seviyeleri ile dikkat, çalışma belleği, epizodik ve semantik bellek ve yürütücü işlevlerdeki bilişsel bozukluklar arasında oldukça anlamlı ilişkiler gözlemlenmiştir. (114)(118)(165)(166) Yapılan başka bir çalışmada Eotaxin-1 (CCL-11)'in daha yüksek serum seviyeleri semantik ve epizodik bellek değerlendirmelerindeki düşük puanlarla önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiş ve aynı çalışmada Eotaxin-1 (CCL11)'in endojen biliş bozan kemokin olabileceği sonucuna varılmıştır (199). Bunların yanında artan Eotaxin-1 (CCL11)'in bilişsel esneklik göreviyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (114).

Çalışmamızda tedaviye dirençli şizofreni grubunda serum Eotaksin-1 (CCL11) düzeyi arttıkça işitsel sözel öğrenme tanıma listesi A+B puanının ve Tanıma listesi B puanının azaldığı tespit edilmiştir. Sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak tedaviye dirençli grupta serum Eotaksin-1 (CCL11) düzeyi ile sözel bellek ve hatırlamada bozulma arasındaki pozitif ilişkiyi göstermektedir.

MCP-1 (CCL2) ve bilişsel bozulmayı inceleyen 233 çalışan yetişkinden oluşan bir İsveç örneğinde, daha yüksek kan MCP-1 (CCL2) seviyeleri epizodik hafızada daha fazla bozulma ile ilişkilendirilmiştir.(200) Benzer şekilde yapılan bir kohort çalışmasında MCP-1(CCL2)'in artan kan seviyeleri, hafızada bozulma ile ilişkilendirilmiştir. (201) İlk epizod psikoza olan 28 denek üzerinde yapılan başka bir çalışmada, yüksek kan MCP-1 (CCL2) düzeylerinin öğrenme, epizodik bellek ve çalışma belleği ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur.(179) MCP-1 (CCL2)'in daha kötü bilişsel esneklik ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. (202)

Al-Hakeim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bilişsel bozulmanın daha ön planda olduğu şizofreni alt tipi tanımlamışlar ve major nörokognitif psikoz (major neurocognitive psychosis) adını verdikleri bu alt tipte MCP-1 (CCL2)'nin ve Eotaxin-1 (CCL11)'in arttığını bulmuşlardır. (165) Ancak bunun aksine Asevedo ve arkadaşları şizofreni hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yaptıkları çalışmada MCP-1 (CCL2)'in bilişsel işlevlerle herhangi bir ilişkisini bulamamıştır. (203)

Çalışmamızda tedaviye dirençli şizofreni grubunda serum MCP-1(CCL2) düzeyi arttıkça Wisconsin testi tamamlanmış kategori sayısının azaldığı saptanmıştır. Literatürde tedaviye dirençli şizofreni hastalarında MCP-1(CCL2) ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi inceleyen bildiğimiz bir çalışma henüz yoktur, çalışmamızda tedaviye dirençli şizofreni grubunda serum MCP-1(CCL2) düzeyi arttıkça yürütücü işlev bozukluğunun arttığı saptanmıştır.

4.7. Tedaviye Dirençli Şizofreni Tedaviye Yanıt Veren Şizofreniden Kategorik Olarak Farklı Bir Bozukluk Mudur?

Şizofreninin nörogelişimsel teorisi, gebelik sürecinde veya erken yaşamda ortaya çıkan anormal nörogelişimsel süreçlerin son ürünü olarak şizofreninin nörogelişimsel bir alt tipinin varlığını öne sürer. (300) Primer tedaviye dirençli şizofreninin farklı bir nörogelişimsel kökene sahip olduğu, ikincil tedaviye dirençli şizofreninin ise dopamin aşırı duyarlılığının indüklenmesi yoluyla veya nöks periyotlarından sonra ortaya çıkabileceği, ancak daha sonra içsel bir tedavi direncinin ortaya çıkması veya altta yatan faktörlerin bir kombinasyonunun yönetilememesi olduğu önerilmiştir. (18)(301)(302)

Son zamanlardaki bulgular, tedaviye dirençli şizofrenide bozulmuş birincil nörotransmitter sistemin dopamin yerine glutamat olduğunu öne sürülmektedir. (18) Tedaviye yanıt veren hastalardan farklı olarak, tedaviye dirençli olanların dopamin sentez kapasitesinde bir yükselme göstermediği bunun yerine anterior singulat kortekste yüksek glutamat seviyeleri gösterdikleri çalışmalarda bildirilmiştir. (301)(303) Bu durum, tedaviye dirençli hastaların geleneksel antipsikotik tedavi ile D2 dopamin reseptör blokajına neden çok az yanıt verdiğini açıklar niteliktedir.(304)

Kravariti ve arkadaşları yaptıkları 10 yıllık izlem çalışmasında ilk epizod şizofreni tanısı alan 557 vakadan 434'ü 10 yıllık takip değerlendirmelerine tabi tutulmuş, takipte değerlendirilen 434 olgunun, 212'si tedaviye yanıt kriterlerini karşılamış, 74'ü tedavi direnci kriterlerini karşılamış 37'si ise hiçbir zaman yeterli bir antipsikotik ilaç denemesi almadığından her iki kategoriye de dahil edilememiştir. Kalan 111 katılımcının eksik klinik belgeleri olduğundan sınıflandırılmamıştır. Çalışmada dahil edilen vakaların başlangıçta ve izlem sonunda bilişsel değerlendirilmesi yapılmış olup tedaviye dirençli vakaların tedaviye yanıt verenlere göre sözel zeka ve sözel akıcılıklarının bozulduğu, görsel-uzaysal yetenek yürütücü işlevinde ek bir bozulmanın olduğu ve bu bozulmaların henüz dirençli tanısı almadan hastalığın daha ilk epizodunda tespit edilebileceğini bildirmişlerdir. (305) Bu sonuç tedaviye dirençli şizofreninin hastalık ilerledikçe kazanılan bir dirençten ziyade başlangıçtan itibaren anormal nörogelişimsel süreçlerle seyreden farklı bir varyant olarak kavramsallaştırılmasını destekler niteliktedir.

Yapılan çalışmalarda tedaviye dirençli şizofreni ile yanıt veren şizofreni arasında kortikal dopamin, glutamat, serotonin fonksiyonu bilişsel işlevler, kortikal gri cevher açısından farklılıkları ortaya koymuştur. (303)(306)(18) Bu bulgular tedaviye dirençli şizofreninin tedaviye yanıt verenden kategorik olarak farklı bir bozukluk olabileceği fikrini desteklemektedir;

Çalışmamızda tedaviye dirençli grup ile tedaviye yanıt veren grup arasında sosyodemografik özellikler, hastalık süresi, psikotik atak sayısı, ilaçsız geçen süre, PANSS pozitif, negatif, genel alt ölçek ve bilişsel işlevleri ölçmek için uygulanan Stroop testi, İz sürme testi, Wisconsin kart eşleme testi, İşitsel sözel öğrenme testi arasında anlamlı fark olmamasına rağmen tedaviye dirençli şizofreni grubunda

bakılan serum IL-18, IL-2, IL-6, Eotaksin-1 (CCL11) ve MCP-1 (CCL2) düzeyleri tedaviye yanıt veren gruptan istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve beden kitle indeksinin etkisinden izole etmek için yapılan lojistik regresyon modelinde sonuçlarımız aynı kalmıştır.

Bulgularımız tedaviye yanıt veren şizofreniden farklı olarak inflamasyonun daha yoğun seyrettiği ve farklı nörobiyolojik mekanizmaların rol oynadığı tedaviye dirençli şizofreni sub tipinin varlığını destekler niteliktedir. Hastalık süresi, PANSS puanları gibi hastalığa yönelik bulgular, bilişsel bozulma derecesi aynı olsa bile tedaviye dirençli şizofreninin en azından bir kısmının IL-18, IL-2, IL-6, Eotaksin-1 (CCL11), MCP-1 (CCL2)'in bir kombinasyonu içeren modeller kullanılarak daha erken hastalık evrelerinde tedaviye yanıt veren şizofreniden ayrılabilceği, bu inflamatuvar marker seviyelerinin tedavi direncini öngörmek için biyomarker olarak kullanılabileceği söylenebilir. Ancak sonucumuz ilerde yapılacak ilk epizod hastalarını içeren longitudinal yapıda çalışmalarla desteklenmelidir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda gruplar arasında yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından birebir eşleme yapıldığından bu parametrelerde fark saptanmamıştır. Tedaviye dirençli ve tedaviye yanıt veren şizofreni hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla evli olma ve çalışma oranları daha düşük saptanmış olup her iki şizofreni grubu da kontrole kıyasla daha sıklıkla kırsal kesimde yaşamayı tercih ettiği gözlenmiştir. Sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yokken beden kitle indeksinin tedaviye dirençli şizofreni grubunda kontrole kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Tedaviye dirençli şizofreni ile tedaviye yanıt veren şizofreni arasında sosyodemografik özellikler açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Klinik özelliklere bakıldığında tedaviye dirençli hasta grubunda hastalık başlangıç yaşının daha düşük olduğu, hastaneye yatış sayısının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aile öyküsü, ilaçsız geçen süre, atak sayısı, hastalık süresi, PANSS pozitif, negatif ve genel alt ölçek arasında tedaviye dirençli grupla tedaviye yanıt veren grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Klozapin kullanımı tedaviye dirençli hasta grubunda daha yüksekken klozapin dışı atipik antipsikotik kullanımının tedaviye yanıt veren grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde; AVL'T'de her iki şizofreni grubu da kontrole kıyasla anlık bellek, öğrenme, şaşırtma sonrası hatırlama, uzun süreli bellek, sözel öğrenme eğrisi, tanıyarak hatırlama (tanıma listesi A ve B) test bölümlerinde daha kötü performans sergilemiştir.

Stroop testinde her iki şizofreni grubunda bölüm 2 hariç tüm stroop test bölümlerinde kontrole kıyasla daha kötü performans görülmüş olup şizofreni hastalarında bilgi işleme hızında ve karmaşık dikkat sürecinde bozulmalar olduğu saptanmıştır.

WCST'nin perseverasyonla ilişkilendirilen puanları olan toplam hata sayısı, perseveratif tepki sayısı, perseveratif hata sayısı her iki şizofreni grubunda da kontrole kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. WCST kavramsal düzey tepki yüzdesi her iki şizofreni grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak daha düşük saptanmış olup her iki şizofreni grubunda kontrole kıyasla çalışma belleği hasarı, kavramsal irdeleme bozukluğu özetle yönetici işlev bozukluğu saptanmıştır.

TMT'de tedaviye dirençli şizofreni grubunda TMT bölüm A toplam süre, hata sayısı, bölüm B toplam süre, hata sayısı ve bölüm B-A süresi kontrole kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tedaviye yanıt veren şizofreni grubunda sadece bölüm B süresi kontrole kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Tedaviye dirençli şizofreni hasta grubu tedaviye yanıt verene kıyasla sadece TMT bölüm B hata sayısında istatistiksel anlamlı olarak daha kötü performans sergilemiş olup daha fazla görsel mekânsal işleme, motor hız, çeviklik ve dikkat gereken durumlar dışında TMT'de tedaviye dirençli şizofreni grubunun tedaviye yanıt veren şizofreni grubuna yakın bilişsel performans sergilediği gözlenmiştir.

Çalışmamızda tedaviye dirençli şizofreni ile tedaviye yanıt veren şizofreni grubunda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi sonucunda TMT bölüm B hata sayısı hariç iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

İnflamatuvar faktörlere bakıldığında her iki şizofreni grubunda IL-18, IL-2, IL-6, Eotaksin-1 (CCL11), MCP-1 (CCL2) seviyeleri kontrole kıyasla daha yüksek saptanmıştır. MCP-1(CCL2) düzeyi yalnızca tedaviye dirençli hasta grubunda kontrole kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Değerlendirilen tüm inflamatuvar faktörler tedaviye dirençli şizofreni hastalarında tedaviye yanıt verene kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve beden kitle indeksinin etkisinden izole etmek için yapılan lojistik regresyon modelinde sonuçlarımız aynı kalmıştır.

Tedaviye yanıt veren grupta serum MCP-1 (CCL2) düzeyi arttıkça PANSS pozitif negatif ve genel alt ölçek puanının arttığı, tedaviye yanıt veren grupta IL-2 ile PANSS pozitif düzeyinin arttığı saptanmıştır. Serum IL-18, IL-6 ve Eotaksin-1 (CCL11) ile PANSS alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tedaviye dirençli grupta ise bakılan inflamatuvar markerların hiçbiri ile PANSS alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tedaviye yanıt veren grupta serum IL-18 düzeyi arttıkça Wisconsin test kurulumu sürdürmedeki başarısızlık puanının arttığı, tedaviye dirençli grupta serum IL-18 düzeyi arttıkça iz sürme testi A formu hata sayısının azaldığı, IL-2 düzeyi arttıkça işitsel sözel öğrenme testi geriye dönük bozucu etkinin azaldığı, serum MCP-1 (CCL2) düzeyi arttıkça Wisconsin testi tamamlanmış kategori sayısının azaldığı, serum Eotaksin-1 (CCL11) arttıkça işitsel sözel öğrenme tanıma listesi A+B puanının ve Tanıma listesi B puanının azaldığı tespit edilmiştir.

Tedaviye yanıt veren şizofreni grubunda IL-18 ile yürütücü işlev bozukluğu ve tedaviye dirençli grupta Eotaksin-1 (CCL11) ile sözel bellek hatırlamada bozulma arasında literatürle uyumlu olarak pozitif ilişki saptanırken her iki grupta da IL-2, IL-6 ile bilişsel bozukluk arasında ilişki gözlenmemiştir.

Literatürde tedaviye dirençli şizofreni hastalarında MCP-1 (CCL2) ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi inceleyen henüz bir çalışma yoktur, çalışmamızda tedaviye dirençli şizofreni grubunda serum MCP-1 (CCL2) düzeyi yürütücü işlev bozukluğu arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir.

Bulgularımız tedaviye yanıt veren şizofreniden farklı olarak inflamasyonun daha yoğun seyrettiği ve farklı nörobiyolojik mekanizmaların rol oynadığı tedaviye dirençli şizofreni sub tipinin varlığını destekler niteliktedir. Hastalık süresi, PANSS

puanları gibi hastalığa yönelik bulgular, bilişsel bozulma derecesi aynı olsa bile tedaviye dirençli şizofreninin bir kısmında IL-18, IL-2, IL-6, Eotaksin-1 (CCL11), MCP-1 (CCL2) gibi inflamatur faktörler yükselmektedir. İnflamatur faktörlerin hastanın antipsikotik tedaviye yanıtında rol oynayabileceği ve şizofrenide tedavi yanıtının potansiyel bir belirteci olarak kabul edilebileceği ileri sürülebilir. MCP-1 (CCL2)'in sadece tedaviye dirençli şizofreni grubunda kontrole kıyasla yükselmesi, tedaviye yanıt veren grup ile kontrol arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmaması MCP-1 (CCL2)'nin tedaviye dirençli şizofreni ayırımında daha ön planda olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak tedaviye dirençli şizofreninin tedaviye yanıt veren şizofreniye kıyasla daha farklı ve yoğun inflamatur faktörlerin eşlik ettiği kategorik olarak farklı bir bozukluk olduğu tespit edilebilirse belki de hastalığın ilk atağında kişiselleştirilmiş bir tedavi oluşturulabilir. Ancak sonuçlarımızı destekleyecek ileride yapılacak ilk atak hastalarının dahil edildiği uzunlamasına izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Çalışmamızda bilişsel işlevleri ve interlökin düzeylerini etkileyebilecek yaş cinsiyet eğitim düzeyi açısından eşleştirilmesi, interlökin düzeylerini etkileyebilecek yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve beden kitle indeksinin etkisinden izole etmek için lojistik regresyon analizi yapılması, kontrol grubunun olması, hasta grupları arasında PANSS (genel, negatif, pozitif) puanları, hastalık süresi bakımından anlamlı fark olmaması çalışmamızın güçlü yönlerini oluştururken çalışmamızın kesitsel yapısı nedeniyle hastaların hastalık öncesi bilişsel işlev ve inflamatur faktör düzeylerinin bilinmemesi, inflamatur faktörlerin hastalık süreci boyunca değişiminin ve hastalık süreci boyunca inflamatur faktörlerle PANSS skorları gibi klinik özelliklerle bilişsel işlevlerin ilişkisinin izlenmemiş olması, hastaların tedavilerinde kullandıkları ilaç içeriği ve miktarının farklı olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, Howes O, Lindenmayer J-P, Marder S, et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(2).
2. Douglas L. Noordsy, MD; William C. Torrey, MD; Shery Mead, MSW; Mary Brunette, MD; Daniel Potenza, MD; and Mary Ellen Copeland, MS M. Recovery-Oriented Psychopharmacology: Redefining the Goals of Antipsychotic Treatment | Psychiatrist.com [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/neurologic/neurology/recovery-oriented-psychopharmacology-redefining-goals/>
3. Meltzer HY. Treatment-Resistant Schizophrenia - The Role of Clozapine. <http://dx.doi.org/10.1185/03007999709113338> [Internet]. 2008 [cited 2022 Apr 19];14(1):1–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/03007999709113338>
4. Braff DL, Heaton R, Kuck J, Cullum M, Moranville J, Grant I, et al. The Generalized Pattern of Neuropsychological Deficits in Outpatients With Chronic Schizophrenia With Heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test Results. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1991 Oct 1 [cited 2022 Apr 18];48(10):891–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/495522>
5. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, et al. Neuropsychological Function in Schizophrenia: Selective Impairment in Memory and Learning. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1991 Jul 1 [cited 2022 Apr 18];48(7):618–24. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/495413>
6. Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, et al. Neuropsychological Deficits in Neuroleptic Naive Patients With First-Episode Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1994 Feb 1 [cited 2022 Apr 18];51(2):124–31. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/496506>
7. Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D. The global cognitive

- impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophr Res* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Apr 18];150(1):42. Available from: [/pmc/articles/PMC4196267/](#)
8. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull* [Internet]. 2000 [cited 2022 Apr 19];26(1):119–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10755673/>
 9. Joobar R, Rouleau GA, Lal S, Dixon M, O’Driscoll G, Palmour R, et al. Neuropsychological impairments in neuroleptic-responder vs. -nonresponder schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophr Res*. 2002 Jan 15;53(3):229–38.
 10. De Bartolomeis A, Balletta R, Giordano S, Buonaguro EF, Latte G, Iasevoli F. Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: Correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses. *Psychiatry Res*. 2013 Dec 15;210(2):387–95.
 11. Iasevoli F, Giordano S, Balletta R, Latte G, Formato MV, Prinzivalli E, et al. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2016 Feb 4;65:34–48.
 12. Frydecka D, Krzystek-Korpacka M, Lubeiro A, Stramecki F, Stańczykiewicz B, Beszlej JA, et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Apr 19];71:28–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730395/>
 13. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 1;70(7):663–71.
 14. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory

- Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. *Biol Psychiatry*. 2008 Apr 15;63(8):801–8.
15. Noto C, Maes M, Ota VK, Teixeira AL, Bressan RA, Gadelha A, et al. High predictive value of immune-inflammatory biomarkers for schizophrenia diagnosis and association with treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2015 Aug 18 [cited 2022 Apr 7];16(6):422–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26212792/>
 16. Farooq S, Agid O, Foussias G, Remington G. Using Treatment Response to Subtype Schizophrenia: Proposal for a New Paradigm in Classification. *Schizophr Bull* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Apr 20];39(6):1169. Available from: [/pmc/articles/PMC3796094/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2436094/)
 17. Gilbert E, Mérette C, Jomphe V, Rouleau N, Bouchard R-H, Roy M-A, et al. Cluster analysis of cognitive deficits may mark heterogeneity in schizophrenia in terms of outcome and response to treatment.
 18. Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2017;17(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-016-1177-y>
 19. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Jul 2 [cited 2022 Apr 20];388(10039):86–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777917/>
 20. Bhugra D. Psychiatry in ancient Indian texts: A review. *Hist Psychiatry* [Internet]. 1992 Jul 25 [cited 2022 Sep 11];3(10):167–86. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0957154X9200301002>
 21. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences, clinical psychiatry, 7th ed. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences, clinical psychiatry, 7th ed. Baltimore, MD, US: Williams & Wilkins Co; 1994. xvi, 1257–xvi, 1257.
 22. Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: From Kraepelin to the

- present and future. *Schizophr Res.* 1997 Dec 19;28(2–3):105–9.
23. Haldun Soygür Köksal Alptekin Cem Atbaşoğlu Hasan Herken Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları EE. ŞİZOFRENİ ve DİĞER PSİKOTİK BOZUKLUKLAR.
 24. Koehler K. First rank symptoms of schizophrenia: questions concerning clinical boundaries. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1979 [cited 2022 Sep 12];134(3):236–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/509005/>
 25. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013 May 22 [cited 2022 Sep 12]; Available from: </record/2013-14907-000>
 26. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2008 Nov [cited 2022 Sep 12];30(1):67–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18480098/>
 27. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* [Internet]. 2005 [cited 2022 Sep 12];2(5):0413–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916472/>
 28. Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Alptekin K. The psychosis epidemiology in Turkey: A systematic review on prevalence estimates and admission rates. *Turk Psikiyatr Derg.* 2011;22(1):40–52.
 29. Binbay T, Binbay DA, Ulaş H, Alptekin K. Admission-based prevalence of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar i disorder in a catchment area of Sinop, Turkey. *Turk Psikiyatr Derg.* 2016;27(3).
 30. Binbay T, Alptekýn K, Elbý H, Zadli PN, Drukker M, Aksu Tanik F, et al. Lifetime prevalence and correlates of schizophrenia and disorders with psychotic symptoms in the general population of Izmir, Turkey. *Turk Psikiyatr Derg.* 2012 Sep;23(3):149–60.
 31. McGrath, Saha, Welham, El-Saadi, MacCauley, Chant. A systematic review of the incidence of schizophrenia: The distribution of rate items and the

- influence of methodology, urbanicity, sex and migrant status. *Schizophr Res.* 2004;67(1):65–6.
32. Binbay T, Ulaş H, Alptekin K, Elbi H. Psychotic disorders among immigrants from Turkey in Western Europe: An overview of incidences, prevalence estimates, and admission rates. Vol. 23, *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2012. p. 53–62.
 33. Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2022 Sep 12];60(6):565–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796219/>
 34. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2022 Sep 12];64(1):19–28. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/209973>
 35. Sham PC, MacLean CJ, Kendler KS. A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1994 [cited 2022 Sep 12];89(2):135–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8178665/>
 36. Häfner H, An Der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, et al. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1998 [cited 2022 Sep 12];24(1):99–113. Available from: /record/1998-00339-014
 37. Howard R, Rabins P V., Seeman M V., Jeste D V. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An international consensus. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb;157(2):172–8.
 38. Yildiz M, Yazici A, Böke Ö. Demographic and clinical characteristics in schizophrenia: A multi center cross-sectional case record study. *Türk Psikiyatr Derg.* 2010;21(3):1–12.
 39. Agerbo E, Byrne M, Eaton WW, Mortensen PB. Marital and labor market

- status in the long run in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2004 Jan [cited 2022 Sep 12];61(1):28–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14706941/>
40. Tsang HWH, Leung AY, Chung RCK, Bell M, Cheung WM. Review on vocational predictors: a systematic review of predictors of vocational outcomes among individuals with schizophrenia: an update since 1998. Aust N Z J Psychiatry [Internet]. 2010 [cited 2022 Sep 12];44(6):495–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20482409/>
 41. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-Analysis of the Association of Urbanicity With Schizophrenia. Schizophr Bull [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2022 Sep 12];38(6):1118–23. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/38/6/1118/1860155>
 42. Schizophrenia - David J. Castle, Peter F. Buckley - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2022 Jul 22]. Available from: https://books.google.com.tr/books?id=D7O6BwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=tr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
 43. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, et al. Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31,261 Respondents From 18 Countries. JAMA psychiatry [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Sep 14];72(7):697–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26018466/>
 44. Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of “Atypical” antipsychotic agents. Am J Psychiatry [Internet]. 2000 [cited 2022 Sep 14];157(9):1379–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10964850/>
 45. Psychiatry.org - DSM [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
 46. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1683919430>

47. Van Os J, Krabbendam L, Myin-Germeys I, Delespaul P. The schizophrenia envirome. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2005 [cited 2022 Sep 19];18(2):141–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16639166/>
48. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2009 Aug 28 [cited 2022 Sep 19];374(9690):635–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19700006/>
49. Van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature* [Internet]. 2010 Nov 11 [cited 2022 Sep 19];468(7321):203–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068828/>
50. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Jul 2 [cited 2022 Sep 19];388(10039):86–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777917/>
51. Collip D, Myin-Germeys I, Van Os J. Does the Concept of “Sensitization” Provide a Plausible Mechanism for the Putative Link Between the Environment and Schizophrenia? *Schizophr Bull* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Sep 19];34(2):220. Available from: </pmc/articles/PMC2632409/>
52. Bramon E, Murray RM. A plausible model of schizophrenia must incorporate psychological and social, as well as neuro developmental, risk factors. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2001 Dec 31 [cited 2022 Sep 19];3(4):243. Available from: </pmc/articles/PMC3181665/>
53. Dean K, Stevens H, Mortensen PB, Murray RM, Walsh E, Pedersen CB. Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 Sep 19];67(8):822–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20679590/>
54. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjálmsón BJ, Pedersen CB, Mors O, Børglum AD, et al. Polygenic Risk Score, Parental Socioeconomic Status, Family History of Psychiatric Disorders, and the Risk for Schizophrenia: A Danish Population-Based Study and Meta-analysis. *JAMA psychiatry* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Sep 19];72(7):635–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830477/>

55. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Sep 19];13(8):537–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22777127/>
56. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence From a Meta-analysis of Twin Studies. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2022 Sep 19];60(12):1187–92. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/208134>
57. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2009 [cited 2022 Sep 19];373(9659):234–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19150704/>
58. Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: New findings promise new insights. *Mol Psychiatry*. 2004;9(1):14–27.
59. Sanders AR. Genetics of schizophrenia. *Schizophr Recent Adv Diagnosis Treat* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2022 Sep 15];59–70. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0656-7_5
60. Mackay-Sim A, Féron F, Eyles D, Burne T, McGrath J. Schizophrenia, vitamin D, and brain development. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2004 [cited 2022 Sep 19];59:351–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15006495/>
61. McGrath JJ, Burne TH, Féron F, MacKay-Sim A, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. *Schizophr Bull* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Sep 19];36(6):1073–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20833696/>
62. Gunawardana L, Smith GD, Zammit S, Whitley E, Gunnell D, Lewis S, et al. Pre-conception inter-pregnancy interval and risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Sep 19];199(4):338–9. Available

from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21816866/>

63. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2002 [cited 2022 Sep 19];159(7):1080–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091183/>
64. Carter CJ. Schizophrenia susceptibility genes directly implicated in the life cycles of pathogens: cytomegalovirus, influenza, herpes simplex, rubella, and *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Bull* [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Sep 19];35(6):1163–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18552348/>
65. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Sep 19];167(3):261–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20123911/>
66. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Sep 19];43(2):239–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22717193/>
67. Torrey EF, Yolken RH. Schizophrenia and Infections: The Eyes Have It. *Schizophr Bull* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Sep 19];43(2):247–52. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/43/2/247/2503711>
68. Selten JP, Frissen A, Lensvelt-Mulders G, Morgan VA. Schizophrenia and 1957 pandemic of influenza: meta-analysis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Sep 19];36(2):219–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19959706/>
69. Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH. Maternal Exposure to Herpes Simplex Virus and Risk of Psychosis Among Adult Offspring. *Biol Psychiatry*. 2008 Apr 15;63(8):809–15.

70. Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. Toxoplasma gondii and other risk factors for schizophrenia: an update. Schizophr Bull [Internet]. 2012 May [cited 2022 Sep 20];38(3):642–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22446566/>
71. Fineberg AM, Ellman LM, Schaefer CA, Maxwell SD, Shen L, Chaudhury NH, et al. Fetal exposure to maternal stress and risk for schizophrenia spectrum disorders among offspring: Differential influences of fetal sex. Psychiatry Res [Internet]. 2016 Feb 28 [cited 2022 Sep 20];236:91–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26753951/>
72. Quinn PD, Rickert ME, Weibull CE, Johansson ALV, Lichtenstein P, Almqvist C, et al. Association Between Maternal Smoking During Pregnancy and Severe Mental Illness in Offspring. JAMA psychiatry [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Sep 20];74(6):589–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467540/>
73. Zammit S, Thomas K, Thompson A, Horwood J, Menezes P, Gunnell D, et al. Maternal tobacco, cannabis and alcohol use during pregnancy and risk of adolescent psychotic symptoms in offspring. Br J Psychiatry [Internet]. 2009 Oct [cited 2022 Sep 20];195(4):294–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19794196/>
74. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: https://books.google.com.tr/books?id=BBtMzTV8OMgC&printsec=frontcover&hl=tr&source=gbg_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
75. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. Schizophr Bull [Internet]. 2009 May [cited 2022 Sep 20];35(3):549–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325164/>
76. Kahn RS, Davidson M, Siever L, Gabriel S, Apter S, Davis KL. Serotonin function and treatment response to clozapine in schizophrenic patients. Am J Psychiatry [Internet]. 1993 [cited 2022 Aug 19];150(9):1337–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8394651/>

77. Harrison PJ, Law AJ, Eastwood SL. Glutamate receptors and transporters in the hippocampus in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2003 [cited 2022 Sep 20];1003:94–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14684437/>
78. Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT, Slifstein M, Javitt DC, Lieberman JA, et al. Imaging glutamate in schizophrenia: Review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry*. 2014;19(1):20–9.
79. S. Menniti F, W. Lindsley C, Jeffrey Conn P, Pandit J, Zagouras P, A. Volkman R. Allosteric Modulators for the Treatment of Schizophrenia: Targeting Glutamatergic Networks. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(1):26–54.
80. Kantrowitz JT, Javitt DC. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull* [Internet]. 2010 Sep [cited 2022 Sep 20];83(3–4):108–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20417696/>
81. Gonzalez-Burgos G, Hashimoto T, Lewis DA. Alterations of Cortical GABA Neurons and Network Oscillations in Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 Sep 20];12(4):335. Available from: </pmc/articles/PMC2919752/>
82. Lewis DA. Inhibitory Neurons in Human Cortical Circuits: Substrate for Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2022 Sep 20];0:22. Available from: </pmc/articles/PMC4024332/>
83. Young JW, Geyer MA. Evaluating the role of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2022 Sep 20];86(8):1122. Available from: </pmc/articles/PMC3797190/>
84. Abi-Dargham A, Guillin O. Preface. *Int Rev Neurobiol*. 2007 Jan;78:XIII–XVI.
85. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, et al. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry*

- [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2022 Sep 20];64(9):774–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18486104/>
86. Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 Sep 20];127(1–3):46–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21300524/>
 87. Kitiş Ö, Eker M, Zengin B, Akyılmaz DA, Yalvaç D, Özdemir HI, et al. The Disrupted Connection Between Cerebral Hemispheres in Schizophrenia Patients : A Diffusion Tensor Imaging Study. 2011;
 88. Kempton MJ, Stahl D, Williams SCR, DeLisi LE. Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr Res* [Internet]. 2010 Jul [cited 2022 Sep 20];120(1–3):54–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537866/>
 89. De Peri L, Crescini A, Deste G, Fusar-Poli P, Sacchetti E, Vita A. Brain structural abnormalities at the onset of schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis of controlled magnetic resonance imaging studies. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2012 Feb 10 [cited 2022 Sep 20];18(4):486–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22239579/>
 90. Malhi GS, Lagopoulos J. Making sense of neuroimaging in psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2022 Sep 20];117(2):100–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0447.2007.01111.x>
 91. Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R, et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Sep 20];41(1–2):15–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16023676/>
 92. Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ, Frangou S. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2008 Jun [cited 2022 Sep 20];23(4):255–73. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18524546/>

93. Pérez-Iglesias R, Tordesillas-Gutiérrez D, Barker GJ, McGuire PK, Roiz-Santiañez R, Mata I, et al. White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging. *Neuroimage* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2022 Sep 20];49(1):199–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19619664/>
94. Van Meer L Der, Swart M, Van Der Velde J, Pijnenborg G, Wiersma D, Bruggeman R, et al. Neural correlates of emotion regulation in patients with schizophrenia and non-affected siblings. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jun 18 [cited 2022 Sep 20];9(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24941136/>
95. Tully LM, Lincoln SH, Hooker CI. Lateral prefrontal cortex activity during cognitive control of emotion predicts response to social stress in schizophrenia. *NeuroImage Clin*. 2014 Jan 1;6:43–53.
96. Morgan C, Gayer-Anderson C. Childhood adversities and psychosis: evidence, challenges, implications. *World Psychiatry* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Sep 20];15(2):93–102. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wps.20330>
97. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveerse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Sep 20];38(4):661–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461484/>
98. Paksarian D, Eaton WW, Mortensen PB, Merikangas KR, Pedersen CB. A population-based study of the risk of schizophrenia and bipolar disorder associated with parent-child separation during development. *Psychol Med* [Internet]. 2015 Oct 11 [cited 2022 Sep 20];45(13):2825. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166311/>
99. Van Dam DS, Van Der Ven E, Velthorst E, Selten JP, Morgan C, De Haan L. Childhood bullying and the association with psychosis in non-clinical and

- clinical samples: a review and meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Sep 20];42(12):2463–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22400714/>
100. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2007 Jul 29 [cited 2022 Sep 20];370(9584):319–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17662880/>
 101. Nielsen SM, Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. Association between alcohol, cannabis, and other illicit substance abuse and risk of developing schizophrenia: a nationwide population based register study. *Psychol Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Sep 20];47(9):1668–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166863/>
 102. Krabbendam L, Van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* [Internet]. 2005 Oct [cited 2022 Sep 20];31(4):795–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150958/>
 103. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005 Jan [cited 2022 Sep 20];162(1):12–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15625195/>
 104. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S, Dewey ME, Fisher HL, Morgan C. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2022 Sep 20];39(4):740–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23671196/>
 105. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Sep 16];177(9):868–72. Available from: <https://psychiatry.org:443/news-room/news-releases/apa-releases-new-practice-guideline-on-treatment-o>

106. Doering S, Müller E, Köpeke W, Pietzcker A, Gaebel W, Linden M, et al. Predictors of relapse and rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull* [Internet]. 1998 [cited 2022 Sep 16];24(1):87–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9502548/>
107. Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia--the role of clozapine. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 1997 [cited 2022 Sep 20];14(1):1–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9524789/>
108. Douglas L. Noordsy, M.D.; William C. Torrey, M.D.; Shery Mead, M.S.W.; Mary Brunette, M.D.; Daniel Potenza, M.D.; and Mary Ellen Copeland, M.S. MA. Recovery-Oriented Psychopharmacology: Redefining the Goals of Antipsychotic Treatment. *Psychiatry Interpers Biol Process*. 2001;62(suppl 25):22–9.
109. Helgason L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? *Acta Psychiatr Scand*. 1990;81(3):231–5.
110. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1991 [cited 2022 Sep 20];48(3):239–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1671741/>
111. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.10.1409> [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2022 Sep 20];151(10):1409–16. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.151.10.1409>
112. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005 Mar [cited 2022 Sep 20];162(3):441–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15741458/>
113. Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery from schizophrenia: a concept in

- search of research. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2005 Jun [cited 2022 Sep 20];56(6):735–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939952/>
114. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1988 [cited 2022 Sep 21];45(9):789–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3046553/>
 115. Barnes TRE, McEvedy CJB. Pharmacological treatment strategies in the non-responsive schizophrenic patient. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Sep 21];11 Suppl 2(SUPPL. 2):67–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8803663/>
 116. Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1993 [cited 2022 Sep 21];19(2):287–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100642/>
 117. Dixon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1995 [cited 2022 Sep 21];21(4):567–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8749885/>
 118. Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1992 [cited 2022 Sep 21];49(7):538–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1352677/>
 119. Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of Neuroleptic Dose and Plasma Level in the Pharmacological Treatment of Psychoses. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1988 [cited 2022 Sep 21];45(1):79–91. Available from: [/record/1988-17763-001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/record/1988-17763-001)
 120. Van Putten T, Marder SR, Mintz J. A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1990 [cited 2022 Sep 21];47(8):754–8. Available from: [/record/1990-17763-001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/record/1990-17763-001)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2378546/>

121. Shalev A, Hermesh H, Rothberg J, Munitz H. Poor neuroleptic response in acutely exacerbated schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1993 Feb 1 [cited 2022 Sep 21];87(2):86–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0447.1993.tb03335.x>
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. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Sep 19];174(3):216–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919182/>
123. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: A promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol Ther*. 2011 Oct 1;132(1):96–110.
124. Doç Gülşen Goncagül Doç Elçin Günaydın E. SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA GÜNCEL ARAŞTIRMALAR.
125. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996 Mar 1;17(3):138–46.
126. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2002 [cited 2022 Sep 21];966:290–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12114286/>
127. Ohsfeldt RL, Choong CKC, Mc Collam PL, Abedtash H, Kelton KA, Burge R. Inpatient Hospital Costs for COVID-19 Patients in the United States. *Adv Ther*. 2021 Nov;38(11):5557.
128. SİTOKİNLER VE İMMÜNOREGÜLASYON [Internet]. [cited 2022 Sep 20]. Available from: <https://www.microbiologybook.org/Turkish-immunol/immunolchapter13turk.htm>
129. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* [Internet]. 2002 Dec 26 [cited 2022 Sep 22];420(6917):846–52. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490957/>

130. Petitto JM, Meola D, Huang Z. Interleukin-2 and the brain: dissecting central versus peripheral contributions using unique mouse models. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 23];934:301–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933152/>
131. Petitto JM, Huang Z, Meola D, Ha GK, Dauer D. Interleukin-2 and the septohippocampal system: intrinsic actions and autoimmune processes relevant to neuropsychiatric disorders. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 23];829:433–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22231830/>
132. Kishimoto T. The Biology of Interleukin-6 *B L O OD*. 1989;74(1):1–10.
133. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2022 Aug 18];22(5):347–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410258/>
134. Zhang XG, Klein B, Bataille R. Interleukin-6 Is a Potent Myeloma-Cell Growth Factor in Patients With Aggressive Multiple Myeloma. *Blood*. 1989 Jul 1;74(1):11–3.
135. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA psychiatry* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Aug 17];71(10):1121–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25133871/>
136. Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2019, Vol 20, Page 649 [Internet]. 2019 Feb 2 [cited 2022 Aug 22];20(3):649. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/3/649/htm>
137. Nakanishi K. Unique Action of Interleukin-18 on T Cells and Other Immune Cells. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Apr 20 [cited 2022 Aug 22];9(APR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731751/>
138. Alboni S, Cervia D, Sugama S, Conti B. Interleukin 18 in the CNS. *J*

- Neuroinflammation [Internet]. 2010 Jan 29 [cited 2022 Aug 22];7(1):1–12. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-7-9>
139. Murase S, Kim E, Lin L, Hoffman DA, McKay RD. Loss of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling during elevated activity causes vulnerability in hippocampal neurons. *J Neurosci* [Internet]. 2012 Oct 31 [cited 2022 Aug 22];32(44):15511–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23115188/>
 140. Curran B, O'Connor JJ. The pro-inflammatory cytokine interleukin-18 impairs long-term potentiation and NMDA receptor-mediated transmission in the rat hippocampus in vitro. *Neuroscience* [Internet]. 2001 Dec 5 [cited 2022 Aug 22];108(1):83–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11738133/>
 141. Foxman EF, Campbell JJ, Butcher EC. Multistep navigation and the combinatorial control of leukocyte chemotaxis. *J Cell Biol* [Internet]. 1997 Dec 1 [cited 2022 Aug 13];139(5):1349–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9382879/>
 142. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* [Internet]. 1994 Jan 28 [cited 2022 Aug 13];76(2):301–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7507411/>
 143. Mine ÇALAR EK. KEMOKİNERLER, KEMOKİN RESEPTÖRLER VE İNFLAMASYON. *ANKEM Derg.* 2004;164-168.
 144. Gutierrez-Ramos JC, Lloyd C, Gonzalo JA. Eotaxin: from an eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions. *Immunol Today* [Internet]. 1999 [cited 2022 Aug 24];20(11):500–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529777/>
 145. Baruch K, Ron-Harel N, Gal H, Deczkowska A, Shifrut E, Ndifon W, et al. CNS-specific immunity at the choroid plexus shifts toward destructive Th2

- inflammation in brain aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013 Feb 5 [cited 2022 Aug 24];110(6):2264–9. Available from: [/pmc/articles/PMC3568380/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24706984/)
146. Erickson MA, Morofuji Y, Owen JB, Banks WA. Rapid transport of CCL11 across the blood-brain barrier: regional variation and importance of blood cells. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 24];349(3):497–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24706984/>
 147. Yoshimura T. The chemokine MCP-1 (CCL2) in the host interaction with cancer: a foe or ally? *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Aug 12];15(4):335. Available from: [/pmc/articles/PMC6052833/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29652833/)
 148. Hinojosa AE, García-Bueno B, Leza JC, Madrigal JLM. Regulation of CCL2/MCP-1 production in astrocytes by desipramine and atomoxetine: involvement of α_2 adrenergic receptors. *Brain Res Bull* [Internet]. 2011 Nov 25 [cited 2022 Aug 14];86(5–6):326–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21963947/>
 149. Hayashi M, Luo Y, Laning J, Strieter RM, Dorf ME. Production and function of monocyte chemoattractant protein-1 and other β -chemokines in murine glial cells. *J Neuroimmunol*. 1995 Jul 1;60(1–2):143–50.
 150. Stuart MJ, Baune BT. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 7];42:93–115. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24513303/>
 151. Réaux-Le Goazigo A, Van Steenwinckel J, Rostène W, Mélik Parsadaniantz S. Current status of chemokines in the adult CNS. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2013 May [cited 2022 Aug 13];104:67–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454481/>
 152. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophr Bull* [Internet]. 2018 Jan 13 [cited 2022 Aug 10];44(1):75–83. Available from:

<https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/44/1/75/3074362>

153. Felderhoff-Mueser U, Schmidt OI, Oberholzer A, Bühner C, Stahel PF. IL-18: A key player in neuroinflammation and neurodegeneration? *Trends Neurosci* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2022 Aug 13];28(9):487–93. Available from: <http://www.cell.com/article/S0166223605001669/fulltext>
154. Mori I, Hossain MJ, Takeda K, Okamura H, Imai Y, Kohsaka S, et al. Impaired Microglial Activation in the Brain of IL-18-Gene-Disrupted Mice after Neurovirulent Influenza A Virus Infection. *Virology*. 2001 Aug 15;287(1):163–70.
155. Laskaris LE, Di Biase MA, Everall I, Chana G, Christopoulos A, Skafidas E, et al. Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Aug 13];173(4):666–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.13364>
156. Syed AAS, He L, Shi Y, Mahmood S. Elevated levels of IL-18 associated with schizophrenia and first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry*. 2021 Aug 1;15(4):896–905.
157. Zhang XY, Tan YL, Chen DC, Tan SP, Yang F De, Wu HE, et al. Interaction of BDNF with cytokines in chronic schizophrenia. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Apr 7];51:169–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26407757/>
158. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 16];155(1–3):101–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704219/>
159. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: Association with psychopathology. *Schizophr Res* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2022 Aug 23];57(2–3):247–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12223256/>
160. Müller N, Schwarz M. Schizophrenia as an inflammation-mediated

- dysbalance of glutamatergic neurotransmission. *Neurotox Res* [Internet]. 2006 [cited 2022 Aug 23];10(2):131–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17062375/>
161. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2008 Apr 15 [cited 2022 Aug 23];63(8):801–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18005941/>
 162. Xiong P, Zeng Y, Wan J, XiaoHan DH, Tan D, Lu J, et al. The role of NGF and IL-2 serum level in assisting the diagnosis in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 2011 Aug 30 [cited 2022 Aug 23];189(1):72–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21277636/>
 163. Asevedo E, Rizzo LB, Gadelha A, Mansur RB, Ota VK, Berberian AA, et al. Peripheral interleukin-2 level is associated with negative symptoms and cognitive performance in schizophrenia. *Physiol Behav* [Internet]. 2014 Apr 22 [cited 2022 Apr 7];129:194–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24576679/>
 164. Boll KM, Noto C, Bonifácio KL, Bortolasci CC, Gadelha A, Bressan RA, et al. Oxidative and nitrosative stress biomarkers in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Apr 7];253:43–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346888/>
 165. Al-Hakeim HK, Almulla AF, Maes M. The Neuroimmune and Neurotoxic Fingerprint of Major Neurocognitive Psychosis or Deficit Schizophrenia: a Supervised Machine Learning Study. *Neurotox Res* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Apr 7];37(3):753–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916129/>
 166. Czepielewski LS, Massuda R, Panizzutti B, Grun LK, Barbé-Tuana FM, Teixeira AL, et al. Telomere Length and CCL11 Levels are Associated With Gray Matter Volume and Episodic Memory Performance in Schizophrenia: Evidence of Pathological Accelerated Aging. *Schizophr Bull* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Aug 12];44(1):158–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338779/>

167. Misiak B, Bartoli F, Carrà G, Stańczykiewicz B, Gładka A, Frydecka D, et al. Immune-inflammatory markers and psychosis risk: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Apr 7];127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33740587/>
168. Miller BJ, Herzig KH, Jokelainen J, Karhu T, Keinänen-Kiukaanniemi S, Järvelin MR, et al. Inflammation, hippocampal volume, and cognition in schizophrenia: results from the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Apr 7];271(4):609–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32382794/>
169. Hinojosa AE, Garcia-Bueno B, Leza JC, Madrigal JLM. CCL2/MCP-1 modulation of microglial activation and proliferation. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2011 Jul 5 [cited 2022 Aug 16];8(1):1–10. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-8-77>
170. Guyon A, Skrzydelski D, De Giry I, Rovère C, Conductier G, Trocello JM, et al. Long term exposure to the chemokine CCL2 activates the nigrostriatal dopamine system: a novel mechanism for the control of dopamine release. *Neuroscience*. 2009 Sep 15;162(4):1072–80.
171. Hong S, Lee EE, Martin AS, Soontornniyomkij B, Soontornniyomkij V, Achim CL, et al. Abnormalities in chemokine levels in schizophrenia and their clinical correlates. *Schizophr Res* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Apr 7];181:63–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27650194/>
172. Asevedo E, Gadelha A, Noto C, Mansur RB, Zugman A, Belangero SIN, et al. Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013 Jun 25 [cited 2022 Aug 12];47(10):1376–82. Available from: <https://europepmc.org/article/med/23806580>
173. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H, Versnel MA, Drexhage HA, Cohen D. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome.

- Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 Aug 14];37(12):1901–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22541717/>
174. Zakharyan R, Boyajyan A, Arakelyan A, Melkumova M, Mrazek F, Petrek M. Monocyte chemoattractant protein-1 in schizophrenia: -2518A/G genetic variant and protein levels in Armenian population. Cytokine [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Apr 7];58(3):351–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425139/>
 175. Zakharyan R, Boyajyan A, Arakelyan A, Melkumova M, Mrazek F, Petrek M. Monocyte chemoattractant protein-1 in schizophrenia: -2518A/G genetic variant and protein levels in Armenian population. Cytokine [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Aug 14];58(3):351–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425139/>
 176. Frydecka D, Krzystek-Korpacka M, Lubeiro A, Stramecki F, Stańczykiewicz B, Beszlej JA, et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. Brain Behav Immun [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Apr 7];71:28–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730395/>
 177. Orhan F, Schwieler L, Fatouros-Bergman H, Malmqvist A, Cervenka S, Collste K, et al. Increased number of monocytes and plasma levels of MCP-1 and YKL-40 in first-episode psychosis. Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Apr 7];138(5):432–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132802/>
 178. Goldsmith DR, Massa N, Pearce BD, Wommack EC, Alrohaibani A, Goel N, et al. Inflammatory markers are associated with psychomotor slowing in patients with schizophrenia compared to healthy controls. NPJ Schizophr [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Apr 7];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238816/>
 179. Martínez-Cengotitabengoa M, Mac-Dowell KS, Leza JC, Micó JA, Fernandez M, Echevarría E, et al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. Schizophr Res [Internet]. 2012

- May [cited 2022 Aug 18];137(1–3):66–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22445462/>
180. Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJB, De Jong R, Bosmans E, et al. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res*. 1998 Jun 22;32(1):9–15.
 181. Tan Y, Li Y, Tan S, Wang Z, Yang F De, Cao B, et al. Increased interleukin-2 serum levels were associated with psychopathological symptoms and cognitive deficits in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Apr 7];169(1–3):16–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26549630/>
 182. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battisa Tura GJ, Pioli R, Boin F, et al. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2000 [cited 2022 Aug 23];10(2):119–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10706993/>
 183. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. Cortisol and Cytokines in Chronic and Treatment-Resistant Patients with Schizophrenia: Association with Psychopathology and Response to Antipsychotics. *Neuropsychopharmacol* 2005 308 [Internet]. 2005 May 11 [cited 2022 Aug 12];30(8):1532–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/1300756>
 184. Al-Dujaili AH, Mousa RF, Al-Hakeim HK, Maes M. High Mobility Group Protein 1 and Dickkopf-Related Protein 1 in Schizophrenia and Treatment-Resistant Schizophrenia: Associations With Interleukin-6, Symptom Domains, and Neurocognitive Impairments. *Schizophr Bull* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Aug 14];47(2):530–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971537/>
 185. Frydecka D, Misiak B, Pawlak-Adamska E, Karabon L, Tomkiewicz A, Sedlacek P, et al. Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2015 Sep 21 [cited 2022 Aug 12];265(6):449–59. Available from:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-014-0533-5>

186. Mondelli V, Ciufolini S, Murri MB, Bonaccorso S, Di Forti M, Giordano A, et al. Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Aug 12];41(5):1162–70. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/41/5/1162/1920436>
187. Wu JQ, Chen DC, Tan YL, Tan SP, Xiu MH, Wang ZR, et al. Altered interleukin-18 levels are associated with cognitive impairment in chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Apr 5];76:9–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866662/>
188. Fillman SG, Weickert TW, Lenroot RK, Catts S V., Bruggemann JM, Catts VS, et al. Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume. *Mol Psychiatry* 2016 218 [Internet]. 2015 Jul 21 [cited 2022 Aug 22];21(8):1090–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/mp201590>
189. Zhang XY, Tang W, Xiu MH, Chen DC, Yang F De, Tan YL, et al. Interleukin 18 and cognitive impairment in first episode and drug naïve schizophrenia versus healthy controls. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr 5];32:105–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23499732/>
190. Orhan F, Fatouros-Bergman H, Schwieler L, Cervenka S, Flyckt L, Sellgren CM, et al. First-episode psychosis patients display increased plasma IL-18 that correlates with cognitive dysfunction. *Schizophr Res* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Apr 5];195:406–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28951075/>
191. Misiak B, Stańczykiewicz B, Kotowicz K, Rybakowski JK, Samochowiec J, Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophr Res*. 2018 Feb 1;192:16–29.
192. Aas M, Dazzan P, Mondelli V, Melle I, Murray RM, Pariante CM. A

- systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Front Psychiatry* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 23];4(JAN). Available from: [/pmc/articles/PMC3884147/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2584147/)
193. Marsland AL, Petersen KL, Sathanoori R, Muldoon MF, Neumann SA, Ryan C, et al. Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers. *Psychosom Med* [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 Aug 17];68(6):895–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17132839/>
 194. Elderkin-Thompson V, Irwin MR, Hellemann G, Kumar A. Interleukin-6 and memory functions of encoding and recall in healthy and depressed elderly adults. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 17];20(9):753–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22892560/>
 195. Brydon L, Harrison NA, Walker C, Steptoe A, Critchley HD. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2022 Aug 17];63(11):1022–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242584/>
 196. Krabbe KS, Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Aug 17];19(5):453–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15963684/>
 197. Miller BJ, Herzig KH, Jokelainen J, Karhu T, Keinänen-Kiukaanniemi S, Järvelin MR, et al. Inflammation, hippocampal volume, and cognition in schizophrenia: results from the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Aug 23];271(4):609–22. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-020-01134-x>
 198. Hoefer J, Luger M, Dal-Pont C, Culig Z, Schennach H, Jochberger S. The “aging factor” eotaxin-1 (CCL11) is detectable in transfusion blood products

- and increases with the donor's age. *Front Aging Neurosci.* 2017 Dec 1;9(DEC):402.
199. Sirivichayakul S, Kanchanatawan B, Thika S, Carvalho AF, Maes M. Eotaxin, an Endogenous Cognitive Deteriorating Chemokine (ECDC), Is a Major Contributor to Cognitive Decline in Normal People and to Executive, Memory, and Sustained Attention Deficits, Formal Thought Disorders, and Psychopathology in Schizophrenia Patients. *Neurotox Res* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Aug 13];35(1):122–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30056534/>
 200. Stenfors CUD, Jonsdottir IH, Magnusson Hanson LL, Theorell T. Associations between systemic pro-inflammatory markers, cognitive function and cognitive complaints in a population-based sample of working adults. *J Psychosom Res* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Aug 18];96:49–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28545793/>
 201. Bettcher BM, Neuhaus J, Wynn MJ, Elahi FM, Casaletto KB, Saloner R, et al. Increases in a Pro-inflammatory Chemokine, MCP-1, Are Related to Decreases in Memory Over Time. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 18];11(FEB). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814948/>
 202. Klaus F, Mitchell K, Liou SC, Eyler LT, Nguyen TT. Chemokine MCP1 is associated with cognitive flexibility in schizophrenia: A preliminary analysis. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Apr 7];138:139–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33852994/>
 203. Asevedo E, Gadelha A, Noto C, Mansur RB, Zugman A, Belangero SIN, et al. Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr 7];47(10):1376–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23806580/>
 204. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1987 [cited 2022 Sep 23];13(2):261–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3616518/>

205. Kostakoğlu Elif, Batur Senar, Tiryaki Ahmet GA. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğinin (PANSS) Türkçe Uygulanmasının Geçerlilik ve Güvenirliği. 1999. p. Türk Psikoloji Dergisi 14(44),23-32.
206. Perrine K. Differential aspects of conceptual processing in the category test and wisconsin card sorting test. <http://dx.doi.org/10.1080/01688639308402571> [Internet]. 2008 [cited 2022 Aug 4];15(4):461–73. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01688639308402571>
207. Milner B. Effects of Different Brain Lesions on Card Sorting: The Role of the Frontal Lobes. Arch Neurol [Internet]. 1963 Jul 1 [cited 2022 Aug 4];9(1):90–100. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/564510>
208. Heaton, R. K. (1981). Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa, FL Psychological Assessment Resources. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: [https://www.scirp.org/\(S\(i43dyn45teexjx455qlt3d2q\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1178753](https://www.scirp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1178753)
209. Sullivan E V., Mathalon DH, Zipursky RB, Kersteen-Tucker Z, Knight RT, Pfefferbaum A. Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as measures of frontal-lobe function in schizophrenia and in chronic alcoholism. Psychiatry Res. 1993 Feb 1;46(2):175–99.
210. Baddeley, A.D. (1990) Human Memory Theory and Practice. Allyn and Bacon, Massachusetts. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: https://scirp.org/reference/referencespapers.aspx?referenceid=2345255&utm_campaign=8504943975_107458846218&utm_source=lixiaofang&utm_medium=adwords&gclid=CjwKCAjw3K2XBhAzEiwAmmgrAs6NFK9QyyMfuEjh5iK0wwGUv2G34asEK5u7bHBCjjOHTgaHIUSABxoCuOkQAvD_BwE
211. Nagahama Y, Fukuyama H, Yamauchi H, Matsuzaki S, Konishi J, Shibasaki H, et al. Cerebral activation during performance of a card sorting test. Brain [Internet]. 1996 Oct 1 [cited 2022 Aug 4];119(5):1667–75. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/119/5/1667/369248>

212. Omori M, Yamada H, Murata T, Sadato N, Tanaka M, Ishii Y, et al. Neuronal substrates participating in attentional set-shifting of rules for visually guided motor selection: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Neurosci Res.* 1999 Apr 1;33(4):317–23.
213. Volz HP, Gaser C, Häger F, Rzanny R, Mentzel HJ, Kreitschmann-Andermahr I, et al. Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test — a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 1997 Oct 31;75(3):145–57.
214. A comparison of the Wisconsin card sorting test and the category test - Pendleton - 1982 - *Journal of Clinical Psychology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4679\(198204\)38:2%3C392::AID-JCLP2270380232%3E3.0.CO;2-W](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4679(198204)38:2%3C392::AID-JCLP2270380232%3E3.0.CO;2-W)
215. Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Stroop Testi TBAG formu: Ölçülen özellikler açısından karşılaştırmalı analiz | TRDizin [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://search.trdizin.gov.tr/yayin/detay/8573/>
216. Baddeley A, Logie R, Bressi S, Sala S Della, Spinnler H. Dementia and Working Memory. *Q J Exp Psychol Sect A* [Internet]. 1986 Nov 1 [cited 2022 Aug 4];38(4):603–18. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1080/14640748608401616>
217. Lehto J. Are Executive Function Tests Dependent on Working Memory Capacity?: <https://doi.org/10.1080/713755616> [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Aug 4];49(1):29–50. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1080/713755616>
218. Stratta P, Daneluzzo E, Prosperini P, Bustini M, Mattei P, Rossi A. Is wisconsin card sorting test performance related to ‘working memory’ capacity? *Schizophr Res.* 1997 Oct 17;27(1):11–9.
219. Eşsizoglu A, Köşger F, Akarsu FÖ, Özaydin Ö, Güleç G. Theory of mind and selective attention, response inhibition, cognitive flexibility in patients with schizophrenia. *Noropsikiyatri Ars.* 2017;54(2):162–7.

220. Karakaş S, Karakaş HM. Multidisciplinary Approach in the Analysis of Executive Functions: From Cognitive Psychology to Neuroradiology. *Klin Psikiyatr* [Internet]. 2000;3:215–27. Available from: https://www.journalagent.com/kpd/pdfs/KPD_3_4_215_227.pdf
221. MacLeod CM. Half a century of reseach on the stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull.* 1991;109(2):163–203.
222. Leckman JF, Walker DE, Goodman WK, Pauls DL, Cohen DJ. “Just right” perceptions associated with compulsive behavior in Tourette’s syndrome. *Am J Psychiatry.* 1994;151(5):675–80.
223. Neuropsychological Assessment - Professor of Neurology Psychiatry and Neurosurgery Muriel D Lezak, Muriel Deutsch Lezak, Associate Professor of Neurology and Psychiatry Diane B Howieson, Diane B. Howieson, Professor of Neurology David W Loring, David W. Loring, Jill S. Fischer - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: [https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=FroDVkVKA2EC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Lezak+MD+\(1995\)+Neuropsychological+Assessment.+3.+Başkı,+New+York+Oxford+University+Press,+s.381-4.&ots=q7ZnYOQi4S&sig=idvPaE1ZKkMpE9qH1KoH7uhl2jM&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=FroDVkVKA2EC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Lezak+MD+(1995)+Neuropsychological+Assessment.+3.+Başkı,+New+York+Oxford+University+Press,+s.381-4.&ots=q7ZnYOQi4S&sig=idvPaE1ZKkMpE9qH1KoH7uhl2jM&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
224. Jensen AR. Scoring the Stroop test. *Acta Psychol (Amst).* 1965 Jan 1;24:398–408.
225. Glaser WR, Glaser MO. Context Effects in Stroop-Like Word and Picture Processing. *J Exp Psychol Gen* [Internet]. 1989 [cited 2022 Aug 4];118(1):13–42. Available from: /record/1989-24812-001
226. Regard M. Cognitive rigidity and flexibility : a neuropsychological study. 1984 [cited 2022 Aug 4]; Available from: https://books.google.com/books/about/Cognitive_Rigidity_and_Flexibility_micro.html?hl=tr&id=yaH3nQEACAAJ
227. Karakaş S, Erdoğan E, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İ, Alkan S. Stroop Testi TBAG Formu : Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları ., *Türk Psikiyatr*

- Derg. 1999;2:75–88.
228. Türkeş N, Can H, Kurt M, Elmastaş Dikeç B. A study to determine the norms for the trail making test for the age range of 20-49 in Turkey. *Turk Psikiyatr Derg.* 2015;26(3):189–96.
229. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills.* 1958 Dec;8(3):271–6.
230. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the trail making test - Crowe - 1998 - *Journal of Clinical Psychology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-4679\(199808\)54:5%3C585::AID-JCLP4%3E3.0.CO;2-K](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-4679(199808)54:5%3C585::AID-JCLP4%3E3.0.CO;2-K)
231. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*, Fourth Edition. *J Neurol.* 2005;252:1290–1.
232. Schear JM, Sato SD. Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive test performance. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 1989 [cited 2022 Aug 1];4(1):25–32. Available from: <https://augusta.pure.elsevier.com/en/publications/effects-of-visual-acuity-and-visual-motor-speed-and-dexterity-on->
233. Trail Making Test, Part B as a Measure of Executive Control: Validation Using a Set-Switching Paradigm: *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*: Vol 22, No 4 [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1076/1380-3395%28200008%2922%3A4%3B1-0%3BFT518>
234. Relationships between Parts A and B of the Trail Making Test - Corrigan - 1987 - *Journal of Clinical Psychology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4679\(198707\)43:4%3C402::AID-JCLP2270430411%3E3.0.CO;2-E](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-4679(198707)43:4%3C402::AID-JCLP2270430411%3E3.0.CO;2-E)
235. Holtzer R, Stern Y, Rakitin BC. Predicting age-related dual-task effects with

- individual differences on neuropsychological tests. *Neuropsychology* [Internet]. 2005 [cited 2022 Aug 1];19(1):18–27. Available from: /record/2005-00128-003
236. Klusman LE, Cripe LI, Dodrill CB. Analysis of errors on the Trail Making Test. *Percept Mot Skills* [Internet]. 1989 Aug 31 [cited 2022 Aug 1];68(3 Pt 2):1199–204. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.2466/pms.1989.68.3c.1199?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
 237. Moritz S, Heeren D, Andresen B, Krausz M. An analysis of the specificity and the syndromal correlates of verbal memory impairments in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2001 Feb 14;101(1):23–31.
 238. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary, 3rd ed. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary, 3rd ed. New York, NY, US: Oxford University Press; 2006. xvii, 1216–xvii, 1216.
 239. Thara R, Srinivasan TN. Outcome of marriage in schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 1997 Oct [cited 2022 Jul 20];32(7):416–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9383973/>
 240. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jul 21];26(1):119–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10755673/>
 241. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* [Internet]. 1996 [cited 2022 Jul 21];153(3):321–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8610818/>
 242. Ijaz S, Bolea B, Davies S, Savović J, Richards A, Sullivan S, et al. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2018 Sep 3 [cited 2022 Jul 21];18(1). Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176844/>

243. Joobar R, Rouleau GA, Lal S, Bloom D, Lalonde P, Labelle A, et al. Increased prevalence of schizophrenia spectrum disorders in relatives of neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2005 Sep 1;77(1):35–41.
244. Silverman JM, Mohs RC, Davidson M, Losonczy MF, Keefe RSE, Breitner JCS, et al. Familial schizophrenia and treatment response. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1987 Oct 1 [cited 2022 Jul 22];144(10):1271–6. Available from: <https://europepmc.org/article/med/3661762>
245. Wahlbeck K, Cheine M V, Essali A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1999 Oct 25 [cited 2022 Jul 23];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000059/full>
246. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jul 23];2009(1). Available from: </pmc/articles/PMC7065592/>
247. Obert R, Osenheck R, Oyce J, Ramer C, Eichun X U W, Onathan J, et al. A Comparison of Clozapine and Haloperidol in Hospitalized Patients with Refractory Schizophrenia. <https://doi.org/10.1056/NEJM199709183371202> [Internet]. 1997 Sep 18 [cited 2022 Jul 23];337(12):809–15. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199709183371202>
248. Aksaray G, Oflu S, Kaptano Ğlu C. Şizofrenide Bilişsel İşlevlerde Bozulma.
249. Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med* [Internet]. 1987 [cited 2022 Aug 5];17(1):49–57. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/schizophrenic-syndromes-cognitive-performance-and-neurological-dysfunction/11886329F3C93AB300AFFD84FBD43AED>
250. Nurper Erberk-Özen , Nevzat Yüksel , Cumhuri Boratav SK. Şizofreni, depresyon ve Alkol Bağımlılığında Frontal Bölge İşlevselliğinin

Değerlendirilmesi. 2005;(1):93–103.

251. Mungas D. Differential clinical sensitivity of specific parameters of the Rey Auditory-Verbal Learning Test. *J Consult Clin Psychol*. 1983 Dec;51(6):848–55.
252. Prediction of symptom classes of schizophrenia on the basis of learning and memory capacity | Request PDF [Internet]. [cited 2022 Aug 10]. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/296327266_Prediction_of_symptom_classes_of_schizophrenia_on_the_basis_of_learning_and_memory_capacity
253. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15;72(1):29–39.
254. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Aug 15];18(2):146–61. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wps.20624>
255. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* [Internet]. 1998 Jul [cited 2022 Aug 3];12(3):426–45. Available from: /record/1998-04145-008
256. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophr Bull* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Aug 2];41(5):1095. Available from: /pmc/articles/PMC4535631/
257. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence [Internet]. 2012. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/12/64>
258. Periañez JA, Ríos-Lago M, Rodríguez-Sánchez JM, Adrover-Roig D, Sánchez-Cubillo I, Crespo-Facorro B, et al. Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: sample comparisons and normative data. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Aug

- 2];22(4):433–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17336493/>
259. Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, Edman G, Farde L. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 2];158(1–3):156–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25086658/>
 260. McCleery A, Ventura J, Kern RS, Subotnik KL, Gretchen-Doorly D, Green MF, et al. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophr Res*. 2014 Aug 1;157(1–3):33–9.
 261. Bora E, Pantelis C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013 Mar 1;144(1–3):31–6.
 262. Anderson VM, McIlwain ME, Kydd RR, Russell BR. Does cognitive impairment in treatment-resistant and ultra-treatment-resistant schizophrenia differ from that in treatment responders? *Psychiatry Res* [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 15];230(3):811–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26564550/>
 263. Spangaro M, Martini F, Bechi M, Buonocore M, Agostoni G, Cocchi F, et al. Longitudinal course of cognition in schizophrenia: Does treatment resistance play a role? *J Psychiatr Res*. 2021 Sep 1;141:346–52.
 264. Erna Laere, , Shiau Foon Tee and PYT. Assessment of Cognition in Schizophrenia Using Trail Making Test: A Meta-Analysis. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.30773/pi.2018.07.22>
 265. Cognitive Dysfunction in Schizophrenia and Its Importance to Outcome: The Place of Atypical Antipsychotics in Treatment | Psychiatrist.com [Internet]. [cited 2022 Aug 2]. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/psychotic-disorders/cognitive-dysfunction-schizophrenia-importance-outcome/>
 266. Hovington CL, Lepage M. Neurocognition and neuroimaging of persistent

- negative symptoms of schizophrenia. <https://doi.org/10.1586/ern11173> [Internet]. 2014 Jan 9 [cited 2022 Aug 3];12(1):53–69. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/ern.11.173>
267. Srinivasan L, Thara R, Tirupati SN. Cognitive dysfunction and associated factors in patients with chronic schizophrenia. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2005 [cited 2022 Aug 2];47(3):139. Available from: </pmc/articles/PMC2919788/>
 268. Puig MV, Gener T. Serotonin Modulation of Prefronto-Hippocampal Rhythms in Health and Disease. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2015 Jul 15 [cited 2022 Aug 2];6(7):1017–25. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cn500350e>
 269. Štrac DŠ, Pivac N, Mück-Šeler D. The serotonergic system and cognitive function. *Transl Neurosci* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Aug 2];7(1):35. Available from: </pmc/articles/PMC5017596/>
 270. Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1999 [cited 2022 Aug 15];25(2):233–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10416729/>
 271. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Aug 15];8(3):457–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784157/>
 272. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(6):1018–28.
 273. Verma M, Sahoo S, Nehra R, Grover S. Does clozapine improves cognition in patients with treatment resistant schizophrenia?: An exploratory study. *Schizophr Res* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Apr 19];218:315–7.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32063439/>

274. Kaneda Y, Jayathilak K, Meltzer H. Determinants of work outcome in neuroleptic-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder: cognitive impairment and clozapine treatment. *Psychiatry Res* [Internet]. 2010 Jun 30 [cited 2023 May 3];178(1):57–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20452677/>
275. Bourque J, Lakis N, Champagne J, Stip E, Lalonde P, Lipp O, et al. Clozapine and visuospatial processing in treatment-resistant schizophrenia. <http://dx.doi.org/10.1080/135468052012760917> [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2023 May 3];18(6):615–30. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13546805.2012.760917>
276. Harvey PD, Sacchetti E, Galluzzo A, Romeo F, Gorini B, Bilder RM, et al. A randomized double-blind comparison of ziprasidone vs. clozapine for cognition in patients with schizophrenia selected for resistance or intolerance to previous treatment. *Schizophr Res*. 2008 Oct 1;105(1–3):138–43.
277. Tanaka KF, Shintani F, Fujii Y, Yagi G, Asai M. Serum interleukin-18 levels are elevated in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2000 Sep 25;96(1):75–80.
278. Xiu MH, Chen DC, Wang D, Zhang K, Dong AL, Tang W, et al. Elevated interleukin-18 serum levels in chronic schizophrenia: Association with psychopathology. *J Psychiatr Res*. 2012 Aug 1;46(8):1093–8.
279. Wawrocki S, Druszczyńska M, Kowalewicz-Kulbat M, Rudnicka W. Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention. *Acta Biochim Pol* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 13];63(1):59–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26885772/>
280. Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2022 Aug 13];73(2):213–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.0602313>
281. Dinarello CA. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2022 Aug 13];83(2):447S–455S. Available from:

<https://academic.oup.com/ajcn/article/83/2/447S/4650231>

282. Schmitz T, Chew LJ. Cytokines and Myelination in the Central Nervous System. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2008 Nov 2 [cited 2022 Aug 13];8:1119–47. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2008/574873/>
283. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Apr 7];21(12):1696–709. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903267/>
284. Maes M, Sirivichayakul S, Kanchanatawan B, Vojdani A. Breakdown of the Paracellular Tight and Adherens Junctions in the Gut and Blood Brain Barrier and Damage to the Vascular Barrier in Patients with Deficit Schizophrenia. *Neurotox Res* [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2022 Apr 7];36(2):306–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31077000/>
285. Krathwohl MD, Kaiser JL. Chemokines promote quiescence and survival of human neural progenitor cells. *Stem Cells* [Internet]. 2004 Jan [cited 2022 Aug 24];22(1):109–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14688397/>
286. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nat* 2011 4777362 [Internet]. 2011 Aug 31 [cited 2022 Aug 12];477(7362):90–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature10357>
287. Parajuli B, Horiuchi H, Mizuno T, Takeuchi H, Suzumura A. CCL11 enhances excitotoxic neuronal death by producing reactive oxygen species in microglia. *Glia* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Aug 13];63(12):2274–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26184677/>
288. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, Ohsugi M, Watanabe T, Kubota N, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* [Internet].

- 2006 Sep 8 [cited 2022 Aug 24];281(36):26602–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16809344/>
289. Simeoni E, Hoffmann MM, Winkelmann BR, Ruiz J, Fleury S, Boehm BO, et al. Association between the A-2518G polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1 gene and insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* [Internet]. 2004 Sep [cited 2022 Aug 24];47(9):1574–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15349727/>
 290. Bajetto A, Bonavia R, Barbero S, Schettini G. Characterization of chemokines and their receptors in the central nervous system: physiopathological implications. *J Neurochem* [Internet]. 2002 Sep [cited 2022 Aug 24];82(6):1311–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12354279/>
 291. Xiu MH, Chen DC, Wang D, Zhang K, Dong AL, Tang W, et al. Elevated interleukin-18 serum levels in chronic schizophrenia: Association with psychopathology. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Apr 5];46(8):1093–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22647522/>
 292. Zhang XY, Tan YL, Chen DC, Tan SP, Malouta MZ, Bernard JD, et al. Serum IL-18 level, clinical symptoms and IL-18-607A/C polymorphism among chronic patients with schizophrenia in a Chinese Han population. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Apr 5];68:140–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26974498/>
 293. Teixeira AL, Reis HJ, Nicolato R, Brito-Melo G, Correa H, Teixeira MM, et al. Increased serum levels of CCL11/eotaxin in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2022 Aug 14];32(3):710–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18096286/>
 294. Goldsmith DR, Haroon E, Miller AH, Strauss GP, Buckley PF, Miller BJ. TNF- α and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Aug 11];199:281–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29499967/>

295. Luo Y, He H, Zhang J, Ou Y, Fan N. Changes in serum TNF- α , IL-18, and IL-6 concentrations in patients with chronic schizophrenia at admission and at discharge. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Apr 5];90:82–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30782515/>
296. Kantrowitz JT, Woods SW, Petkova E, Cornblatt B, Corcoran CM, Chen H, et al. D-serine for the treatment of negative symptoms in individuals at clinical high risk of schizophrenia: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomised parallel group mechanistic proof-of-concept trial. *The lancet Psychiatry* [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 15];2(5):403–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26360284/>
297. Dimitrov DH, Lee S, Yantis J, Valdez C, Paredes RM, Braida N, et al. Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway. *Schizophr Res* [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Apr 7];151(1–3):29–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210870/>
298. Gonzalez-Blanco L, Garcia-Portilla MP, Dal Santo F, Garcia-Alvarez L, de la Fuente-Tomas L, Menendez-Miranda I, et al. Predicting real-world functioning in outpatients with schizophrenia: Role of inflammation and psychopathology. *Psychiatry Res* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Apr 7];280. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446217/>
299. Ma J, Yan L, Guo T, Yang S, Ni D, Liu Y, et al. A pilot study of biomarkers of oxidative stress in serum and schizophrenia. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Apr 7];284. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955055/>
300. Murray RM, O’callaghan E, Castle DJ, Lewis SW. A neurodevelopmental approach to the classification of schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 1992 [cited 2022 Aug 15];18(2):319–32. Available from: /record/2005-09770-016
301. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, Patel MX, MacCabe JH, Howes OD, et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Aug

- 15];47(11):1981–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28395674/>
302. Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Kolliakou A, et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Aug 15];46(15):3231–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27605254/>
 303. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2022 Aug 15];169(11):1203–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034655/>
 304. Wolkin A, Barouche F, Wolf AP, Rotrosen J, Fowler JS, Shiue CY, et al. Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1989 [cited 2022 Aug 19];146(7):905–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2568094/>
 305. Kravariti E, Demjaha A, Zanelli J, Ibrahim F, Wise C, MacCabe JH, et al. Neuropsychological function at first episode in treatment-resistant psychosis: findings from the AESOP-10 study. *Psychol Med* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Apr 19];49(12):2100–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348234/>
 306. Demjaha A, Egerton A, Murray RM, Kapur S, Howes OD, Stone JM, et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2022 Aug 15];75(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23890739/>

